



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Maymetsi (sitagliptyna + metformina)
w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych
Analiza weryfikacyjna

nr OT.4230.13.2022

Data ukończenia: 27.02.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

95% CI	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
Komparator	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
LEK	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301)
Lek	<i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne (art. 2. pkt 32)</i>
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
PESEL	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badania kliniczne

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
SWIAD	baza świadczeń NFZ
Technologia	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach <i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i> lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2022 r. poz. 2132) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, 2674)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, 2674, 2770)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	15
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	15
3.3.2. Liczebność populacji	16
3.3.3. Opcje terapeutyczne	17
3.3.4. Wielkość refundacji	22
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.4. Rekomendowane/stosowane technologie medyczne	24
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	24
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	30
3.5. Refundowane technologie medyczne	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	32
4. Ocena analizy klinicznej	34
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	34
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	35
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Analiza skuteczności klinicznej	41

4.2.1.1	SITA +SUL ± MET vs. INS +SUL ± MET	41
4.2.1.2.	SITA +MET +INS vs. PLC +MET +INS.....	42
4.2.2.	Analiza bezpieczeństwa	43
4.2.2.1.	SITA +SUL ± MET vs. INS +SUL ± MET.....	43
4.2.2.2.	SITA +MET ±INS vs. PLC +MET ±INS.....	44
4.2.3.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	46
4.2.3.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	46
4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	48
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	49
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	49
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.2.1.	Wyniki analizy progowej	51
5.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	53
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	53
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	54
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	58
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	60
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	61
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	62
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	65
10.	Kluczowe informacje i wnioski	67
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	72
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	73
13.	Produkty lecznicze refundowane w cukrzycy	74
14.	Źródła.....	83

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 03.11.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2113.2022.2.JDZ
PLR.4500.2112.2022.2.JDZ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Maymetsi (sitagliptinum + metformini hydrochloridum)

Wnioskowana technologia:

- Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. powł. 50 mg + 850 mg, GTIN 03838989744571
- Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. powł. 50 mg + 1000 mg, GTIN 03838989744557

Wnioskowane wskazanie:

- u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:
 - do stosowania, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii lub u pacjentów już leczonych sitagliptyną,
 - do stosowania w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonilomocznika,
 - w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów typu gamma (PPAR γ) (np. tiazolidynedionem), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR γ ,
 - do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia 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:

- Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. powł, 50 mg + 850 mg – ██████████¹
- Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. powł, 50 mg + 1000 mg – ██████████¹

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wnioskodawca:

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

¹ w trakcie oceny wniosku doszło do obniżenia CZN Maymetsi z poziomu ██████████ (pismo Wnioskodawcy z dn. 13.01.2023 r.)

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 3 listopada 2022 r., o znakach: PLR.4500.2112.2022.2.JDZ, PLR.4500.2113.2022.2.JDZ (data wpływu do AOTMiT 3.11.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 poz. 463) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. 50 mg + 850 mg, GTIN 03838989744571,
- Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. 50 mg + 1000 mg, GTIN 03838989744557,

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

W dniu 5 stycznia 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 dużą liczbę zleceń. Dnia 13 stycznia 2023 r., pismem znak MMI.7802.7.2023.TM 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 wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 5 stycznia 2023 r., znak OT.4230.13.2022.KD.10. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 26.01.2023 r. Wnioskodawca nie uzupełnił wszystkich uchybień względem Rozporządzenia MZ. W dniu 14.02.2023 r., po opublikowaniu analizy weryfikacyjnej dla Vimetso i Glypvilo oraz spotkaniu z AOTMiT wnioskodawca przekazał dodatkowy komentarz i uzupełnienie analiz HTA.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Sitagliptyna w połączeniu z metforminą (Maymetsi®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED], Warszawa 2022 r.
- Sitagliptyna w połączeniu z metforminą (Maymetsi®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza kliniczna. [REDACTED], Warszawa 2022 r.
- Sitagliptyna w połączeniu z metforminą (Maymetsi®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza ekonomiczna. [REDACTED], Warszawa 2022 r.
- Sitagliptyna w połączeniu z metforminą (Maymetsi®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza wpływu na budżet. [REDACTED], Warszawa 2022 r.
- Sitagliptyna w połączeniu z metforminą (Maymetsi®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza racjonalizacyjna. [REDACTED], Warszawa 2022 r.
- Sitagliptyna w połączeniu z metforminą (Maymetsi®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. [REDACTED], Warszawa 2023 r.
- Sitagliptyna w połączeniu z metforminą (Maymetsi®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Dodatkowy komentarz i uzupełnienie analiz HTA po opublikowaniu analizy weryfikacyjnej dla Vimetso i Glypvilo oraz spotkaniu z AOTMiT. [REDACTED], Warszawa 2023 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. powł, 50 mg + 850 mg, GTIN 03838989744571 Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. powł, 50 mg + 1000 mg, GTIN 03838989744557
Kod ATC	A10BD07, leki stosowane w cukrzycy, złożone doustne leki hipoglikemizujące
Substancja czynna	sitagliptyna + metformina
Wnioskowane wskazanie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Produkt leczniczy Maymetsi zawiera dwa leki przeciwcukrzycowe o komplementarnych mechanizmach działania, w celu zapewnienia lepszej kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: sitagliptynę, będącą inhibitorem dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) oraz metforminy chlorowodorek, należący do leków z grupy biguanidów.</p> <p><u>Sitagliptyna – mechanizm działania</u></p> <p>Fosforan sitagliptyny po podaniu doustnym jest aktywnym, silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2. Inhibitory DPP-4 są substancjami o działaniu wzmacniającym działanie inkretyn. Hamując enzym DPP-4, sitagliptyna zwiększa stężenia dwóch znanych czynnych inkretyn – glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i zależnego od glukozy polipeptydu insulintropowego (GIP). Inkretyny stanowią część systemu endogenego uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy.</p> <p>Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki. GLP-1 obniża również wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki, prowadząc do zmniejszenia wytwarzania glukozy w wątrobie. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest niskie, nie następuje wzmocnienie uwalniania insuliny ani hamowanie wydzielania glukagonu. Sitagliptyna jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu DPP-4 i w stężeniach stosowanych terapeutycznie nie hamuje blisko spokrewnionych z nim enzymów DPP-8 lub DPP-9.</p> <p>Sitagliptyna ma inną strukturę chemiczną i działanie farmakologiczne niż analogi GLP-1, insulina, pochodna sulfonilomocznika lub meglitynidy, biguanidy, agoniści aktywowanych przez proliferatory peroksysomów receptorów gamma (PPARγ), inhibitory alfa-glukozydazy i analogi amyliny.</p> <p><u>Metformina – mechanizm działania</u></p> <p>Metformina jest biguanidem o właściwościach przeciwcukrzycowych, który zmniejsza stężenia glukozy w osoczu, na czczo i po posiłku. Metformina nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.</p> <p>Metformina może działać w trzech mechanizmach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszając wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikolizy; • umiarkowanie zwiększając wrażliwość na insulinę w tkance mięśniowej, co poprawia obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie; • opóźniając wchłanianie glukozy w jelitach. <p>Metformina pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glogenu, działając na syntazę glogenu. Metformina zwiększa zdolności transportowe określonych rodzajów transporterów glukozy w błonie komórkowej (GLUT-1 i GLUT-4).</p>

Źródło: ChPL Maymetsi

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.04.2021 r. Maymetsi, 50 mg + 850 mg: pozwolenie nr 26366 Maymetsi, 50 mg + 1000 mg: pozwolenie nr 26367
Zarejestrowane wskazania do stosowania	U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2: <ul style="list-style-type: none"> do stosowania, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii lub u pacjentów już leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą; do stosowania w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonylomocznika; w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów typu gamma (PPARγ) (np. tiazolidynedionem), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPARγ; do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	brak

Źródło: ChPL Maymetsi

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Maymetsi nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. Jednakże w 2014 roku oceniano produkty lecznicze zawierające 50 mg sitagliptyny i 1000 mg chlorowodoru metforminy (Janumet, Ristfor). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji, pozytywnie zaopiniowali objęcie refundacją leków Janumet i Ristfor. W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące sitagliptyny w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 209/2014 z dnia 1 września 2014 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ristfor (sitagliptyna/metformina) (...) we wskazaniach:</p> <ol style="list-style-type: none"> leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA$1c$ >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35kg/m2 lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych; leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA$1c$ >7% (>8% w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat). <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ristfor (sitagliptyna/metformina) (...) we ww. wskazaniach w ramach nowej grupy limitowej obejmującej leki zawierające sitagliptynę i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%.</p> <p>Ristfor to preparat złożony zawierający sitagliptynę i metforminę. Metformina jest w leczeniu cukrzycy stosowana standardowo i refundowana. Sitagliptyna została pozytywnie oceniona przez Radę Przejrzystości i rekomendowana do refundacji przez Prezesa Agencji w lipcu 2014 r.</p> <p>Z uwagi na ograniczenia, przedstawione wyniki analizy ekonomicznej należy traktować z ostrożnością. 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>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 260/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ristfor (sitagliptyna/metformina) (...) we wskazaniach:</p> <ol style="list-style-type: none"> leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą >20 lat) w ramach nowej grupy limitowej obejmującej leki zawierające sitagliptynę i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%. <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Lek Ristfor jest preparatem złożonym zawierającym sitagliptynę i metforminę. Metformina jest w leczeniu cukrzycy stosowana standardowo i refundowana od dawna. Sitagliptyna była pozytywnie oceniona przez Radę Przejrzystości i rekomendowana 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. 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 style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTM nr 208/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/metformina) (...) we wskazaniach:</p> <ol style="list-style-type: none"> leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c>7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych; leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat). <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/metformina) (...) w ww. wskazaniach w ramach nowej grupy limitowej obejmującej leki zawierające sitagliptynę i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%.</p> <p>Janumet to preparat złożony zawierający sitagliptynę i metforminę. Metformina jest w leczeniu cukrzycy stosowana standardowo i refundowana. Sitagliptyna została pozytywnie oceniona przez Radę Przejrzystości i rekomendowana do refundacji przez Prezesa Agencji w lipcu 2014 r. Z uwagi na ograniczenia, przedstawione wyniki analizy ekonomicznej należy traktować z ostrożnością. 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 style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 259/2014 z dnia 1 września 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/metformina) (...) we wskazaniach:</p> <ol style="list-style-type: none"> leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku >70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonilomocznika z powodu: otyłości przy BMI>35 kg/m² lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych, leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonilomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu HbA1c >7% (>8% w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat), w ramach nowej grupy limitowej obejmującej leki zawierające sitagliptynę i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%. <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Sitagliptyna była pozytywnie oceniona przez Radę Przejrzystości i rekomendowana do refundacji (uchwała z dnia 28 lipca 2014 r.).</p> <p>Przedstawione wyniki analizy ekonomicznej należy traktować z ostrożnością ze względu na wybór technik analitycznych oraz możliwe obniżenia kosztów komparatorów w mechanizmach RSS. Biorąc pod uwagę analizę wpływu na budżet przyjęta populacja wejściowa jest niedoszacowana w związku z tym wynik analizy wpływu na budżet jest zaniżony.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Maymetsi, 50 mg + 850 mg, 56 tabl. powl. GTIN 03838989744571 - [redacted] ² Maymetsi 50 mg + 1000 mg, 56 tabl. powl. GTIN 03838989744557 - [redacted] ²
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

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

Produkt leczniczy Maymetsi od 1 stycznia 2023 r. jest refundowany w ramach grupy limitowej „258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4”, w której znajdują się również leki jednoskładnikowe zawierające wildagliptynę oraz sitagliptynę. Szczegóły refundacji omówiono w rozdziale 13.

Wskazanie objęte refundacją to 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), co oznacza, że oceniany wniosek dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:

- u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii (pominięcie wymogu uzyskania wartości HbA1c > 7% przez co najmniej 3 miesiące),
- już leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą,
- z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania:
 - maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, w leczeniu potrójnie skojarzonym z pochodną sulfonilomocznika, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych,
 - maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR γ , w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPAR γ) (np. tiazolidynedionem), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych,
 - stałej dawki insuliny i metforminy, w leczeniu potrójnie skojarzonym z insuliną, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych.

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

Przesłane wraz z wnioskiem refundacyjnym analizy nie odpowiadały ocenianemu problemowi decyzyjnemu, o czym wnioskodawca został poinformowany i poproszony o stosowne uzupełnienia. Wnioskodawca nie uzupełnił niezgodności względem Rozporządzenia MZ³.

² w trakcie oceny wniosku doszło do obniżenia CZN Maymetsi z poziomu [redacted] (pismo Wnioskodawcy z dn. 13.01.2023 r.)

³ Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r. poz. 74)

Uwagi dot. komparatorów:

- W populacji pacjentów stosujących SUL+MET (pochodna sulfonylomocznika + 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 ust. 6. Rozporządzenia**). Zgodnie z aktualnym brzemieniem § 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia należy przedstawić porównania z „refundowanymi technologiami opcjonalnymi”. Porównanie z jednym, wybranym refundowanym komparatorem nie jest wystarczające do spełniania wymagań minimalnych.

Uwagi dot. interwencji:

- 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 ust. 6. Rozporządzenia**).

Uwagi dot. populacji:

- Wnioskodawca nie przedstawił żadnych porównań w populacji pacjentów stosujących metforminę w maksymalnej tolerowanej dawce (METmax) (**§ 4. ust. 3 pkt 1 i § 3 ust. 6. Rozporządzenia**; patrz uwaga dot. komparatorów powyżej).
- Wnioskodawca nie przedstawił żadnych porównań w populacji pacjentów stosujących METmax + agonista receptora PPAR γ (w Polsce dostępny nier refundowany pioglitazon; (**§ 4. ust. 3 pkt 1 i § 3 ust. 6. Rozporządzenia**; patrz uwaga dot. komparatorów powyżej).

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

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

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; osób młodych (MODY); bez skłonności do ketozy; stabilna; typu 2.
- cukrzyca insulinoniezależna u osób młodych.

Etiologia i patofizjologia

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

- predyspozycje genetyczne: występowanie choroby w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
- czynniki środowiskowe: nadwaga oraz otyłość (zwłaszcza brzuszna, BMI ≥ 25 kg/m² i/lub obwód w talii >80 cm (kobiety); >94 cm (mężczyźni); mała aktywność fizyczna, nieodpowiednia dieta (uboga w błonnik, warzywa oraz owoce, zawierająca duże ilości węglowodanów i tłuszczów);
- cukrzyca ciążowa;
- nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90$ mm Hg);
- dyslipidemia (stężenie cholesterolu frakcji HDL <40 mg/dl (>1,0 mmol/l) i/lub triglicerydów >150 mg/dl (>1,7 mmol/l).

Obraz kliniczny

Cukrzyca typu 2 w połowie przypadków przebiega bezobjawowo. Objawy pojawiają się w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi i mogą wystąpić dopiero po kilku latach. Do klasycznych objawów cukrzycy typu 2 zalicza się: osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu (poliuria) oraz nadmierne pragnienie (polidypsja). Mogą także wystąpić ropne zakażenia skóry lub zakażenia układu moczowo-płciowego. Niekontrolowana cukrzyca prowadzi do rozwoju przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów chorych. Sprzyjają im również zaburzenia gospodarki węglowodanowej.

Rozpoznanie

Wg najnowszych zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022) badanie w kierunku cukrzycy należy przeprowadzić raz w ciągu 3 lat u każdej osoby < 45. r.ż. Niezależnie od wieku badanie to wykonuje się co roku u osób z grup ryzyka, wśród których wyróżnia się: osoby z nadwagą i otyłością, z cukrzycą występującą w rodzinie, mało aktywne fizycznie, z grupy środowiskowej/etnicznej o większym narażeniu na cukrzycę, u których w poprzednim badaniu stwierdzono stan przedcukrzycowy, kobiety z przebytą cukrzycą ciążową, kobiety, które urodziły dziecko o masie ciała > 4 kg, osoby z nadciśnieniem tętniczym, z dyslipidemią, kobiety z zespołem policystycznych jajników oraz osoby z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Przebieg naturalny i rokowanie

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

Źródło: Jardiance (empagliflozyna), WS.4230.2.2022

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

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

3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo:

- punktem wyjścia była baza LEK⁴.
- Następnie na podstawie udzielonej refundacji aptecznej zidentyfikowano pacjentów w bazie SWIAD⁵.

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

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

⁴ prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego danych refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na recepty, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne

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

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

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

3.3.2. Liczebność populacji

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SD – odchylenie standardowe podane dla próbki;

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

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

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

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

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

3.3.3. Opcje terapeutyczne

W oparciu o najbardziej aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia – lista leków refundowanych, obowiązujące od 1 marca 2023 r., we wskazaniach związanych z leczeniem cukrzycy w powszechnej refundacji były następujące technologie lekowe:

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

Na dzień 1 marca 2023 w refundacji powszechnej u pacjentów z cukrzycą dostępnych było 21 technologii lekowych, w przypadku skojarzenia insuliny glargine z liksysenatydem obwieszczenie to było wprowadzającym (pierwszorazowym).

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

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

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

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

technologia	AZ	BW	CN	DN	IB	IN	IW	PO	WE	WP	X	ZK
ACR		12		1	1 855	4	2	1		2	213 986	23
ALO					1							
DAP					312				2		29 484	
DUL				6	48						11 898	
EMP		2			693	2					68 510	3
ERT					1							
EXE					17							
GKZ		65		7	9 759	20	16	5	2	10	1 111 048	171
GLK					259							
GLP					375						7 210	1
GMP	1	61	2	11	6 290	13	8	2		7	877 176	191
INS		230	464	4 543	7 289	51	10	4	1	23	1 227 616	235
KAN				1	141						12 105	
LIN					1 052				1			
LIR					134							
MET	2	303	7	1 408	17 990	120	19	20	7	50	3 940 442	840
MET+DAP					106				1			
MET+EMP					51							
MET+ROZ					1							
MET+SAX					41							
MET+SIT					191							
MET+WIL					132							
PIO					64							
SAX					147							
SAX+DAP					7							
SEM				10	71						14 364	1
SIT					399							
SIT+ERT					7							
WIL					408						1	
SUMA	3	513	470	5 922	26 774	170	41	23	11	85	4 673 405	1 135

AZ – obecni lub byli pracownicy zakładów produkujących azbest;

BW – pacjent posiadający uprawnienia cudzoziemca;

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

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

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

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

IW – inwalida wojskowy;

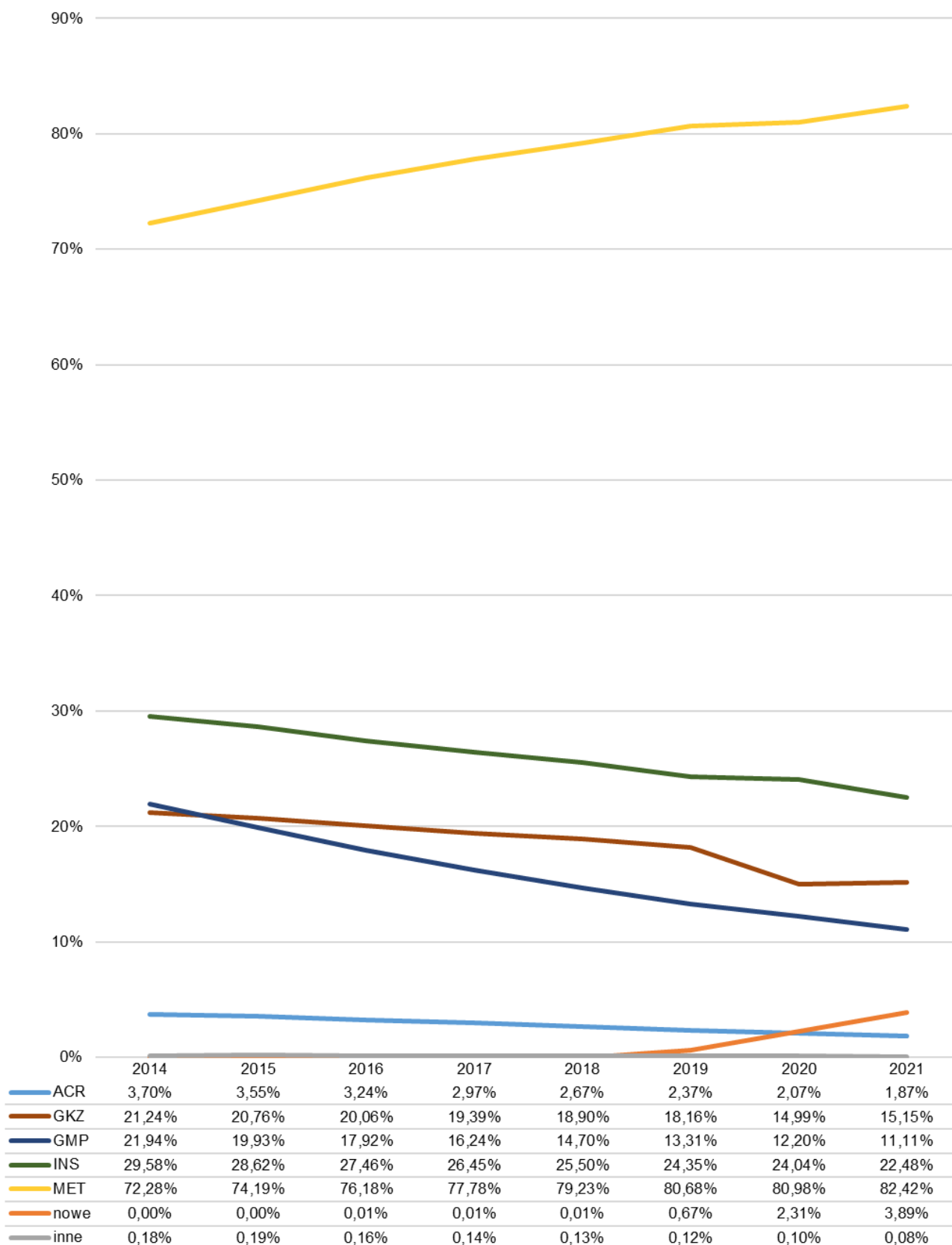
PO – żołnierze i pracownicy oraz weterani poszkodowani poza granicami państwa;

WE – poszkodowani weterani, uszczerbek 30%;

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

X – brak uprawnień dodatkowych;

ZK – Zasłużony Honorowy Dawca Krwi lub Zasłużony Dawca Przeszczepu



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

Rysunek 1. Stosowane opcje terapeutyczne w leczeniu cukrzycy – rozpowszechnienie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.3.4. Wielkość refundacji

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

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

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

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

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

3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych

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

3.4. Rekomendowane/stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

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

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

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

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

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
PTD 2022 (Polska)	<p><u>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022 Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego</u> <u>Doustne leki przeciwcukrzycowe i agonści receptora GLP-1 w terapii cukrzycy typu 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformina powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu 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 – floszyny lub agonistów receptora GLP-1. (A) Terapię skojarzoną w świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy też rozważyć w nasilonej hiperglikemii. • U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy intensywnej kacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Oprócz metforminy efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1. (A) • U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i skurczową niewydolnością serca, należy preferować wybór floszyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania, powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. (A)

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

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Opcje leczenia, gdy kolejne interwencje są niezbędne</u></p> <p>1.7.17. Wprowadzaj leki w terapii skojarzonej stopniowo, sprawdzając skuteczność i tolerancję każdego leku.</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>1.7.19 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których terapia dwulekowa metforminą i drugim lekiem doustnym nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>1.7.20 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana, a terapia dwulekowa nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ terapię opartą na insulinie.</p> <p>1.7.21 Jeżeli terapia trójlekowa metforminą i dwoma innymi lekami jest nieskuteczna, źle tolerowana lub przeciwwskazana, rozważ terapię trójlekową, zmieniając jeden z leków na agonistę receptora GLP-1 u dorosłych, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mają BMI (ang. body mass index) ≥ 35 kg/m² (...) i specyficzne psychologiczne lub medyczne problemy z otyłością, lub • mają BMI < 35 kg/m² oraz: <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia insulina miałaby istotny wpływ na życie zawodowe lub ○ utrata wagi wpłynęłaby w sposób znaczący na choroby współistniejące do otyłości <p><u>Terapia oparta na insulinie</u></p> <p>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.</p> <p>1.7.27 Rozważ zmianę insuliny NPH na insulinę detemir lub insulinę glarginę u dorosłych pacjentów z cukrzycą t. 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 mogli by 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. (...) <p><u>Poziom dowodów, siła rekomendacji:</u></p> <p><i>Nie podano</i></p>
AAACE 2022 (Ameryka Północna)	<p>Wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia ds. Praktyki Klinicznej w Endokrynologii Klinicznej (American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice): Kompleksowa opieka w cukrzycy</p> <p><u>Leczenie hipoglikemizujące u pacjentów z cukrzycą typu 2</u></p> <p>R 12.2.4. Niezależnie od kontroli glikemii, celu terapeutycznego, stosowanego leczenia, jeżeli pacjent ma wysokie ryzyko wstąpienia żylnej choroby zakrzepowej, niewydolność serca i/lub przewlekłej choroby nerek, lekarz powinien przepisać mu agonistę receptora GLP-1 lub inhibitor SGLT2, z uwagi na udowodnione korzyści w wyżej wymienionych stanach u pacjentów z cukrzycą typu 2 (siła rekomendacji: A; BEL 1]</p> <p>R 12.2.5 Leczenie cukrzycy powinno być zindywidualizowane w oparciu o poziom glikemii i obecność chorób współistniejących, powikłań oraz dostęp do terapii. Metformina jest często preferowaną terapią początkową. Inne leki mogą być właściwe w leczeniu pierwszej linii lub w skojarzeniu z metforminą w celu obniżenia stężenia glukozy oraz w leczeniu specyficznych chorób współistniejących (takich jak żylna choroba zakrzepowa, niewydolność serca, przewlekła niewydolność nerek, otyłość, niealkoholowe stłuszczenie wątroby) (siła rekomendacji: A; BEL 1]</p> <p>R 12.2.6 U części nowo zdiagnozowanych pacjentów, z cukrzycą typu 2 i nasiloną hiperglikemią (HbA1c $\geq 7,5\%$), u których mało prawdopodobne będzie uzyskanie celu związanego z poziomem hemoglobiny glikowanej z wykorzystaniem monoterapii, warto rozważyć wczesne włączenie terapii złożonej, zwykle metforminy</p>

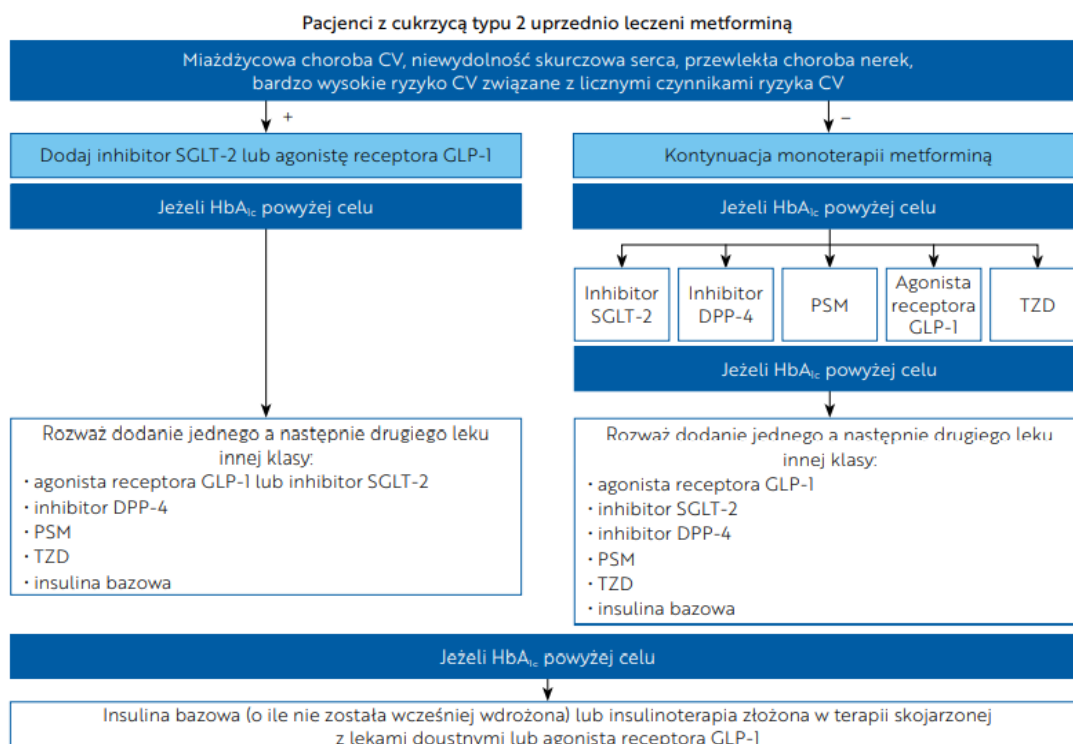
Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	<p>w skojarzeniu z innym lekiem, niepowodującym hipoglikemii, zwłaszcza z agonistą receptora GLP-1, inhibitorem SGLT2 lub inhibitorem DPP-4. (siła rekomendacji: A; BEL 1).</p> <p>R 12.2.7 U nowo zdiagnozowanych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz wyjściowym stężeniem HbA1c >9.0% i/lub HbA1c powyżej celu terapeutycznego o 1,5%, należy wdrożyć, oprócz zmiany trybu życia, podwójną lub potrójną terapię, zwykle z wykorzystaniem metforminy. Terapia skojarzona insuliną z innym lekiem jest zalecana, gdy istnieją znaczące objawy hiperglikemii, zwłaszcza katabolizmu (utrata wagi) lub bardzo wysokie stężenia HbA1c (>10%/86 mmol/mol) lub stężenie glukozy we krwi (≥ 300 mg/dL/ 16.7 mmol/L). (siła rekomendacji: A; BEL 1)</p> <p>R 12.2.10 Pacjenci z cukrzycą typu 2, którzy rozpoczną terapię metforminą, powinni ją kontynuować do czasu, aż wystąpi nietolerancja lub przeciwwskazanie do jej stosowania. Jeżeli jest potrzebne bardziej intensywne leczenie hipoglikemizujące, należy dodać inne leki do metforminy. (siła rekomendacji: B; BEL 2)</p> <p>R 12.2.11 U większości pacjentów, którzy wymagają bardziej intensywnej terapii hipoglikemizującej, z wykorzystaniem agonisty receptora GLP-1 lub insuliny, powinni najpierw otrzymać leczenie agonistą receptora GLP-1. Jeżeli dalsza intensyfikacja leczenia jest konieczna, należy włączyć pacjentowi insulinę bazową lub zmienić terapię na skojarzenie w stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1 (insulina glargina U100 p lixisenatide (GlarLixi) lub insulina degludec p liraglutide (IdegLira)). (siła rekomendacji: A BEL 1)</p> <p>R 12.2.12 Insulina powinna być przepisywana pacjentom z cukrzycą typu 2, gdy nieinsulinowa terapia hipoglikemizująca nie pozwoliła uzyskać celów związanych z poziomem glikemii lub gdy u pacjenta występują objawy hiperglikemii (siła rekomendacji: A; BEL 1)</p> <p>R 12.2.14 U wielu pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych bazową insuliną i nieosiągających celów terapeutycznych, można znacząco poprawić kontrolę glikemii poprzez dodanie agonisty receptora GLP-1 lub zmianę terapii na skojarzenie w stałej proporcji insuliny bazowej i agonisty receptora GLP-1 (insulina glargina U100 p lixisenatide (GlarLixi) lub insulina degludec p liraglutide (IdegLira)). Jedną z tych zmian powinna być wdrożona przed włączeniem insuliny w trakcie posiłku. (siła rekomendacji: A; BEL 1)</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A: bardzo silna B: silna C: słaba D: pierwotnie oparta na opinii eksperta</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>BEL-1 – najwyższy poziom dowodów (ang. best evidence level) - 1: dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych lub z metaanalizy badań klinicznych.</p>
<p>ADA/EASD 2022 (Amerykańskie/ Europejskie)</p>	<p><u>Leczenie hiperglikemii w cukrzycy typu 2. Wspólny konsensus Amerykańskiego Stowarzyszenia ds. Cukrzycy (American Diabetes Association, ADA) oraz Europejskiego Stowarzyszenia Badań w cukrzycy (European Association for the Study of Diabetes, EASD)</u></p> <p><u>Uzgodnione zalecenia (wybrano tylko te, które odnoszą się do farmakoterapii):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z żylną chorobą zakrzepową, należy zastosować agonistę receptora GLP-1 z udowodnioną skutecznością w zapobieganiu MACE, lub inhibitor SGLT2 z udowodnioną korzyścią w zapobieganiu MACE, niewydolności serca i poprawie funkcjonowania nerek • U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i eGFR ≥ 20 ml/min na 1.73 m² oraz współczynnikiem a buminy do kreatyniny w moczu (UACR, urinary a bumini/ creatinine ratio) >3.0 mg/ mmol (>30 mg/ g), należy włączyć inhibitor SGLT2 w celu obniżenia ryzyka MACE, niewydolności serca i poprawy funkcjonowania nerek (...). Jeżeli takie leczenie nie jest tolerowane w lub jest przeciwwskazane, można rozważyć agonistę receptora GLP-1 w celu redukcji MACE i kontynuację takiej terapii do momentu, gdy wskazane będzie prowadzenie terapii nerkozastępczej. • U pacjentów z niewydolnością serca należy stosować inhibitor SGLT2 (...) • U pacjentów ze stabilną żylną chorobą zakrzepową, ale z wieloma czynnikami ryzyka chorób ze strony układu sercowo – naczyniowego (np. wiek ≥ 55 lat, otyłość, palenie tytoniu, dyslipidemia, albuminuria), należy zastosować agonistę receptora GLP-1 (...) lub inhibitor SGLT2, decyzja o włączeniu agonisty GLP-1 lub inhibitora SGLT2 powinna być podjęta niezależnie od wcześniejszego stosowania metforminy. • Inhibitory SGLT2 oraz agonisty receptora GLP-1 obniżają ryzyko wystąpienia MACE niezależnie od wyjściowego stężenia HbA1c. U pacjentów z niewydolnością serca, przewlekłą niewydolnością nerek lub wieloczynnikowym ryzykiem wystąpienia chorób ze strony układu sercowo-naczyniowego, decyzja o włączeniu inhibitora SGLT2 lub agonisty receptora GLP-1 powinna być podejmowana niezależnie od wyjściowego stężenia HbA1c • W przypadku pacjentów w podeszłym wieku wybór leku poprawiającego funkcjonowanie serca i nerek powinien odbywać się w taki sam sposób jak w przypadku innych pacjentów. • U młodszych pacjentów z cukrzycą (<40 lat), należy rozważyć wczesne włączenie terapii skojarzonej. • Kobietom w wieku reprodukcyjnym należy doradzić stosowanie antykoncepcji lub unikanie ekspozycji na leki, które mogą uszkodzić płód. <p><u>Poziom dowodów, siła rekomendacji:</u></p> <p>Nie podano (Nad wytycznymi pracował panel ekspertów wyznaczonych przez ADA oraz EASD, którzy przy formułowaniu zaleceń korzystali z metodologii GRADE)</p>

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
<p>RACG 2022 (Australia)</p>	<p><u>Leki hipoglikemizujące u nowo zdiagnozowanych pacjentów z cukrzycą typu 2.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Metformina powinna być wybierana częściej niż inne leki z uwagi na niskie ryzyko hipoglikemii i zwiększenia masy ciała (A, poziom 1A] Pacjenci z zaburzeniami metabolicznymi (np. hipoglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata masy ciała) powinni otrzymywać insulinę w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, aby skorygować względny niedobór insuliny. (D, konsensus] <p><u>Wprowadzanie bardziej zaawansowanego leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dostosowanie właściwej dawki i/lub dodanie leku obniżającego stężenie glukozy, powinno być prowadzone w celu uzyskania celu związanego z hemoglobiną glikowaną (HbA1c) w ciągu 3-6 miesięcy. (D, konsensus] Jeżeli cele związane z kontrolą glikemii nie są osiągnięte, należy dodać leki z innej grupy w celu poprawy glikemii. (B, poziom 2] <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A: Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki, najmocniejszy dowód był z poziomu 1</p> <p>B: Można traktować dowody jako praktyczne wskazówki w większości sytuacji, najmocniejszy dowód był z poziomu 2</p> <p>D: Dowody są słabe i należy je traktować z ostrożnością, najmocniejszy dowód był z poziomu 4 lub stanowi konsensus ekspertów</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1A: <p>a) Przegląd systematyczny lub metaanaliza wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych</p> <p>b) Kompleksowe poszukiwanie dowodów</p> <p>c) Autorzy unikali błędów selekcji przy wyborze włączonych publikacji</p> <p>d) Autorzy ocenili każdy artykuł pod kątem ważności</p> <p>e) Badanie raportuje jasne wnioski, które są poparte danymi i odpowiednimi analizami</p> <p>LUB</p> <p>Odpowiednio zaprojektowane RCT z odpowiednią mocą, aby odpowiedzieć na hipotezę badawczą</p> <p>a) Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych</p> <p>b) Co najmniej 80% pacjentów było obserwowanych do założonego punktu czasowego</p> <p>c) Pacjenci i badacze byli zaślepieni co do leczenia*</p> <p>d) Pacjentów analizowano w grupach terapeutycznych, do których zostali przydzieleni</p> <p>e) Wielkość próby była wystarczająco duża, aby wykryć wynik będący przedmiotem zainteresowania</p> <ul style="list-style-type: none"> 2: <p>Przegląd systematyczny lub randomizowane badanie kliniczne, które nie spełnia kryteriów opisanych dla poziomu 1A</p>
<p>DCCPGEC 2020 (Kanada)</p>	<p>Farmakologiczna kontrola glikemii u dorosłych z cukrzycą typu 2: aktualizacja z 2020 r. Wytyczne opracowane przez Komisję Ekspertów ds. Wytycznych Praktyk Klinicznych Kanady ds. Cukrzycy</p> <p><u>Leczenie bardziej zaawansowane</u></p> <p>10) U dorosłych pacjentów wymagających dostosowania leczenia lub wprowadzenia bardziej zaawansowanego leczenia w celu poprawy kontroli glikemii, wybór leku hipoglikemizującego powinien być zindywidualizowany w oparciu o priorytety kliniczne (...) (siła rekomendacji: B, poziom dowodów: 2</p> <p>a) u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w wieku ≥ 60 lat z co najmniej dwoma czynnikami ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego należy rozważyć następujące klasy leków:</p> <p>-agonista receptora GLP-1 z udokumentowaną skutecznością w zapobieganiu MACE (siła rekomendacji: A, poziom 1A dla dulaglutynu; siła rekomendacji: B, poziom dowodów: 2 dla liraglutynu; siła rekomendacji: C, poziom dowodów: 2 dla semaglutynu podawanego podskórnie] lub</p> <p>- inh bitor SGLT2 z udokumentowaną skutecznością kardiologiczną i nefrologiczną, jeżeli szacowany GFR wynosi >30 mL/min/1.73m² w celu redukcji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> hospitalizacji z powodu niewydolności serca (siła rekomendacji: B poziom dowodów: 2 dla dapagliflozyny i kanagliflozyny] progresji nefropatii (siła rekomendacji: C, poziom dowodów: 3 dla dapagliflozyny i kanagliflozyny <p>b), jeżeli priorytetem jest redukcja ryzyka hipoglikemii, należy rozważyć dołączenie leku inkretynowego (inh bitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), inhibitora SGLT2, akarbozy i/lub pioglitazonu w celu poprawy kontroli glikemii i zachowania niskiego ryzyka hipoglikemii. (siła rekomendacji: A, poziom dowodów:1A]</p> <p>c), jeżeli priorytetem jest utrata masy ciała, należy rozważyć dodanie agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2 w celu uzyskania kontroli glikemii z większą utratą masy ciała niż w przypadku innych leków. (siła rekomendacji: A, poziom dowodów: 1A].</p>

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

MACE – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse CV events), **HbA_{1c}** – hemoglobina glikowana

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



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

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

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

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

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

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

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

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

3.4.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

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

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. MZ z 2023 r., poz. 13), obecnie w leczeniu cukrzycy dostępne są substancje czynne przedstawione w poniższej tabeli.

Szczegóły refundacji patrz rozdział 13. *Produkty lecznicze refundowane w cukrzycy.*

Tabela 12. Substancje czynne refundowane cukrzycy

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

* - nowa technologia pierwszorazowo pojawiająca się na obwieszczeniu z 20 lutego 2023 r. – skojarzenie długodziałającego analogu insuliny z agonistą GLP-1

Warto nadmienić, że zakres refundowanych wskazań w przypadku niektórych substancji czynnych został doprecyzowany względem zarejestrowanych wskazań:

- dla **długodziałających analogów insuliny** jako:
 - cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$;
 - cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii;
 - cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).
- dla **flozyn**:
 - cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:
 - 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
 - 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub

- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu,
 - otyłość.
- dla **agonistów GLP-1** włączając w to również nowy produkt zawierający skojarzenie z długodziałającym analogiem insuliny jako:
 - cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu.
- dla **inhibitorów DPP-4** jako:
 - 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).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Przedstawiono następujące porównania:

1. w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia metforminą i pochodną sulfonilomocznika - sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika vs. insulina bazowa w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (SITA+MET+SUL vs. INS+MET+SUL),
2. w populacji pacjentów stosujących insulinę w skojarzeniu z metforminą – sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą i insulinoterapią vs. intensyfikacja insulinoterapii w skojarzeniu z metforminą (SITA+INS+MET vs. INS+MET).

Uzasadnienie wyboru komparatorów wnioskodawcy

INS+MET+SUL u pacjentów po niepowodzeniu leczenia MET+SUL

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022) u pacjentów nieosiągających kontroli glikemii podczas stosowania metforminy i pochodnej sulfonilomocznika stosowane mogą być:

- inhibitory SGLT-2,
- agoniści receptora GLP-1,
- insulina.

(...) Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym, inhibitory SGLT-2 oraz agoniści GLP-1 po nieskuteczności dwóch leków przeciwcukrzycowych są stosowane jedynie w specyficznym zawężonej populacji chorych na cukrzycę typu 2, tj. u chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Z tego względu leków należących do tych grup nie uwzględniono jako komparatorów dla sitagliptyny w terapii potrójnej. (...)

Intensyfikacja INS+MET u pacjentów stosujących INS+MET

W populacji chorych nieskutecznie leczonych insuliną w stałej dawce w połączeniu z metforminą lub bez, komparator dla sitagliptyny stanowi intensyfikacja leczenia, tj. insulinoterapia złożona. Insulinoterapia złożona obejmuje: dodanie do insuliny bazowej krótko-/szybkodziałającego preparatu insuliny przed głównym posiłkiem, wielokrotne wstrzyknięcia, zastosowanie mieszanki insuliny ludzkiej/analog dwufazowy insuliny w 2 wstrzyknięciach.

Uwagi analityków Agencji

Analitycy Agencji uważają przyjęte komparatory za **niewystarczające** do oceny wnioskowanego problemu decyzyjnego.

W piśmie dotyczącym niespełniania wymagań minimalnych wnioskodawca został poproszony o przedstawienie porównań:

- z refundowanymi agonistami receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd) +SUL+MET oraz inhibitorami SGLT-2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna) +SUL+MET u pacjentów, pacjentów, u których terapia pochodną sulfonilomocznika i metforminą okazała się nieskuteczna
- w populacji pacjentów, u których metformina w maksymalnej tolerowanej dawce była niewystarczająca do uzyskania kontroli glikemii oraz u pacjentów, u których nie uzyskano kontroli glikemii podczas terapii metforminą w maksymalnej dawce oraz agonistą receptora PPAR γ (pioglitazonem).

Wnioskodawca odmówił przedstawienia dodatkowych porównań, podtrzymując swoje zdanie odnośnie agonistów GLP-1 oraz iSGLT-2, a także wskazując jako powód odmowy istniejącą refundację leku Maymetsi oraz niskie zużycie pioglitazonu u pacjentów po niepowodzeniu monoterapii metforminą.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że wnioskowane wskazane refundacyjne nie wyklucza pacjentów po niepowodzeniu terapii SUL+MET spełniających kryteria refundacji agonistów GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2. Ograniczenia refundacyjne w przypadku iSGLT-2 oraz GLP-1 są iluzoryczne, ponieważ przedstawiają typową charakterystykę pacjentów z cukrzycą typu 2 (nadmierna masa ciała, niewłaściwy styl życia prowadzący zarówno do rozwoju cukrzycy jak i dyslipidemii). Ponadto, złożony wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia istniejącej refundacji o pacjentów, którzy nie spełniają aktualnie kryterium refundacji leku Maymetsi (wymóg uzyskiwania przez pacjentów wartości HbA $1c$ >7% przez co najmniej 3 miesiące), a dynamika sprzedaży leków zależy od wielu czynników i udziały w rynku mogą ulec zmianie. Z wyżej wymienionych powodów należało uzupełnić analizy o dodatkowe porównania.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że wnioskodawca nie przedstawił modelu odnoszącego się do ocenianego problemu decyzyjnego. Wnioskodawca nie uzupełnił analiz mimo wezwania Agencji. Analitycy Agencji uznają model za **niewystarczający** do oceny wnioskowanego leku. Wyniki przedstawiane przez wnioskodawcę nie mogą służyć do oceny efektywności kosztowej leku Maymetsi. Wnioskodawca nie przedstawił kluczowego porównania SITA+MET vs. SUL+MET w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia MET, u których nie są aktualnie refundowane leki zawierające inhibitory DPP-4 (sitagliptyna i wildagliptyna), tj. pacjenci z wartością HbA $1c$ ≤7% przez co najmniej 3 miesiące.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2: <ul style="list-style-type: none"> 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 nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. 	niezgodna z kryteriami włączenia	Wnioskodawca nie przedstawił porównań w populacji pacjentów stosujących METmax + agonista receptora PPAR γ (w Polsce dostępny nierefundowany pioglitazon). Brak uwzględnienia ww. populacji argumentował niskim zużyciem pioglitazonu w Polsce.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> sitagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika sitagliptyna + insulina +/-metformina 	inna niż wymieniona	Uwagi analityków poniżej
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> insulina bazowa + pochodna sulfonilomocznika + metformina intensyfikacja leczenia insuliną +/-metformina 	inny niż wymieniony	Wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanymi agonistami receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd) +SUL+MET oraz inhibitorami SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna) +SUL+MET.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> kontrola glikemii: <ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c; odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7%; zmiana FPG; zmiana masy ciała; gospodarka lipidowa bezpieczeństwo 	niezgodne z założonymi	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> badania retrospektywne lub prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, badania wtórne. 	wymienione w AKL w rozdz. 3.1.2.	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane poprawnie
Inne kryteria	publikacje w językach polskim i angielskim	publikacje w językach innych niż polski lub angielski	Kryteria zdefiniowane poprawnie

Interwencja

W populacji pacjentów stosujących SUL+MET wnioskodawca przyjął, że interwencją będzie SITA+SUL+MET, a komparatorem stosowanie INS+SUL+MET. Zdaniem analityków Agencji, pacjenci stosujący SUL+MET mogą jednak przechodzić na stosowanie SITA+MET (sulfonilomocznik rozważany jest jedynie w zmniejszonej dawce, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii). Wnioskodawca nie przedstawił porównania SITA+MET vs. INS+MET.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

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

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

Ponadto przeszukano:

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

Jako datę wyszukiwania podano 5 września 2022 r.

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 24 lutego 2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych, analitycy Agencji nie odnaleźli żadnych dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny z insuliną u chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności terapii metforminą w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika.

Dla populacji pacjentów, u których stosowanie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii do przeglądu włączono:

- 2 badania RCT umożliwiające pośrednie porównanie SITA +SUL ±MET vs. INS +SUL ±MET (Hermansen 2007 / Moses 2016 i LEAD-5);

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny z intensyfikacją leczenia insuliną. Dla populacji pacjentów, u których stała dawka insuliny nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii włączono:

- 2 badania RCT porównujące SITA +INS ±MET vs. PLC +INS ±MET (Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010).

Wśród badań wtórnych, spełniających kryteria włączenia i opublikowanych po 2018 roku, odnaleziono 4 publikacje (Dicembrini 2020, Wang 2019, Yang 2020, Yang 2021). Większość z nich charakteryzowała się niską lub krytycznie niską jakością według skali AMSTAR 2. Główne wyniki i wnioski z odnalezionych badań wtórnych przedstawiono w AKL w rozdziale 4.1.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
SITA+SUL± MET vs. PLC+SUL± MET			
Hermansen 2007 Źródło finansowania: Merck & Co., Inc.	Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane; Liczba ośrodków: bd Zaślepienie: podwójne Interwencja:	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni i kobiety w wieku 18-75 lat, • cukrzyca typu 2, • poprzednia terapia, składająca się wyłącznie z glimepirydu lub jego skojarzenia z metforminą bądź stosowanie innego OAD w monoterapii, terapii dwu-/trójlekowej lub niestosowanie 	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c do 24 tyg. od rozpoczęcia leczenia. Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana FPG, • zmiana stężenia glukozy 2h po posiłku,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>SITA+SUL± MET vs. PLC+SUL ±MET</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg.</p> <p>Hipoteza: bd</p> <p>Dawkowanie: SITA 100 mg/d, MET ≥ 1500 mg/d, SUL (GLIM) ≥4 mg/d</p>	<p>żadnych leków przeciwcukrzycowych przez 8 tygodni przed włączeniem do badania**</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1 w wywiadzie, leczenie insuliną przez 8 tygodni przed włączeniem do badania, zaburzenia funkcji nerek, nadwrażliwość, nietolerancja bądź inne przeciwwskazania do stosowania glimepirydu, sulfonylomocznika, metforminy lub pioglitazonu <p>Liczba pacjentów: SITA N=222 PLC N=219</p>	<ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia lipidów osocza w stosunku do wartości początkowych, zmiana wskaźników HOMA-β, stosunku proinsuliny do insuliny, HOMA-IR i QUICKI, zmiana masy ciała, zdarzenia niepożądane insulinooporność (stężenie insuliny na czczo, HOMA-IR); zmiana HbA1c w subpopulacjach w zależności od wyjściowego HbA1c, wieku, płci i BMI; zdarzenia niepożądane.
<p>Moses 2016 <u>Źródło finansowania:</u> Merck & Co., Inc.</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane;</p> <p>Liczba ośrodków: 48 (w 9 krajach)</p> <p>Zasłepienie: podwójne</p> <p>Interwencja: SITA+SUL± MET vs. PLC+SUL ±MET</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 24 tyg. <p>Hipoteza: superiority</p> <p>Dawkowanie: SITA 100 mg/d, MET ≥ 1500 mg/d, SUL (GLIM) ≥2 mg/d SUL (GLIK) ≥50% max dawki zarejestrowanej</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni i kobiety w wieku 18-75 lat, cukrzyca typu 2 i brak odpowiedniej kontroli glikemii (HbA1c ≥7,5% i ≤10%), aktualna terapia obejmująca podawanie stałej dawki glimepirydu (≥2 mg/d) lub gliklazu (≥50% maksymalnej zarejestrowanej dawki dla danego preparatu) i metforminy (≥1500 mg/d) przez 10 tygodni lub dłużej przed badaniem przesiewowym <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1, kwasicca ketonowa w wywiadzie, wcześniejsza terapia, opierająca się na inhibitorze DPP-4 lub agoniście receptora GLP-1 bądź konieczność leczenia insuliną przez 12 tygodni przed podpisaniem świadomej zgody, znaczące zaburzenia układu sercowo-naczyniowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy, zaburzenia funkcji nerek (szacowany klirens kreatyniny 2-krotnie górna granica normy aminotransferazy alaninowej (ALT) lub asparaginianowej (AST) lub glukoza na czczo 14,4 mmol/l przy randomizacji <p>Liczba pacjentów: SITA, N=213; PLA, N=214</p>	<p>Pierwszorządowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA1c do 24 tyg. od rozpoczęcia leczenia. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia glukozy 2h po posiłku, zmiana FPG, zmiana masy ciała, zdarzenia niepożądane.
INS+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL			
<p>LEAD-5 <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk A/S</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane</p> <p>Liczba ośrodków: 107 (w 17 krajach)</p> <p>Zasłepienie: brak</p> <p>Interwencja: INS+MET+SUL vs. PLC+MET+SUL</p> <p>Okres obserwacji:</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek: 18-80 lat cukrzyca typu 2 leczona OAD przez minimum 3 miesiące BMI ≤ 45 kg/m² HbA1c: 7,5-10% (1 OAD) lub 7-10% (>1 OAD) 	<p>Pierwszorządowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA1c od wartości wyjściowych do 26 tyg. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana masy ciała; zmiana obwodu talii; zmiana FPG;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	26 tyg. Hipoteza: brak Dawkowanie: INS (GLA) średnia 24 IU, MET do 2000 mg/d, SUL (GLIM) do 4 mg/d	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie metforminy 2 g/d +glipepirydu 4 mg/d przez minimum 3 tyg. i FPG: 7,5-12,8 mmol/l Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> • insulinoterapia przez okres 3 miesięcy przed badaniem (wyjątek stanowi krótkotrwała terapia wdrożona ze względu na chorobę współistniejącą) • stosowanie leków innych niż OAD, które mogą mieć wpływ na poziom glukozy we krwi • niewydolność wątroby lub nerek • choroba nowotworowa • klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa • retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki • nadciśnienie tętnicze ($\geq 180/100$ mmHg) • nawracające epizody hipoglikemii w wywiadzie lub nieświadomość hipoglikemii • obecność przeciwciał dla antygenów wirusa HBV lub HCV • ciąża Liczba pacjentów: GLA, N=234 PLC, N=115	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana PPG; • zmiana funkcji komórek β (stosunek proinsuliny do C-peptydu); • zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi; • częstość rytmu serca; • zdarzenia niepożądane, w tym epizody hipoglikemii.
SITA +INS \pmMET vs. PLC +INS \pmMET			
Mathieu 2015 <u>Źródło finansowania:</u> Merck & Co., Inc.	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane Liczba ośrodków: bd Zasłepienie: podwójne Interwencja: SITA +INS \pm MET vs. PLC +INS \pm MET Okres obserwacji: 24 tyg. Hipoteza: brak danych Dawkowanie: SITA 100 mg/d, MET ≥ 1500 mg/d, INS (GLA) dostosowywana względem poziomu glukozy we krwi	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • wiek: 18-80 lat; • cukrzyca typu 2; • u pacjentów z cukrzycą typu 2 zdiagnozowaną w wieku ≥ 40 lat rozpoczęcie terapii insuliną co najmniej 3 lata po diagnozie; • u pacjentów z cukrzycą typu 2 zdiagnozowaną w wieku < 40 lat lub w wieku ≥ 40 lat, którzy rozpoczęli terapię insuliną w ciągu 3 lat od momentu diagnozy kwalifikacja również w przypadku poziomu peptydu C na czczo równego 0,7 ng/ml; • pacjenci na stałej dawce insuliny glargine podawanej wieczorem[^]/ insuliny (mieszanka insuliny lub insulina bazowa inna niż glargine podawana wieczorem)^{^^} w połączeniu lub bez metforminy (≥ 1500 mg/d) przez ≥ 10 tyg.; • nieodpowiednia kontrola glukemii zdefiniowana jako HbA1c w zakresie 7,5-11% [58,5-96,7 mmol/]; • pacjenci na stałej dawce insuliny (mieszanki insuliny lub insulina bazowa) w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika i poziomem 	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana dawki insuliny (IU/d) w trakcie leczenia; • bezpieczeństwo i tolerancja sitagliptyny w trakcie intensywnego miareczkowania insuliny bazowej Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c w trakcie leczenia, • zmiana FPG, • zmiana masy ciała, • odsetek pacjentów, którzy osiągają docelowy poziom FPG 4,0-5,6 mmol/l [72-100 mg/dl], • czas do osiągnięcia docelowego poziomu FPG.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		HbA1c w zakresie 7,5-10% [58,5-85,8 mmol/l] ^{^^} ; • FPG w zakresie 7,2-15,0 mmol/l [130-270 mg/d] Kryteria wykluczenia: AKL wnioskodawcy str. 46 Liczba pacjentów: SITA, N=329 PLC, N=329	
Vilsbøll 2010 Źródło finansowania: Merck & Co., Inc.	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane Liczba ośrodków: w 24 krajach Zaślepienie: podwójne Interwencja: SITA +INS ±MET vs. PLC +INS ±MET Okres obserwacji: 24 tyg. Hipoteza: brak danych Dawkowanie: SITA 100 mg/d, MET ≥ 1500 mg/d, INS ≥ 15IU/d (brak informacji o rodzaju INS)	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 21 lat, cukrzyca typu 2; BMI w zakresie 20-43 kg/m² chorzy przyjmujący insulinę (≥15 IU/d; długodziałające analogi insuliny, analogi o pośrednim czasie działania lub mieszanki insuliny) w monoterapii lub w połączeniu z metforminą (≥1 500 mg/d); nieodpowiednia kontrola glukemii zdefiniowana jako HbA1c w zakresie 7,5-11%; Kryteria wykluczenia: AKL wnioskodawcy str. 46 Liczba pacjentów: SITA, N=322 PLC, N=319	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA1c. w trakcie leczenia. Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> zmiana FPG, zmiana PPG, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA1c <7% lub 6,5%, zmiana funkcji komórek β, zmiana poziomu lipidów (cholesterol całkowity, HDL-C, LDL-C, nie-HDL-C, TG), zmiana masy ciała, bezpieczeństwo

^ kwalifikacja do 2-tygodniowego okresu próbnego; ^^ kwalifikacja do 2-tygodniowego okresu próbnego po 2-tygodniowym okresie zmiany i stabilizacji dawki insuliny (do insuliny glargine podanej wieczorem); ^^ kwalifikacja do kwalifikacji do 2-tygodniowego okresu próbnego po 2-tygodniowym okresie wymywania pochodnej sulfonilomocznika oraz zmiany i stabilizacji dawki insuliny (jeśli konieczne);

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

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań pierwotnych w skali Jadad. Włączone badania na 4 lub 5 punktów (na 5 możliwych).

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 błędów systematycznego zaproponowaną przez Cochrane. Zdaniem wnioskodawcy, niemal wszystkie włączone do przeglądu randomizowane badania kliniczne charakteryzowały się wysoką lub umiarkowaną jakością. Szczegółową ocenę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych wg wnioskodawcy

Badanie	Procedura randomizacji	Utajenie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
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

Ocena jakości badań wtórnych

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.

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.

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 mieszanki insulinowe (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 jednocześnie 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 powyżej różnice w rodzaju pochodnej sulfonylomocznika oraz okresach obserwacji w badaniach włączonych dla populacji chorych leczonych uprzednio metforminą oraz 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 analityków

Odnotowano heterogeniczność w charakterystyce pacjentów włączonych do porównania pośredniego. 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 o ok. 8 kg większej masie ciała. Dodatkowo, co także odnotował wnioskodawca, ponad połowę pacjentów z badania Moses 2016 stanowiły osoby rasy azjatyckiej.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

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 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 analityków:

Badania Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010 nie spełniały kryteriów włączenia w zakresie wybranego komparatora. Dla populacji osób leczonych metforminą i insuliną wskazanym komparatorem jest intensyfikacja leczenia insuliną. 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)”. W związku z powyższymi wynikami dla subpopulacji stosującej insulinę należy interpretować z ostrożnością.

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. PLC +SUL ± MET) i LEAD-5 (INS +SUL +MET vs. PLC +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.

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. Analiza skuteczności klinicznej

4.2.1.1 SITA +SUL ± MET vs. INS +SUL ± MET

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. PLC +SUL ± MET) i LEAD-5 (INS +SUL +MET vs. PLC +SUL +MET).

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). Do badania Moses 2016 włączono 213 pacjentów w grupie SITA i 214 w grupie PLC. Do badania LEAD-5 włączono 232 pacjentów w grupie badanej oraz 114 w grupie kontrolnej. Okres obserwacji w badaniach Hermansen 2007 i Moses 2016 wynosił 24 tygodnie, natomiast w badaniu LEAD-5 - 26 tygodni.

Średnia wieku pacjentów z włączonych badań wynosiła 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%), natomiast 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 wynosił odpowiednio dla grup sitagliptyny i placebo średnio 9,3 i 10,6 lat, w badaniu Moses 2016 kolejno 7,5 oraz 8,0 lat. 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 i INS w redukcji poziomu HbA1c (MD=0,07% (95%CI: - 0,21; 0,35));
- istotnie statystyczną przewagę na korzyść komparatora w zakresie liczby pacjentów, którzy uzyskali HbA1c<7,0% (OR= 9,24 (1,38, 61,66));
- istotnie statystyczną przewagę na korzyść komparatora w zakresie redukcji FPG (MD=22,53 mg/dl (95%CI: 8,51; 36,55));
- brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami SITA i INS w zakresie zmiany masy ciała (MD=0,77 kg (95%CI: -0,85; 2,39)).

Szczegółowe wyniki porównania pośredniego przedstawiono poniżej.

Tabela 16. 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 PLC MD/OR (95% CI) RD (95% CI)	INS vs PLC 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)	OR=9,24 (1,38; 61,66) ** RD=0,25 (0,17; 0,34)
Zmiana FPG od wartości wyjściowych [mg/dl]	MD= -19,17 (-27,18; -11,16)	MD=-41,70 (-53,21; -30,19)	MD=22,53 (8,51; 36,55)
Masa ciała [kg]	MD=0,41 (-0,86; 1,68)*	MD= 1,18 (0,18; 2,18)	MD=0,77 (-0,85; 2,39)

* metaanaliza badań Hermansen 2007 i Moses 2016 (w badaniu Hermansen 2007 uwzględniono wyniki dla subpopulacji stosującej metforminę i pochodną sulfonilomocznika jako terapię dodaną);

** oszacowania analityków 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 wpływał na wnioskowanie w zakresie wspomnianego punktu końcowego.

4.2.1.2. SITA +MET +INS vs. PLC +MET +INS

W populacji osób 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 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 PLC+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 od ramienia. Czas trwania cukrzycy wahał się w od 12 do 14 lat. W badaniu Mathieu 2015 86,6% chorych w ramieniu SITA i 86% chorych w ramieniu PLC 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 PLC (MD=-0,50% (95%CI: -0,70; -0,30));
- istotnie statystycznie różnice pomiędzy grupami w odsetkach chorych osiągających HbA1c <7% (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 PLC 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)).

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

Tabela 17. Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności (badania Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010, okres obserwacji: 24 tyg.)

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

Tabela 18. Liczba pacjentów z HbA1c <7% (Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010, okres obserwacji: 24 tyg.)

Punkt końcowy	Badanie	SITA +MET +INS, n (%)	PLC+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)	2,42 (1,70; 3,43) 0,18 (0,11; 0,25)	2,51 (1,85; 3,40) 0,13 (0,02; 0,23)
	Vilsbøll 2010	40 (13,1)	16 (5,1)	2,79 (1,53; 5,10) 0,08 (0,03; 0,12)	

4.2.2. Analiza bezpieczeństwa

4.2.2.1. SITA +SUL ± MET vs. INS +SUL ± MET

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. PLC +SUL ± MET) i LEAD-5 (INS +SUL +MET vs. PLC +SUL +MET). Okres obserwacji w badaniach Hermansen 2007 i Moses 2016 wynosił 24 tygodnie, natomiast w badaniu LEAD-5 - 26 tygodni.

Analiza bezpieczeństwa sitagliptyny w porównaniu z insuliną glargine jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika 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 19. 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 PLC		INS vs PLC		Porównanie pośrednie	
	OR (95% CI)	RD (95% CI)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	SITA vs INS OR (95% CI)	RD (95% CI)
Jakiegokolwiek ZN	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 ZN	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)
ZN 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	6,94 (1,13; 42,65)	0,12 (0,07; 0,18)	2,03 (1,15; 3,58)	0,12 (0,03; 0,21)	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)	0,45 (0,22; 0,90)	-0,08 (-0,16; -0,01)	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)	0,24 (0,06; 0,96)	-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)

* metaanaliza badań Hermansen 2007 i Moses 2016 (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 sulfonilomocznika jako terapię dodaną)

ns – nie oszacowano

4.2.2.2. SITA +MET ±INS vs. PLC +MET ±INS

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.

Do badania Mathieu 2015 włączono 329 pacjentów w grupie SITA +MET ±INS oraz 329 w grupie PLC+MET±INS. Do badania Vilsbøll 2010 włączono 322 pacjentów w grupie badanej oraz 319 pacjentów w grupie kontrolnej. 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 PLC +MET ±INS (OR=1,45 (95%CI: 1,06; 1,98)) w badaniu Vilsbøll 2010, co nie zostało potwierdzone w badaniu Mathieu 2015, gdzie nie odnotowano znaczących różnic między grupami (OR=0,79 (95%CI: 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 SITA 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 SITA, niż PLC (OR=1,99 (95%CI: 1,21; 3,27)).
- w badaniu Mathieu 2015 istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania hipoglikemii (OR=0,51 (95%CI: 0,37; 0,70)) i hipoglikemii bezobjawowej (OR=0,52 (95%CI: 0,32; 0,84)) w grupie badanej niż kontrolnej,
- 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 20. Kluczowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa, odnotowane u $\geq 3\%$ w jednym z ramion (badania Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010)

Punkt końcowy	Badanie	SITA +INS \pm MET n/N (%)	PLC+INS \pm MET n/N (%)	OR (95% CI) RD (95% CI)	Metaanaliza OR (95% CI) RD (95% CI)
Jakiegokolwiek ZN	Mathieu 2015	213/329 (64,7)	230/329 (69,9)	0,79 (0,57; 1,10) 0,05 (-0,12; 0,02)	ns [^]
	Vilsbøll 2010	168/322 (52,2)	137/319 (42,9)	1,45 (1,06; 1,98) 0,09 (0,02; 0,17)	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Mathieu 2015	48/329 (14,6)	73/329 (22,2)	0,60 (0,40; 0,90) -0,08 (-0,13; -0,02)	ns [^]
	Vilsbøll 2010	50/322 (15,5)	27/319 (8,5)	1,99 (1,21; 3,27) 0,07 (0,02; 0,12)	
Ciężkie ZN	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 ZN	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)	0,51 (0,37; 0,70) -0,16 (-0,23; -0,08)	-
	Vilsbøll 2010	bd	bd	-	
Hipoglikemia bezobjawowa	Mathieu 2015	30 (9,1)	53 (16,1)	0,52 (0,32; 0,84) -0,07 (-0,12; -0,02)	-
	Vilsbøll 2010	bd	bd	-	
Hipoglikemia objawowa	Mathieu 2015	83 (25,2)	121 (36,8)	0,58 (0,41; 0,81) -0,12 (-0,19; -0,05)	ns [^]
	Vilsbøll 2010	50 (15,5)	25 (7,8)	2,16 (1,30; 3,59) 0,08 (0,03; 0,13)	
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

[^] z powodu dużej heterogeniczności nie przeprowadzono metaanalizy wyników ($I^2 > 75\%$)

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wybrane informacje na podstawie ChPL Maymetsi

Nie prowadzono badań klinicznych skojarzenia sitagliptyna/metformina jednak wykazano biorównoważność skojarzenia sitagliptyna/metformina z podawaniem sitagliptyny jednocześnie z metforminą. Zgłaszano poważne działania niepożądane, w tym zapalenie trzustki i reakcje nadwrażliwości. Zgłaszano występowanie hipoglikemii w przypadku leczenia skojarzonego z pochodną sulfonilomocznika (13,8%) i insuliną (10,9%).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku (występującymi często, $\geq 1/100$ i $< 1/10$), występującymi u pacjentów otrzymujących sitagliptynę w skojarzeniu z metforminą, stosowanych w monoterapii w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

- hipoglikemia,
- nudności,
- wzdęcia.
- wymioty.

Obserwowano większą częstość występowania niektórych działań niepożądanych przy stosowaniu sitagliptyny i metforminy w skojarzeniu z innymi przeciw cukrzycowymi produktami leczniczymi w porównaniu z badaniami sitagliptyny i metforminy stosowanych w monoterapii. Obejmowały one hipoglikemię (działanie niepożądane występowało bardzo często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną), zaparcia (często przy stosowaniu z pochodnymi sulfonilomocznika), obrzęki obwodowe (często przy stosowaniu z pioglitazonem) i ból głowy oraz suchość w ustach (niezbyt często przy stosowaniu z insuliną).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Maymetsi

Ogólne

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

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 Maymetsi oraz inne potencjalnie budzące wątpliwości produkty lecznicze. W przypadku potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Maymetsi. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Kwasica mleczanowa

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

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

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

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

Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Produkt leczniczy Maymetsi jest przeciwwskazany u pacjentów z GFR <30 ml/min i należy go tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek.

Hipoglikemia

U pacjentów przyjmujących Maymetsi w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika lub insuliną może wystąpić ryzyko hipoglikemii. Konieczne może być zatem zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny.

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 sitagliptyną, a w przypadku kilku zgłoszeń po pierwszej dawce. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Maymetsi, ocenić czy są możliwe inne 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 Maymetsi.

Zabieg chirurgiczny

Podawanie produktu leczniczego Maymetsi musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

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

Zmiana stanu klinicznego pacjentów z uprzednio kontrolowaną cukrzycą typu 2

Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio dobrze wyrównaną w wyniku stosowania produktu leczniczego Maymetsi, u których wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub choroby kliniczne (zwłaszcza niesprecyzowane i słabo określone) powinni zostać niezwłocznie poddani badaniu na obecność oznak kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować poziom elektrolitów i ketonów w surowicy, stężenie glukozy we krwi oraz, w przypadku wskazań, odczyn pH krwi i stężenia mleczanów, pirogronianów i metforminy. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych dwóch rodzajów kwasicy, należy natychmiast odstawić leczenie i zastosować odpowiednie środki zaradcze.

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

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Maymetsi. Baza VigiAccess raportuje dane dotyczące substancji czynnych, zatem poniższe dane odnoszą się również do innych produktów leczniczych zawierających sitagliptynę i metforminę. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 14 419 pacjentów. 6 627 (46%) zgłoszeń pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej, 4 192 (29%) z Azji, zaś 3 390 (24%) z Europy. W ostatnich latach najwięcej działań zaraportowano w 2017 roku – 2418 (17% wszystkich zgłoszeń), 2015 r. – 1900 zgłoszeń (13%) oraz w 2016 roku – 1898 (13% wszystkich zgłoszeń). W roku 2022 zgłoszono 623 zdarzenia (4% zgłoszeń).

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

Tabela 21. Zestawienie wybranych DN po zastosowaniu leku Maymetsi wg WHO (na dzień 21.02.2022 r.)

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		4 547 (15%)
	biegunka	1 054
	zapalenie trzustki	702
	nudności	690
	wymioty	534
Badania		3 725 (12%)
	zwiększone stężenie glukozy we krwi	1 432
	nieprawidłowy poziom glukozy we krwi	457
	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	351
	wzrost wagi	326
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		3 306 (11%)
	nieskuteczność leku	672
	zmęczenie	277
	zgon	265
	złe samopoczucie	245

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

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

W dniu 23.02.2023 r. przeszukano strony: URPL, EMA, FDA w celu odnalezienia komunikatów bezpieczeństwa związanych z zastosowaniem ocenianej technologii, przy wykorzystaniu słów kluczowych: Maymetsi, Janumet, Ristfor, sitagliptin, metformin.

Odnaleziono komunikat FDA dotyczący zwiększonego ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki oraz zmian przednowotworowych trzustki w przypadku stosowania leków inkretynowych u chorych z cukrzycą typu 2 [FDA 2013], a także komunikat dotyczący możliwości wystąpienia silnych bólów stawów podczas terapii inhibitorem DPP-4 u pacjentów z cukrzycą typu 2 [FDA 2015].

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

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

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

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

Przedstawiono następujące porównania:

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

Wnioskodawca zastosował następujące techniki analityczne:

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

Perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta), roczny horyzont czasowy. Wnioskodawca założył brak śmiertelności pacjentów w horyzoncie analizy. Wnioskodawca przyjął brak różnic w skuteczności porównywanych terapii i na podstawie tego założenia wybrał jako technikę analityczną analizę minimalizacji kosztów.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

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

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – populacja po niepowodzeniu MET+SUL

Parametr	SITA+MET+SUL	INS+MET+SUL
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	██████	██████
Koszt inkrementalny [zł]	██████	
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
Koszt leczenia [zł]	██████	██████
Koszt inkrementalny [zł]	██████	

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – populacja pacjentów stosujących INS

Parametr	SITA+INS+MET	INS+MET
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	██████	██████
Koszt inkrementalny [zł]	██████	
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
Koszt leczenia [zł]	██████	██████
Koszt inkrementalny [zł]	██████	

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

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

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że wnioskodawca nie przedstawił modelu odnoszącego się do ocenianego problemu decyzyjnego. Wnioskodawca nie uzupełnił analiz mimo wezwania Agencji. Analitycy Agencji uznają model za **niewystarczający** do oceny wnioskowanego leku. Wyniki przedstawiane przez wnioskodawcę nie mogą służyć do oceny efektywności kosztowej leku Maymetsi. Wnioskodawca nie przedstawił kluczowego porównania SITA+MET vs. SUL+MET w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia MET, u których nie są aktualnie refundowane leki zawierające inhibitory DPP-4 (sitagliptyna i wildagliptyna), tj. pacjenci z wartością HbA1c ≤ 7% przez co najmniej 3 miesiące.

5.2.1. Wyniki analizy progowej

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

Tabela 24. Urzędowe ceny zbytu leku Maymetsi z art. 13 [zł] – populacja po niepowodzeniu MET+SUL

Porównanie SITA+MET+SUL vs. INS+MET+SUL, CMA		
Perspektywa NFZ		
	Wnioskowana UCZ [zł]	UCZ [zł]
Maymetsi 56 tab., 50 mg + 850 mg	[redacted]	[redacted]
Maymetsi 56 tab., 50 mg + 1000 mg	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
	Wnioskowana UCZ [zł]	UCZ [zł]
Maymetsi 56 tab., 50 mg + 850 mg	[redacted]	[redacted]
Maymetsi 56 tab., 50 mg + 1000 mg	[redacted]	[redacted]

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

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

Tabela 25. Urzędowe ceny zbytu leku Maymetsi z art. 13 [zł] – populacja pacjentów stosujących INS

Porównanie SITA+INS+MET vs. INS+MET, CMA		
Perspektywa NFZ		
	Wnioskowana UCZ [zł]	UCZ [zł]
Maymetsi 56 tab., 50 mg + 850 mg	[redacted]	[redacted]
Maymetsi 56 tab., 50 mg + 1000 mg	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
	Wnioskowana UCZ [zł]	UCZ [zł]
Maymetsi 56 tab., 50 mg + 850 mg	[redacted]	[redacted]
Maymetsi 56 tab., 50 mg + 1000 mg	[redacted]	[redacted]

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

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

5.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości. Analiza jednokierunkowa obejmowała 5 lub 6 scenariuszy. Model wnioskodawcy nie odnosi się jednak do ocenianego problemu decyzyjnego. Analitycy Agencji odstępują od oceny stabilności wyników wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Wniosek obejmuje szerszą populację niż oceniona w ramach AE (patrz rozdział 3.1.2.2 <i>Ocena analityków Agencji</i>).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Wniosek obejmuje inne interwencje niż ocenione w ramach AE (patrz rozdział (patrz rozdział 3.1.2.2 <i>Ocena analityków Agencji</i>).
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca porównał się jedynie z niektórymi refundowanymi komparatorami (patrz rozdział 3.1.2.2 <i>Ocena analityków Agencji</i>).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca przedstawił CMA
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto roczny horyzont czasowy. Długość horyzontu czasowego dopuszczalna w CMA
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	Wnioskodawca przedstawił CMA
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	nd	Roczny horyzont czasowy
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	Wnioskodawca przedstawił CMA
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	Wnioskodawca przedstawił CMA
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna wnioskodawcy wydaje się prawidłowa, jednak model wnioskodawcy nie odnosi się do ocenianego problemu decyzyjnego. Wnioskodawca przyjął brak różnic w skuteczności porównywanych terapii i na podstawie tego założenia wybrał jako technikę analityczną analizę minimalizacji kosztów. Wnioskodawca nie przedstawił jednak kluczowego porównania SITA+MET vs. SUL+MET.

Należy zwrócić uwagę, że wniosek obejmuje szerszą populację niż oceniona w ramach AE, inne interwencje niż ocenione w ramach AE, a wnioskodawca porównał się jedynie z niektórymi refundowanymi komparatorami (patrz rozdział 3.1.2.2 *Ocena analityków Agencji* i 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*). Analizy wnioskodawcy cechują liczne ww. ograniczenia, tym samym krytycznie niska wiarygodność. Analitycy Agencji uznają model za **niewystarczający** do oceny wnioskowanego leku. Wyniki przedstawiane przez wnioskodawcę nie mogą służyć do oceny efektywności kosztowej leku Maymetsi.

Model wnioskodawcy cechuje niski poziom wykonania, w szczególności stosowanie długich formuł programu Excel oraz umieszczanie parametrów w formułach (w tym ceny wnioskowanej technologii, sic!). Dodatkowo wnioskodawca przedstawia aktualizacje analiz w formie kolejnych aneksów zamiast w formie numerowanych wersji raportu wraz z odpowiadającym mu modelem analizy ekonomicznej. Należy zwrócić uwagę, że zaktualizowane analizy podstawowe wnioskodawcy zostały umieszczone w aneksach do aneksów pierwotnych analiz.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że wnioskodawca nie przedstawił modelu odnoszącego się do ocenianego problemu decyzyjnego. Wnioskodawca nie uzupełnił analiz mimo wezwania Agencji. Analitycy Agencji uznają model za **niewystarczający** do oceny wnioskowanego leku. Wyniki przedstawiane przez wnioskodawcę nie mogą służyć do oceny efektywności kosztowej leku Maymetsi. Wnioskodawca nie przedstawił kluczowego porównania SITA+MET vs. SUL+MET w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia MET, u których nie są aktualnie refundowane leki zawierające inhibitory DPP-4 (sitagliptyna i wildagliptyna), tj. pacjenci z wartością HbA1c \leq 7% przez co najmniej 3 miesiące.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

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

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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

Wnioskodawca nie przedstawił walidacji zewnętrznej mimo wezwania analityków Agencji. Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych odnoszących się do wnioskowanego problemu decyzyjnego.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca nie przedstawił modelu odnoszącego się do ocenianego problemu decyzyjnego. Wnioskodawca nie uzupełnił analiz mimo wezwania Agencji. Modelu wnioskodawcy nie można poprawić bez istotnego nakładu pracy, de facto oznaczającego zaprojektowanie i zbudowanie nowego modelu za wnioskodawcę, co wykracza poza weryfikację analiz wnioskodawcy.

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

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o rozszerzeniu warunków (wskazań refundacyjnych) finansowania ze środków publicznych sitagliptyny w połączeniu z metforminą zawartych w leku Maymetsi w leczeniu cukrzycy typu 2. Wyróżniono następujące populacje:

- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną lub pochodną sulfonylomocznika, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii:
 - z pochodną sulfonylomocznika u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonylomocznika;
 - jako lek uzupełniający podanie insuliny u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii

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

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze i warianty

Istniejący

- finansowanie na obecnych zasadach: zastosowanie schematów wielolekowych.

Nowy

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

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

Analiza wrażliwości

Poza analizą podstawową wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla kosztów i dawek insuliny. Zakres testowanych scenariuszy był ograniczony.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

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

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

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

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

Udziały

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

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

Koszty

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

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

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym jak we wniosku	ok. 3 mln	
Liczebność populacji docelowej		
Pacjenci ⁶ stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (zł)

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Scenariusz nowy				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Koszty produktu Maymetsi zawierającego skojarzenie sitagliptyny z metforminą				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Koszty inkrementalne				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				

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

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

⁶ wnioskodawca w analizie przyjmuje wartość **pacjentolat**, będącą wynikiem mnożenia wyjściowej liczby pacjentów w subpopulacjach przez odsetek chorych skłonnych dopłacać za lek oraz prognozowaną wartość udziałów

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

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

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

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

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

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

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

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

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

Wnioskodawca w ramach uzupełnień (z dnia 26 stycznia 2023 r. oraz z dnia 14 lutego 2023 r.) przedstawił dwa zestawienia kosztów dla sytuacji nie uwzględnionej w analizach podstawowych. Porównań nie implementowano do modelu analizy wpływu na budżet.

Zestawienie 1. Odpowiadając na zarzut dotyczący braku 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 Maymetsi, przedstawiono porównanie przyjmując założenia:

- 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;
- przyjęto horyzont roczny na pacjenta,
- przedstawiono perspektywę NFZ oraz wspólną.

Tabela 30. Porównanie kosztów SITA+MET – stosowanie dwóch produktów vs produkt Maymetsi

Substancja czynna	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
SITA+MET (Maymetsi)		
SITA+MET (dwa produkty)	402,56	593,00
różnica		

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione obliczenia oraz przeprowadzili aktualizację w związku z wejściem do refundacji kolejnych produktów generycznych dla sitagliptyny od marca 2023 roku. Przyjęto również pewne założenia: zużycie przeliczono na podstawie danych o DDD WHO, przyjęto że rok ma 365,25 dni, uwzględniono:

- Avamina, tabl. powł., 1000 mg, 90 tab., perspektywa: NFZ 13,99 zł, wspólna 18,79 zł;
- Sitagliptin BIOTON, tabl. powł., 100 mg, perspektywa: NFZ 28,34 zł, wspólna 40,49 zł.

Tabela 31. Porównanie kosztów SITA+MET – stosowanie dwóch produktów vs produkt Maymetsi – aktualizacja

	SITA	MET	suma	Maymetsi	różnica
DDD	100 mg	2 000 mg	-	2 tab.	-
opk./rok	26,09	8,12	-	13,04	-
perspektywa NFZ	380,12 zł	88,88 zł	483,24 zł		
dopłata pacjenta	176,62 zł	77,92 zł	197,45 zł		
perspektywa wspólna	556,75 zł	166,80 zł	680,69 zł		

Przyjmując oszacowania analityków Agencji jako aktualne należy wskazać, że koszty stosowania dwóch produktów oszacowano na wyższe niż w zestawieniu wnioskodawcy. Stosowanie produktu złożonego Maymetsi w miejsce terapii prowadzonej z wykorzystaniem dwóch produktów jednoskładnikowych jest [redacted] z perspektywy NFZ oraz wspólnej jednak [redacted] z punktu widzenia pacjentów. [redacted] dla NFZ będą generowane niezależnie od przyjętej wielkości populacji.

Zestawienie 2. Odpowiadając na zarzut dotyczący braku porównań z właściwymi technologiami alternatywnymi, przedstawiono hipotetyczne porównanie leku Maymetsi z akarbozą w skojarzeniu z metforminą.

Tabela 32. Porównanie kosztów SITA+MET vs akarboza + MET

Substancja czynna	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Maymetsi	[redacted]	[redacted]
akarboza+metformina	580,82	922,71
różnica	[redacted]	[redacted]

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione obliczenia oraz przeprowadzili aktualizację w związku z obowiązującym od marca 2023 roku Obwieszczeniem MZ. Przyjęto również pewne założenia: zużycie przeliczono na podstawie danych o DDD WHO, przyjęto że rok ma 365,25 dni, uwzględniono:

- Glucobay 100, tabl., 100 mg, perspektywa: NFZ 12,76 zł, wspólna 18,23 zł;
- Sitagliptin BIOTON, tabl. powł., 100 mg, perspektywa: NFZ 28,34 zł, wspólna 40,49 zł.

Tabela 33. Porównanie kosztów SITA+MET vs akarboza + MET – aktualizacja

	akarboza	MET	suma	Maymetsi	różnica
DDD	300 mg	2 000 mg	-	2 tab.	-
opk./rok	36,53	8,12	-	13,04	-
perspektywa NFZ	466,06 zł	113,55 zł	579,61 zł	379,99 zł	[redacted]
dopłata pacjenta	199,79 zł	38,96 zł	238,75 zł	236,89 zł	[redacted]
perspektywa wspólna	665,85 zł	152,51 zł	818,36 zł	616,88 zł	[redacted]

Przyjmując oszacowania analityków Agencji jako aktualne należy wskazać, że koszty stosowania akarbozy z metforminą na niższe niż w zestawieniu wnioskodawcy. Stosowanie produktu złożonego Maymetsi w miejsce terapii prowadzonej z wykorzystaniem akarbozy i metforminy jest [redacted] zarówno z perspektywy NFZ jak i pacjentów. [redacted] będą generowane niezależnie od przyjętej wielkości populacji.

W związku z brakiem oszacowania wielkości przyszłej sprzedaży analitycy oszacowali, że realizacja maksymalnego wariantu analizy będzie skutkować zapewnieniem

- [redacted] w pierwszym roku dla produktu zawierającego 850 mg MET oraz
 - ok. [redacted] z 1000 mg MET,
- wniosek zawiera identyczną deklarację dla prezentacji zapewnienia po [redacted].

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono dla kosztu insuliny bazowej oraz dawkowania. Analizę przeprowadzono dla wariantu prawdopodobnego, wnioskowanie z analizy, rozumiane jako zmniejszenie wydatków płatnika w horyzoncie nie zmienia się w przypadku żadnego ze scenariuszy. Wyniki nie zmieniają się o więcej niż 16%.

Wybór testowanych parametrów był zdecydowanie zbyt ograniczony.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

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

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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

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

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania sitagliptyny z metforminą u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:

- do stosowania, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii lub u pacjentów już leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą;
- do stosowania w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonilomocznika;
- w leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów typu gamma (PPAR γ) (np. tiazolidynedionem), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR γ ;
- do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii,

przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.02.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Maymetsi”, „Janumet” oraz „sitagliptin”. Wyszukiwanie ograniczono do rekomendacji w języku angielskim. Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej dla leku Maymetsi. W tabeli poniżej przedstawiono skrótowo rekomendacje refundacyjne dla preparatów sitagliptyny w skojarzeniu z metforminą.

Odnaleziono jedną pozytywną warunkową rekomendację odnoszącą się do pacjentów, dla których metformina w monoterapii była niewystarczająca do uzyskania właściwej kontroli glikemii lub pacjentów już leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą (SMC 2010a). Ograniczenie SMC odnosiło się do populacji leczonej.

Dla terapii trójlekowej, w skojarzeniu z poch. sulfonilomocznika u pacjentów, u których terapia pochodną sulfonilomocznika i metforminą była niewystarczająca, odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne (SMC 2010 b, CADTH 2010, HAS 2021 oraz PBAC 2015a).

Dla terapii trójlekowej, w skojarzeniu z insuliną u pacjentów, u których stosowanie insuliny z metforminą okazało się niewystarczające do uzyskania właściwej kontroli glikemii, odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (HAS 2021) oraz jedną negatywną (PBAC 2015b). Australijska agencja uznała, że przedstawione dane są niewystarczające aby wnioskować o tym, że oceniana interwencja jest nie gorsza niż dapagliflozyna w zakresie skuteczności (mierzonej jako redukcja HbA1c) oraz redukcji średniej dobowej dawki insuliny.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla sitagliptyny z metforminą (Janumet, Velmetia)

Organizacja, rok	Oceniane wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2010a	Do stosowania, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii lub u pacjentów już leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą.	Rekomendacja pozytywna warunkowa Tabletki zawierające sitagliptynę 50 mg oraz chlowodorek metforminy 1000 mg (Janumet 50/1000) zostały zaakceptowane do ograniczonego stosowania w ramach SMC Scotland. Ograniczenie SMC: ograniczenie stosowania do pacjentów, dla których sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą jest właściwą opcją terapeutyczną tylko wówczas, gdy dodanie pochodnych sulfonilomocznika do monoterapii metforminą jest niewłaściwe. Sitagliptyna stanowi alternatywę dla innych substancji czynnych takich jak tiazolidynediony. Skuteczność sitagliptyny dodanej do metforminy, oceniona jako pomiar HbA1c, jest podobna do skuteczności pochodnych sulfonilomocznika i tiazolidynedionu dodawanych na tym etapie terapii do metforminy. Wydaje się, że sitagliptyna ma nieznaczny wpływ na masę ciała pacjentów.
SMC 2010b	W skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (np. jako terapia trójskładnikowa) w uzupełnieniu diety i ćwiczeń fizycznych u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną glikemią podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonilomocznika	Rekomendacja pozytywna Tabletki zawierające sitagliptynę 50 mg oraz chlowodorek metforminy 1000 mg (Janumet 50/1000) zostały zaakceptowane do stosowania w ramach SMC Scotland. U pacjentów, dla których potrójna terapia z metforminą, pochodną sulfonilomocznika i sitagliptyną jest właściwą, oceniany lek ma szansę zmniejszyć liczbę przyjmowanych tabletek bez ponoszenia dodatkowego kosztu. Sitagliptyna dodana do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika wykazuje niewielki wpływ na stężenie hemoglobiny glikowanej. W celu redukcji ryzyka hipoglikemii, może być wymagane zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika. Sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą jest również zarejestrowana do stosowania w potrójnej terapii z tiazolidynedionem lub z insuliną. Wniosek dotyczył wyłącznie zastosowania sitagliptyny i metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, jednakże SMC nie może rekomendować terapii potrójnej z tiazolidynedionem ani z insuliną.
AWMSG 2008	Do stosowania, oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 z niedostatecznie wyrównaną glikemią podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii lub u pacjentów już leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą. W skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (np. jako terapia trójskładnikowa) w uzupełnieniu diety i ćwiczeń fizycznych u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną glikemią podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i pochodnej sulfonilomocznika	Wykluczenie z oceny Z powodu spełnienia kryteriów wyłączenia leku z oceny przez produkt leczniczy Janumet 50/1000 (sitagliptyna 50 mg, chlowodorek metforminy 1000 mg)
AWMSG 2009	W leczeniu potrójnie skojarzonym z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów typu gamma (PPARγ) (np. tiazolidynedionem), oprócz diety i ćwiczeń fizycznych, u pacjentów z glikemią niedostatecznie wyrównaną podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy i agonisty receptora PPAR γ ;	Wykluczenie z oceny Z powodu spełnienia kryteriów wyłączenia leku z oceny przez produkt leczniczy Janumet 50/1000 (sitagliptyna 50 mg, chlowodorek metforminy 1000 mg)
AWMSG 2010	Do stosowania, jako lek uzupełniający podanie insuliny (tj. w leczeniu potrójnie skojarzonym), pomocniczo wraz z dietą i ćwiczeniami fizycznymi, w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów, u których stosowanie stałej dawki insuliny i metforminy nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii	Wykluczenie z oceny Z powodu spełnienia kryteriów wyłączenia leku z oceny przez produkt leczniczy Janumet 50/1000 (sitagliptyna 50 mg, chlowodorek metforminy 1000 mg)

Organizacja, rok	Oceniane wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2010	U pacjentów, dla których insulina nie jest opcją terapeutyczną, którzy z powodzeniem stosują terapię trójskładnikową sitagliptyną, metforminą i pochodną sulfonylomocznika , w celu zastąpienia leków jednoskładnikowych zawierających sitagliptynę i metforminę.	Rekomendacja pozytywna Koszt leku Janumet jest podobny lub niższy niż koszt sitagliptyny i metforminy stosowanych osobno. Rekomendacja powstała w oparciu o poufną propozycję ceny leku Janumet złożoną przez podmiot odpowiedzialny.
HAS 2021	U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których dieta i ćwiczenia fizyczne, a następnie metformina lub pochodna sulfonylomocznika okazały się nieskuteczne w zakresie kontroli glikemii.	Rekomendacja pozytywna Komitet uznał, że produkty lecznicze Janumet, Velmetia (sitagliptyna+ metformina) stanowią opcję terapeutyczną: - u pacjentów z niewłaściwą kontrolą podczas monoterapii metforminą w maksymalnej tolerowanej dawce lub u pacjentów, którzy już są leczeni metforminą i sitagliptyną - w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika (terapia trójlewkowa) jeśli maksymalna tolerowana dawka metforminy i pochodna sulfonylomocznika nie zapewniają właściwej kontroli glikemii, - w skojarzeniu z insuliną (terapia trójlewkowa) jeśli stałe dawki insuliny i sulfonylomocznika nie zapewniają właściwej kontroli Komitet uznał, że korzyść kliniczna leków Janumet/Velmetia jest umiarkowana w zarejestrowanych wskazaniach. Wydano pozytywną opinię za włączeniem ww. leków na listę leków do stosowania w szpitalu oraz listę refundowanych leków do sprzedaży detalicznej w zakresie zarejestrowanych wskazań i zarejestrowanego dawkowania.
PBAC 2015a	W skojarzeniu z poch. sulfonylomocznika jako terapia trójlewkowa u pacjentów z cukrzycą typu 2	Rekomendacja pozytywna PBAC rekomenduje uwzględnienie (...) sitagliptyny/metforminy w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika (trójlewkowa terapia doustna). Rekomendację wydano na podstawie analizy minimalizacji kosztów porównującej ocenianą interwencję z dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (...)
PBAC 2015b	W skojarzeniu z insuliną (i metforminą) w leczeniu cukrzycy typu 2	Rekomendacja negatywna PBAC nie rekomenduje rozszerzenia refundowanych wskazań dla sitagliptyny w skojarzeniu z insuliną (i metforminą). PBAC uznał przedstawione dane za niewystarczające, aby potwierdzić tezę, że oceniana interwencja jest nie gorsza w zakresie skuteczności (mierzonej jako redukcja HbA1c) oraz redukcji średniej dobowej dawki insuliny w porównaniu z dapagliflozyną.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA, Maymetsi 50 + 1000 mg

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

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

Tabela 36. Warunki finansowania leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA, Maymetsi 50 + 850 mg

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Maymetsi 50+850 mg jest finansowany

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 3 listopada 2022 r., o znakach: PLR.4500.2112.2022.2.JDZ, PLR.4500.2113.2022.2.JDZ (data wpływu do AOTMiT 3.11.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. 50 mg + 850 mg, GTIN 03838989744571,
- Maymetsi (sitagliptyna + metformina), 56 tabl. 50 mg + 1000 mg, GTIN 03838989744557,

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

W dniu 5 stycznia 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 dużą liczbę zleceń. Dnia 13 stycznia 2023 r., pismem znak MMI.7802.7.2023.TM 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 wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 5 stycznia 2023 r., znak OT.4230.13.2022.KD.10. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 26.01.2023 r. Wnioskodawca nie uzupełnił wszystkich uchybień względem Rozporządzenia MZ. W dniu 14.02.2023 r., po opublikowaniu analizy weryfikacyjnej dla Vimetso i Glypvilo oraz spotkaniu z AOTMiT wnioskodawca przekazał dodatkowy komentarz i uzupełnienie analiz HTA.

Problem zdrowotny

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

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

- predyspozycje genetyczne: występowanie choroby w rodzinie (rodzice bądź rodzeństwo);
- czynniki środowiskowe: nadwaga oraz otyłość (zwłaszcza brzuszna, BMI ≥ 25 kg/m² i/lub obwód w talii >80 cm (kobiety); >94 cm (mężczyźni); mała aktywność fizyczna, nieodpowiednia dieta (uboga w błonnik, warzywa oraz owoce, zawierająca duże ilości węglowodanów i tłuszczów);
- cukrzyca ciążowa;
- nadciśnienie tętnicze ($\geq 140/90$ mm Hg);
- dyslipidemia (stężenie cholesterolu frakcji HDL < 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l) i/lub trójglicerydów > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/l)).

Cukrzyca typu 2 w połowie przypadków przebiega bezobjawowo. Objawy pojawiają się w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi i mogą wystąpić dopiero po kilku latach. Do klasycznych objawów cukrzycy typu 2 zalicza się: osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu (poliuria) oraz nadmierne pragnienie (polidypsja). Mogą także wystąpić ropne zakażenia skóry lub zakażenia układu moczowo-płciowego.

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Vimetso wskazał:

- w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia metforminą i pochodną sulfonylomocznika: insulina bazowa w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (INS+MET+SUL),
- w populacji pacjentów stosujących insulinę w skojarzeniu z metforminą: intensyfikacja insulinoterapii w skojarzeniu z metforminą (SITA+INS+MET vs. INS+MET).

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

Zdaniem analityków Agencji,

- w populacji pacjentów, u których terapia pochodną sulfonylomocznika i metforminą okazała się nieskuteczna należało również przedstawić porównania z refundowanymi agonistami receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd) +SUL+MET oraz inhibitorami SGLT-2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna) +SUL+MET.
- Należało również przedstawić właściwe porównania w populacji pacjentów, u których metformina w maksymalnej tolerowanej dawce była niewystarczająca do uzyskania kontroli glikemii oraz u pacjentów, u których nie uzyskano kontroli glikemii podczas terapii metforminą w maksymalnej dawce oraz agonistą receptora PPAR γ (pioglitazonem).

Niniejsza prośba została skierowana do wnioskodawcy w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych stawianych analizom. W odpowiedzi na prośbę Agencji, wnioskodawca podtrzymał swoje wcześniejsze stanowisko odnośnie wyboru komparatorów, argumentując je ograniczeniem kryteriów refundacyjnych w przypadku agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT2, objęciem refundacją leku Maymetsi u pacjentów po niepowodzeniu monoterapią metforminy oraz niskim zużyciem pioglitazonu. Analitycy Agencji podtrzymują swoje stanowisko, że przedstawione analizy są niewystarczające do oceny leku Maymetsi.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

➤ SITA +SUL \pm MET vs. INS +SUL \pm MET

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących sitagliptynę z insuliną bazową u chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonylomocznika 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 \pm MET vs. PLC +SUL \pm MET) i LEAD-5 (INS +SUL +MET vs. PLC +SUL +MET).

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

- brak IS różnic pomiędzy grupami SITA i INS w redukcji poziomu HbA1c (MD=0,07% (95%CI: - 0,21; 0,35));
- IS przewagę na korzyść komparatora w zakresie liczby pacjentów, którzy uzyskali HbA1c<7,0% (OR= 9,24 (1,38, 61,66));
- IS przewagę na korzyść komparatora w zakresie redukcji FPG (MD=22,53 mg/dl (95%CI: 8,51; 36,55));
- brak IS różnicy między grupami w zakresie zmiany masy ciała (MD=0,77 kg (95%CI: -0,85; 2,39)).

➤ SITA+MET+INS vs. PLC+MET+INS

Wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących stosowanie sitagliptyny z intensyfikacją leczenia insuliną, w związku z tym przedstawił 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.

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

- IS większą redukcję HbA1c w grupie SITA niż w PLC (MD=-0,50% (95%CI: -0,70; -0,30));
- IS różnice pomiędzy grupami w odsetkach chorych z HbA1c <7% (OR=2,51 (95%CI: 1,85; 3,40));
- IS większą redukcję FPG w grupie SITA w porównaniu do PLC 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 IS 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));
- IS 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)).

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

Analiza bezpieczeństwa

➤ SITA +SUL ± MET vs. INS +SUL ± MET

Analiza bezpieczeństwa sitagliptyny w porównaniu z insuliną glargine jako terapii dodanych do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika 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.

➤ SITA +MET ±INS vs. PLC +MET ±INS

Wyniki włączonych badań (Mathieu 2015 i Vilsbøll 2010) wskazują na:

- IS większą częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w grupie SITA +MET ±INS, niż w grupie PLC +MET ±INS (OR=1,45 (95%CI: 1,06; 1,98)) w badaniu Vilsbøll 2010, co nie zostało potwierdzone w badaniu Mathieu 2015, gdzie nie odnotowano znaczących różnic między grupami (OR=0,79 (95%CI: 0,57; 1,10)),
- rozbieżne wyniki w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, tj. w badaniu Mathieu 2015 IS mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie SITA w porównaniu do placebo (OR=0,60 (95%CI: 0,40; 0,90)) oraz w badaniu Vilsbøll 2010 IS większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie SITA, niż PLC (OR=1,99 (95%CI: 1,21; 3,27)).
- w badaniu Mathieu 2015 IS mniejszą częstość występowania hipoglikemii (OR=0,51 (95%CI: 0,37; 0,70)) i hipoglikemii bezobjawowej (OR=0,52 (95%CI: 0,32; 0,84)) w grupie badanej, niż kontrolnej,
- rozbieżne wyniki w zakresie występowania hipoglikemii objawowej, tj. w badaniu Mathieu 2015 IS 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 IS 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.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

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

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

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

służyć do oceny efektywności kosztowej leku Maymetsi. Wnioskodawca nie przedstawił kluczowego porównania SITA+MET vs. SUL+MET w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia MET, u których nie są aktualnie refundowane leki zawierające inhibitory DPP-4 (sitagliptyna i wildagliptyna), tj. pacjenci z wartością HbA1c ≤ 7% przez co najmniej 3 miesiące.

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

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

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

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

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości. Analiza jednokierunkowa obejmowała 5 lub 6 scenariuszy. Model wnioskodawcy nie odnosi się jednak do ocenianego problemu decyzyjnego. Analitycy Agencji odstępują od oceny stabilności wyników wnioskodawcy.

Technika analityczna wnioskodawcy wydaje się prawidłowa, jednak model wnioskodawcy nie odnosi się do ocenianego problemu decyzyjnego. Wnioskodawca przyjął brak różnic w skuteczności porównywanych terapii i na podstawie tego założenia wybrał jako technikę analityczną analizę minimalizacji kosztów. Wnioskodawca nie przedstawił jednak kluczowego porównania SITA+MET vs. SUL+MET. Analitycy Agencji uznają model za **niewystarczający** do oceny wnioskowanego leku. Wyniki przedstawiane przez wnioskodawcę nie mogą służyć do oceny efektywności kosztowej leku Maymetsi.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

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

Analizę wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono dla kosztu insuliny bazowej oraz dawkowania. Analizę przeprowadzono dla wariantu prawdopodobnego, wnioskowanie z analizy, rozumiane jako zmniejszenie wydatków płatnika w horyzoncie nie zmienia się w przypadku żadnego ze scenariuszy. Wyniki nie zmieniają się o więcej niż 16%. Wybór testowanych parametrów był zdecydowanie zbyt ograniczony.

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

a które są finansowane w populacji docelowej pacjentów. Należy również zwrócić uwagę, że przyjęcie znacznych uproszczeń związanych z: założeniem pełnej odpowiedzi na leczenie pacjentów, braku uwzględnienia w modelu czynnika ludzkiego w postaci odstępstw u części pacjentów od przestrzegania zaleceń lekarskich, nie odwzorowania rzeczywistej praktyki klinicznej obejmującej większej, pełnej gamy technologii, częste zmiany podejścia polegające na intensyfikacji leczenia lub czasowej deeskalacji, nie uwzględnienia w ramach modelu śmiertelności pacjentów, powodują, że przedstawiona analiza **nie realizuje założeń** pozwalających na wiarygodne odniesienie się do wpływu na budżet ocenianej technologii po objęciu jej finansowaniem.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną pozytywną warunkową rekomendację odnoszącą się do pacjentów, dla których metformina w monoterapii była niewystarczająca do uzyskania właściwej kontroli glikemii lub pacjentów już leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą (SMC 2010a). Ograniczenie SMC odnosiło się do populacji leczonej.

Dla terapii trójlekowej, w skojarzeniu z poch. sulfonilomocznika u pacjentów, u których terapia pochodną sulfonilomocznika i metforminą była niewystarczająca, odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne (SMC 2010 b, CADTH 2010, HAS 2021 oraz PBAC 2015a).

Dla terapii trójlekowej, w skojarzeniu z insuliną u pacjentów, u których stosowanie insuliny z metforminą okazało się niewystarczające do uzyskania właściwej kontroli glikemii, odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (HAS 2021) oraz jedną negatywną (PBAC 2015b). Australijska agencja uznała, że przedstawione dane są niewystarczające aby wnioskować o tym, że oceniana interwencja jest nie gorsza niż dapagliflozyna w zakresie skuteczności (mierzonej jako redukcja HbA1c) oraz redukcji średniej dobowej dawki insuliny.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Uwagi dot. komparatorów:

- 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 brzemieniem § 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia należy przedstawić porównania z „refundowanymi technologiami opcjonalnymi”. Porównanie z jednym, wybranym refundowanym komparatorem nie jest wystarczające do spełniania wymagań minimalnych.

Uwagi dot. interwencji:

- 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 (sulfonilomocznik rozważany jest jedynie w zmniejszonej dawce, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii). Wnioskodawca nie przedstawił porównania SITA+MET vs. INS+MET (**§ 3-6. Rozporządzenia**).

Uwagi dot. populacji:

- 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).
- 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)).

Uwagi dot. analizy ekonomicznej:

- Zgodnie z minimalnymi wymaganiami ceny wynikające z art. 13 ust. 3 UoR mają być raportowane jako urzędowe ceny zbytu (**§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia**). Mimo wezwania wnioskodawca nie przedstawił urzędowych cen zbytu. Odpowiednie oszacowania musiały zostać opracowane przez analityków Agencji.

Uwagi dot. analizy wpływu na budżet:

- 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**).

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

12. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

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

13. Produkty lecznicze refundowane w cukrzycy

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

Tabela 37. Wykaz produktów leczniczych finansowanych w cukrzycy – obwieszczenie obowiązujące od 1 marca 2023 r.

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ	Zakres wskazań objętych refundacją
	Insuman Rapid, r-r. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar x 3 ml	5909990672363	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4	
	Mixtard 30 Penfill, zaw. do wstrz. wkł., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990238323	78,47	82,39	95,05	ryczałt	4	
	Mixtard 50 Penfill, zaw. do wstrz. wkł., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990348121	78,47	82,39	95,05	ryczałt	4	
	Polhumin Mix - 2, zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909991022921	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4	
	Polhumin Mix - 3, zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909991023027	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4	
	Polhumin Mix - 4, zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909991023126	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4	
	Polhumin Mix - 5, zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909991023324	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4	
	Polhumin N, zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909991022525	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4	
Insulinum lisprum	Polhumin R, r-r. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909991022822	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4	
	Humalog, r-r. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990692422	114,7	120,44	95,88	ryczałt	41,22	
	Humalog Mix25, zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990455010	115,35	121,12	95,88	ryczałt	41,9	
	Humalog Mix50, zaw. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml	5909990455614	115,35	121,12	95,88	ryczałt	41,9	
	Insulin Lispro Sanofi, r-r. do wstrz. we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 wstrz. 3 ml SoloStar	5909991333553	173,03	181,68	191,76	ryczałt	14,58	
	Liprolog, r-r. do wstrz., 100 j.m./ml	10 wkł. x 3 ml	5909990005536	170	178,5	191,76	ryczałt	11,4	
	Liprolog Junior KwikPen, r-r. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzyk. x 3 ml	5907677973123	84,24	88,45	95,88	ryczałt	9,23	
Liprolog KwikPen, r-r. do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. x 3 ml	5999885490165	170	178,5	191,76	ryczałt	11,4		
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny									
Insulinum degludecum+Insulinum aspartum	Ryzodeg, r-r. do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł. x 3 ml Penfill	5909991371562	112,38	118	133,66	30%	40,1	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii
Insulinum detemirum	Levemir, r-r. do wstrz. wkł., 100 j/ml	5 wkł. x 3 ml (Penfill)	5909990005741	181,44	190,51	152,97	30%	99,09	
Insulinum glarginum	Abasaglar, r-r. do wstrz. wkł., 100 j.m./ml	10 wkł. x 3 ml	5909991201982	272,65	286,28	305,94	30%	91,78	
	Lantus, r-r. do wstrz., 100 j/ml	5 wkł. x 3 ml	5909990895717	169,56	178,04	152,97	30%	86,62	
	Lantus, r-r. do wstrz., 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar x 3 ml	5909990617555	169,56	178,04	152,97	30%	86,62	
	Toujeo, r-r. do wstrz. we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar x 1,5 ml	5909991231538	481,14	505,2	458,91	30%	207,2	
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5909990765423	5,4	5,67	7,36	ryczałt	3,77	Cukrzyca
	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	5909990765430	9,4	9,87	13,71	ryczałt	3,2	
	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	5903792661600	13,12	13,78	18,79	ryczałt	4,8	

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

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ	Zakres wskazań objętych refundacją
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	5909990078943	3,21	3,37	3,68	ryczałt	4,06	
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	5909990078950	6,4	6,72	7,36	ryczałt	4,82	
	Formetic, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	5909990078967	8,56	8,99	11,04	ryczałt	4,28	
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	120 szt.	5903060614420	18,96	19,91	25,02	ryczałt	5,82	
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	5909990079001	4,74	4,98	6,26	ryczałt	3,91	
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	5909990079025	9,49	9,96	12,51	ryczałt	4,14	
	Formetic, tabl. powl., 850 mg	90 szt.	5909990079032	14,58	15,31	18,77	ryczałt	5,11	
	Glucophage, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	5909990789306	9,5	9,98	12,51	ryczałt	4,16	
	Glucophage 1000 mg, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (2 x 15 szt.)	5909990717248	5,67	5,95	7,36	ryczałt	4,05	
	Glucophage 500 mg, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	5909990789276	3,99	4,19	3,68	ryczałt	4,88	
	Glucophage 850 mg, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	5909990789290	5,51	5,79	6,26	ryczałt	4,72	
	Glucophage XR, tabl. o przed. uwl., 1000 mg	60 szt.	5909990864461	31,04	32,59	14,72	ryczałt	24,91	
	Glucophage XR, tabl. o przed. uwl., 500 mg	30 szt. (2 x 15 szt.)	5909990624751	7,4	7,77	3,68	ryczałt	8,46	
	Glucophage XR, tabl. o przed. uwl., 500 mg	60 szt. (4 x 15 szt.)	5909990624768	15,52	16,3	7,36	ryczałt	14,4	
	Glucophage XR, tabl. o przed. uwl., 750 mg	30 szt.	5909990213429	11,1	11,66	5,52	ryczałt	11,09	
	Glucophage XR, tabl. o przed. uwl., 750 mg	60 szt.	5909990213436	23,27	24,43	11,04	ryczałt	19,72	
	Metcrean, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	5909991415372	9,4	9,87	13,71	ryczałt	3,2	
	Metcrean, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	5909991415303	2,34	2,46	3,63	ryczałt	3,2	
	Metcrean, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	5909991415310	4,7	4,94	7,2	ryczałt	3,2	
	Metcrean, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	5909991415327	7,04	7,39	10,52	ryczałt	3,2	
	Metcrean, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	5909991415334	3,99	4,19	6,18	ryczałt	3,2	
	Metcrean, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	5909991415341	7,97	8,37	11,86	ryczałt	3,2	
	Metcrean, tabl. powl., 850 mg	90 szt.	5909991415358	11,96	12,56	17,05	ryczałt	4,08	
	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	30 szt.	5909991415624	4,94	5,19	3,68	ryczałt	5,88	
	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	60 szt.	5909991415631	9,87	10,36	7,36	ryczałt	8,46	
	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	90 szt.	5909991415648	14,81	15,55	11,04	ryczałt	10,84	
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	5909991425845	20,52	21,55	27,56	ryczałt	6,4	
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	5909991252069	21,6	22,68	28,69	ryczałt	6,4	
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	5909990053056	5,71	6	7,36	ryczałt	4,1	
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	5909991425821	10,26	10,77	14,61	ryczałt	3,2	
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	5909990933181	11,18	11,74	14,72	ryczałt	4,06	
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	5909991425838	15,39	16,16	21,17	ryczałt	4,8	
	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	5909990933198	16,84	17,68	22,08	ryczałt	5,41	
	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316	3,79	3,98	3,68	ryczałt	4,68	
	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	5909990935253	7,58	7,96	7,36	ryczałt	6,06	
	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718	5,28	5,54	6,26	ryczałt	4,47	
	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	5909990935260	10,47	10,99	12,51	ryczałt	5,17	

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ	Zakres wskazań objętych refundacją
	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	5909990935277	15,7	16,49	18,77	ryczałt	6,29	
	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	30 szt.	5909991404918	11,71	12,3	7,36	ryczałt	10,4	
	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	60 szt.	5909991404925	23,43	24,6	14,72	ryczałt	16,92	
	Metformax SR 500, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	30 szt.	5909990652112	7,56	7,94	3,68	ryczałt	8,63	
	Metformax SR 500, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	60 szt.	5909990933167	15,24	16	7,36	ryczałt	14,09	
	Metformax SR 500, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	90 szt.	5909990933174	22,86	24	11,04	ryczałt	19,29	
	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	30 szt.	5909991404895	9,02	9,47	5,52	ryczałt	8,9	
	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	60 szt.	5909991404901	18,04	18,94	11,04	ryczałt	14,23	
	Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	5909990705894	4,37	4,59	6,85	ryczałt	3,2	
	Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	5909990705474	2,34	2,46	3,63	ryczałt	3,2	
	Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	5909990705726	3,72	3,91	5,9	ryczałt	3,2	
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	5909990221028	22,36	23,48	29,44	ryczałt	6,45	
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	5909990220984	5,59	5,87	7,36	ryczałt	3,98	
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	5909990220991	11,18	11,74	14,72	ryczałt	4,06	
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	5909990221004	16,77	17,61	22,08	ryczałt	5,34	
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	5909990457236	11,19	11,75	14,72	ryczałt	4,07	
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	5909990457212	3,19	3,35	3,68	ryczałt	4,04	
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	5909990457229	5,59	5,87	7,36	ryczałt	3,98	
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	4013054024331	8,39	8,81	11,04	ryczałt	4,1	
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	120 szt.	5909990457335	19,07	20,02	25,02	ryczałt	5,92	
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	5909990457311	4,75	4,99	6,26	ryczałt	3,92	
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	5909990457328	9,45	9,92	12,51	ryczałt	4,11	
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	90 szt.	4013054024348	14,31	15,03	18,77	ryczałt	4,83	
	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	120 szt.	5909991394585	44,71	46,95	29,44	ryczałt	29,92	
	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	30 szt.	5909991394554	11,18	11,74	7,36	ryczałt	9,84	
	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	120 szt.	5909991394462	23,36	24,53	14,72	ryczałt	16,85	
	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	30 szt.	5909991394431	5,79	6,08	3,68	ryczałt	6,77	
	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	120 szt.	5909991394516	33,53	35,21	22,08	ryczałt	22,94	
	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	30 szt.	5909991394486	8,38	8,8	5,52	ryczałt	8,23	
	Symformin XR, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	30 szt.	5909991271756	11,74	12,33	7,36	ryczałt	10,43	
	Symformin XR, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	60 szt.	5909991271763	23,49	24,66	14,72	ryczałt	16,98	
	Symformin XR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	30 szt.	5909991271695	5,89	6,18	3,68	ryczałt	6,87	
	Symformin XR, tabl. o przedł. uwl., 500 mg	60 szt.	5909991271701	11,77	12,36	7,36	ryczałt	10,46	
	Symformin XR, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	30 szt.	5909991271732	8,82	9,26	5,52	ryczałt	8,69	
	Symformin XR, tabl. o przedł. uwl., 750 mg	60 szt.	5909991271749	17,65	18,53	11,04	ryczałt	13,82	
	Zenoform SR, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	30 szt.	5909991453558	9,31	9,78	7,36	ryczałt	7,88	
	Zenoform SR, tabl. o przedł. uwl., 1000 mg	60 szt.	5909991453572	18,62	19,55	14,72	ryczałt	11,87	

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ	Zakres wskazań objętych refundacją
	Zenofor SR, tabl. o przedf. uwl., 500 mg	30 szt	5909991453497	4,65	4,88	3,68	ryczałt	5,57	
	Zenofor SR, tabl. o przedf. uwl., 500 mg	60 szt.	5909991453473	9,31	9,78	7,36	ryczałt	7,88	
	Zenofor SR, tabl. o przedf. uwl., 750 mg	30 szt	5909991453510	6,99	7,34	5,52	ryczałt	6,77	
	Zenofor SR, tabl. o przedf. uwl., 750 mg	60 szt.	5909991453534	13,98	14,68	11,04	ryczałt	9,97	
16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika									
Gliclazidum	Clazicon, tabl. o zmd. uwl., 30 mg	60 szt.	5909991267155	8,64	9,07	8,23	ryczałt	6,41	Cukrzyca
	Clazicon, tabl. o zmd. uwl., 60 mg	30 szt.	5909991267162	8,64	9,07	8,23	ryczałt	6,41	
	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 szt.	5909990359912	8,59	9,02	5,49	ryczałt	8,39	
	Diagen, tabletki o zmd. uwl., 60 mg	30 szt.	5909991216023	8,64	9,07	8,23	ryczałt	6,41	
	Diaprel MR, tabl. o zmd. uwl., 30 mg	60 szt.	5909990443017	20,79	21,83	8,23	ryczałt	19,17	
	Diazidan, tabl., 80 mg	60 szt.	5909990911127	13,23	13,89	8,23	ryczałt	11,23	
	Gliclada, tabl. o zmd. uwl., 30 mg	60 szt.	5909990647224	11,99	12,59	8,23	ryczałt	9,93	
	Gliclada, tabl. o zmd. uwl., 30 mg	90 szt.	5909990647231	17,98	18,88	12,35	ryczałt	14,64	
	Gliclada, tabl. o zmd. uwl., 60 mg	30 szt.	5909991056100	11,88	12,47	8,23	ryczałt	9,81	
	Gliclada, tabl. o zmd. uwl., 60 mg	60 szt.	5909991056131	23,76	24,95	16,46	ryczałt	18,88	
	Gliclada, tabletki o przed. uwl., 90 mg	30 szt.	5909991267230	19,32	20,29	12,35	ryczałt	16,05	
	Gl kuron, tabletki o przed. uwl., 60 mg	30 szt.	5909991256548	9,07	9,52	8,23	ryczałt	6,85	
	Gl kuron, tabletki o przed. uwl., 60 mg	60 szt.	5909991263171	18,14	19,05	16,46	ryczałt	12,98	
	Oziclide MR, tabletki o zmd. uwl., 60 mg	30 tabl.	5909991226299	11,99	12,59	8,23	ryczałt	9,93	
	Oziclide MR, tabletki o zmd. uwl., 60 mg	60 tabl.	5909991226305	23,98	25,18	16,46	ryczałt	19,1	
	Salson, tabletki o zmd. uwl., 60 mg	30 szt.	5909991267186	8,91	9,36	8,23	ryczałt	6,7	
	Salson, tabletki o zmd. uwl., 60 mg	60 szt.	5909991267193	17,82	18,71	16,46	ryczałt	12,64	
	Symazide MR 30, tabletki o zmd. uwl., 30 mg	60 szt.	5909991291648	8,75	9,19	8,23	ryczałt	6,53	
	Symazide MR 60, tabl. o zmd. uwl., 60 mg	30 tabl.	5909991257392	9,57	10,05	8,23	ryczałt	7,39	
Symazide MR 60 mg, tabletki o zmd. uwl., 60 mg	60 szt.	5909991257408	17,5	18,38	16,46	ryczałt	12,31		
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990744817	4,46	4,68	4,12	ryczałt	5,01	
	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990744916	7,78	8,17	8,23	ryczałt	5,5	
	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990745012	12,74	13,38	12,35	ryczałt	9,14	
	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990745111	11,88	12,47	16,46	ryczałt	6,4	
	Diaril, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990566082	3,83	4,02	4,12	ryczałt	4,35	
	Diaril, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990566105	6,64	6,97	8,23	ryczałt	4,31	
	Diaril, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990566129	9,47	9,94	12,35	ryczałt	5,7	
	Diaril, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990566143	11,83	12,42	16,41	ryczałt	6,4	
	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 szt.	5909991097615	3,88	4,07	4,12	ryczałt	4,4	
	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 szt.	5909991097516	7,85	8,24	8,23	ryczałt	5,58	
	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 szt.	5909991097417	11,55	12,13	12,35	ryczałt	7,89	
Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 szt.	5909991097318	13,81	14,5	16,46	ryczałt	8,43		

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ	Zakres wskazań objętych refundacją
	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 szt. (3 x 10 szt.)	5909990337453	2,97	3,12	4,12	ryczałt	3,45	
	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 x 10 szt.)	5909990337521	5,94	6,24	8,23	ryczałt	3,58	
	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 szt. (3 x 10 szt.)	5909990338078	8,91	9,36	12,35	ryczałt	5,12	
	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 x 10 szt.)	5909990338146	11,83	12,42	16,41	ryczałt	6,4	
	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 szt. (3 x 10 szt.)	5909990338207	18,04	18,94	24,18	ryczałt	9,6	
	Symglic, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990570348	2,72	2,86	4,11	ryczałt	3,2	
	Symglic, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990570355	5,57	5,85	8,22	ryczałt	3,2	
	Symglic, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990570362	7,68	8,06	11,37	ryczałt	4,8	
	Symglic, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990573196	10,8	11,34	15,33	ryczałt	6,4	
	Symglic, tabl., 6 mg	30 szt.	5909990570379	17,81	18,7	23,93	ryczałt	9,6	
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990791712	9,72	10,21	4,12	ryczałt	10,54	
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza									
Acarbosum	Adeksa, tabl., 100 mg	30 szt.	5909990893423	13,28	13,94	18,23	30%	5,47	Cukrzyca
	Adeksa, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990893386	9,4	9,87	9,12	30%	6,08	
	Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 szt.	5909990285518	13,28	13,94	18,23	30%	5,47	
	Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990285419	7,45	7,82	9,12	30%	4,03	
85.0, Hormony trzustki - glukagon									
Glucagoni hydrochloridum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrz., 1 mg	1 fiol.	5909990693313	51,79	54,38	64,32	ryczałt	3,2	Cukrzyca
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny									
Canagliflozinum	Invokana, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	5909991096106	156,6	164,43	178,14	30%	56,27	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami, z HbA1c \geq 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym
Dapagliflozinum	Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990975884	153,9	161,6	178,14	30%	53,44	
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5909991138509	146,99	154,34	166,26	30%	54	
252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1									
Dulaglutidum	Trulicity, r-r. do wstrz., 0.75 mg	2 wstrz.x 0,5 ml	5909991219130	169,02	177,47	178,86	30%	68,98	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami, z HbA1c \geq 7,5%, z otyłością definiowaną jako oraz bardzo
	Trulicity, r-r. do wstrz., 1.5 mg	2 wstrz.x 0,5 ml	5909991219161	169,02	177,47	178,86	30%	68,98	
	Trulicity, r-r. do wstrz., 3 mg	2 wstrz.x 0,5 ml	8594012697638	169,02	177,47	178,86	30%	68,98	
	Trulicity, r-r. do wstrz., 4.5 mg	2 wstrz.x 0,5 ml	8594012697645	169,02	177,47	178,86	30%	68,98	
Insulinum glarginum + Lixisenatidum	Suliqua, r-r do wstrz., 100+33 j/ml+mcg/ml	3 wstrz.x 3 ml	5909991315948	275,72	289,51	310,42	30%	93,13	
	Suliqua, r-r do wstrz., 100+50 j/ml+mcg/ml	3 wstrz.x 3 ml	5909991315924	360,72	378,76	399,68	30%	149,28	

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ	Zakres wskazań objętych refundacją
Semaglutidum	Ozempic, r-r. do wstrz., 0,25 mg	1 wstrz. x 1,5 ml	5909991389901	320,76	336,8	357,72	30%	107,32	wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym
	Ozempic, r-r. do wstrz., 0,5 mg	1 wstrz. x 1,5 ml	5909991389918	320,76	336,8	357,72	30%	107,32	
	Ozempic, r-r. do wstrz., 1 mg	1 wstrz. x 3 ml	5909991389956	320,76	336,8	357,72	30%	107,32	
258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4									
Sitagliptinum	Januvia, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5909990055920	69,66	73,14	41,62	30%	51,61	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)
	Jazeta, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5909991480509	37,8	39,69	41,62	30%	18,16	
	Juzina, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5907594032880	35,64	37,42	41,62	30%	15,89	
	Lonamo, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5995327182650	34,56	36,29	41,62	30%	14,76	
	Lonamo, tabl. powl., 100 mg	56 szt.	5995327182667	69,12	72,58	83,24	30%	25,61	
	Maysiglu, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	3838989721473	37,8	39,69	41,62	30%	18,16	
	Sigletic, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5909991424558	39,42	41,39	41,62	30%	19,86	
	Simlerid, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5907626709803	35,1	36,86	41,62	30%	15,33	
	Sitagliptin Adamed, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5909991421137	39,85	41,84	41,62	30%	20,31	
	Sitagliptin Adamed, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	5909991420970	15,66	16,44	20,81	30%	6,77	
	Sitagliptin BIOTON, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5903792662263	31,32	32,89	40,49	30%	12,15	
	Sitagliptin STADA, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5909991481131	32,36	33,98	41,58	30%	12,47	
	Sitagliptin SUN, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5909991473174	37,8	39,69	41,62	30%	18,16	
Sitagliptin SUN, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	5909991473105	18,9	19,85	20,81	30%	10,18		
Symglicin, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	5905669739351	37,77	39,66	41,62	30%	18,13		
Sitagliptinum+Metformini hydrochloridum	Depepsit Met, tabl. o zmd. uwl., 100+1000 mg	28 szt.	5900411004657	54,22	56,93	41,62	30%	35,4	
	Depepsit Met, tabl. o zmd. uwl., 50+1000 mg	56 szt.	5900411003551	54,22	56,93	41,62	30%	35,4	
	Depepsit Met, tabl. o zmd. uwl., 50+500 mg	56 szt.	5900411002998	54,22	56,93	41,62	30%	35,4	
	Eprocliv, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	5907626709728	35,1	36,86	41,62	30%	15,33	
	Jamesi, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	5909991483739	37,8	39,69	41,62	30%	18,16	
	Jamesi, tabl. powl., 50+850 mg	56 szt.	5909991483647	33,91	35,61	41,62	30%	14,08	
	Janumet, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	5909990929771	69,66	73,14	41,62	30%	51,61	
	Juzimette, tabl. powl., 50+1000 mg	60 szt.	5907594033207	35,64	37,42	44,59	30%	14,18	
	Maymetsi, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	3838989744557	37,8	39,69	41,62	30%	18,16	
	Maymetsi, tabl. powl., 50+850 mg	56 szt.	3838989744571	37,8	39,69	41,62	30%	18,16	
	Metformax Combi, tabl. powl., 50+1000 mg	60 szt.	5909991483265	40,5	42,53	44,59	30%	19,29	
	Metformax SR Combi, tabl. zmd.uwl., 50+1000 mg	60 szt.	5909991488659	58,08	60,98	44,59	30%	37,74	
	Metsigletic, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	5909991451172	39,42	41,39	41,62	30%	19,86	
Metsigletic, tabl. powl., 50+850 mg	56 szt.	5909991451042	39,42	41,39	41,62	30%	19,86		

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ	Zakres wskazań objętych refundacją
Vildagliptinum	Anvildis, tabl., 50 mg	56 szt.	5901812162076	32,4	34,02	41,62	30%	12,49	
	Galvus, tabl., 50 mg	28 szt.	7613421058876	59,97	62,97	20,81	30%	53,3	
	Galvus, tabl., 50 mg	56 szt.	7613421058883	119,99	125,99	41,62	30%	104,46	
	Gliptivil, tabl., 50 mg	28 szt.	5909991492724	16,20	17,01	20,81	30%	7,34	
	Gliptivil, tabl., 50 mg	56 szt.	5909991492731	32,40	34,02	41,62	30%	12,49	
	Glypvilo, tabl., 50 mg	60 szt.	5909991372385	34,72	36,46	44,43	30%	13,33	
	Kwikaton, tabl., 50 mg	28 szt.	5909991457556	17,01	17,86	20,81	30%	8,19	
	Kwikaton, tabl., 50 mg	56 szt.	5909991457570	34,02	35,72	41,62	30%	14,19	
	Viglita, tabl., 50 mg	28 szt.	5909991401863	16,31	17,13	20,81	30%	7,46	
	Viglita, tabl., 50 mg	56 szt.	5909991401887	32,62	34,25	41,62	30%	12,72	

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Hermansen 2007	Hermansen, K., M. Kipnes, et al., Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 2007, 9(5): 733-745.
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 Therapy</i> , 2015, 6(2): 127-142. 2 Vilsbøll 2010 Vilsbøll, T., et al., Efficacy and safety of sitagliptin when add
Moses 2016	Moses, R. G., E. Round, et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycaemic control. <i>J Diabetes</i> , 2016, 8(5): 701-711.
LEAD-5	Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O et al. Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs. insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. <i>Diabetologia</i> . 2009 Oct;52(10):2046-55.
Vilsbøll 2010	Vilsbøll, T., et al., Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 2010, 12(2): 167-177.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AACE 2022	Blonde L, Umpierrez GE, Reddy S et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan -2022 Update. <i>Endocrine Practice</i> 28 (2022) 923e1049. https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(22)00576-6/fulltext , data odczytu: 05.01.2023 r.
ADA/ EASD 2022	Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <i>Diabetologia</i> . 2022 Sep 24. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36148880/ , data odczytu: 05.01.2023 r.
AWMSG 2013	All Wales Medicines Strategy Group. Vildagliptin/metformin hydrochloride (Eucreas®) for the treatment of type 2 diabetes mellitus in combination with a sulphonylurea as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea; or treatment of type 2 diabetes mellitus as triple combination therapy with insulin as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when insulin at a stable dose and metformin alone do not provide adequate glycaemic control. February 2013. https://awttc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-vildagliptin-metformin-hydrochloride-eucreas-1930/ , data odczytu: 05.01.2023 r.
DCCPGEC 2020	Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, et al. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. <i>Can J Diabetes</i> . 2020 Oct;44(7):575-591. https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter-13-2020-update , data odczytu: 05.01.2023 r.
SMC 2010 a	Scottish Medicines Consortium. Sitagliptin 50mg plus metformin hydrochloride 1000mg film-coated tablet (Janumet® 50/1000) (No: 492/08). 04 July 2010. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2310/janumet_abbreviated_final_july_2008_issued_april_2010_f_or_website.pdf , data odczytu: 17.02.2023 r.
SMC 2010 b	Scottish Medicines Consortium. Sitagliptin 50mg plus metformin hydrochloride 1000mg film-coated tablet (Janumet® 50/1000) (No: 627/10). 09 July 2010. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2309/sitagliptin_janumet_abbreviated_final_july_2010.pdf , data odczytu: 17.02.2023 r.
PBAC 2015 a	Public Summary Document – July 2015 PBAC Meeting. 6.05. SITAGLIPTIN 25mg, 50mg, 100mg tablet; SITAGLIPTIN + METFORMIN 50/500mg, 50/850mg, 50/1000mg tablet; SITAGLIPTIN + METFORMIN XR, 50/1000mg, 100/1000mg tablet; Januvia®, Janumet®, Janumet XR® Merck Sharp & Dohme Australia Pty Ltd. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/sitagliptin-psd-july-2015.pdf , data odczytu: 17.02.2023 r.
PBAC 2015 b	Public Summary Document – July 2015 PBAC Meeting. 6.04 SITAGLIPTIN 25mg, 50mg, 100mg tablet; SITAGLIPTIN + METFORMIN 50/500mg, 50/850mg, 50/1000mg tablet; SITAGLIPTIN + METFORMIN XR, 50/1000mg, 100/1000mg tablet; Januvia®, Janumet®, Janumet XR® Merck Sharp & Dohme Australia Pty Ltd. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/sitagliptin-psd2-july-2015.pdf , data odczytu: 17.02.2023 r.
AWMSG 2008	Informacja na stronie internetowej: https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/sitagliptin-phosphate-monohydrate-metformin-janumet2/ , data odczytu: 17.02.2023 r.
AWMSG 2009	Informacja na stronie internetowej: https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/sitagliptin-phosphate-monohydrate-metformin-janumet1/ , data odczytu: 17.02.2023 r.
AWMSG 2010	Informacja na stronie internetowej: https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/sitagliptin-phosphate-monohydrate-metformin-janumet/ , data odczytu: 17.02.2023 r.

CADTH 2010	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Cedac Final Recommendation. Sitagliptin / metformin (Janumet – Merck Frosst Canada Ltd.) Indication: Type 2 Diabetes Mellitus. June 23, 2010. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Janumet_June-29-2010.pdf , data odczytu: 17.02.2023 r.
HAS 2021	Haute Autorite de Sante. Transparency Committee Summary, 21 July 2021 alogliptin: VIPIDIA 6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg film-coated tablets; alogliptin/metformin: VIPDOMET 12.5 mg/1,000 mg film-coated tablets; linagliptin: TRAJENTA 5 mg film-coated tablets; linagliptin/metformin: JENTADUETO 2.5 mg/1,000 mg film-coated tablets; saxagliptin: ONGLYZA 5 mg film-coated tablets; saxagliptin/metformin: KOMBOGLYZE 2.5 mg/1,000 mg film-coated tablets; sitagliptin, JANUVIA 25 mg, 50 mg, 100 mg film-coated tablets, XELEVIA 25 mg, 50 mg, 100 mg film-coated tablets; sitagliptin/metformin: JANUMET 50 mg/1,000 mg film-coated tablets, VELMETIA 50 mg/1,000 mg film-coated tablets, vildagliptin: GALVUS 50 mg tablets; vildagliptin/metformin: EUCREAS 50 mg/1,000 mg film-coated tablets, Re-evaluation. https://www.has-sante.fr/icms/pprd_2984522/fr/eucreas-icandra-vildagliptine/-metformine , data odczytu: 17.02.2023 r.
PTD 2022	Czupryniak L, Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E et al. 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 , data odczytu: 17.02.2023 r.
RACG 2022	The Royal Australian College of General Practitioners. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. East Melbourne, Vic: RACGP, 2020. https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/diabetes/introduction , data odczytu: 17.02.2023 r.
Pozostałe publikacje	
AOTMiT 2016	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016, dostęp 17.02.2022 r. https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf
ChPL Maymetsi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Maymetsi https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public ; data odczytu: 17.02.2023 r.
Jardiance (empagliflozyna), WS.4230.2.2022	Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza weryfikacyjna. Nr: WS.4230.2.2022. Data ukończenia: 11.08.2022 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/056/AWA/56_AWA_WS.4230.2.2022_Jardiance_2022_08_12_REOPTR.pdf , data odczytu: 17.02.2023 r.
FDA 2015	FDA Drug Safety Communication: FDA warns that DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes may cause severe joint pain. Safety Announcement [8-28-2015]
FDA 2013	FDA Drug Safety Communication: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and precancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes [3-14-2013]