



Forxiga[®] (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2

Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań

Autorzy raportu:

[Redacted]
[Redacted]

Adres do korespondencji:

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland.

Zlecniodawca raportu/finansowanie projektu:

AstraZeneca Pharma Poland

ul. Postępu 18

02-676 Warszawa

tel. +48 (22) 874 35 00

fax +48 (22) 874 35 10

Spis treści

Spis treści.....	3
I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji	4
1 Uwaga nr 1.....	4
II. W ramach analizy klinicznej.....	7
2 Uwaga nr 2	7
3 Uwaga nr 3	10
4 Uwaga nr 4	17
5 Uwaga nr 5	20
6 Uwaga nr 6	22
III. W ramach analizy ekonomicznej (AE)	24
7 Uwaga nr 7	24
8 Uwaga nr 8	25
9 Uwaga nr 9	30
IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA).....	36
10 Uwaga nr 10	36
11 Uwaga nr 11.....	41
V. W ramach wskazania źródeł danych	42
12 Uwaga nr 12	42
Uwagi dodatkowe	43
Wykaz załączników.....	46
Spis rysunków.....	47
Spis tabel	48
Bibliografia	49

I. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji

1 Uwaga nr 1

1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):

[Redacted text]

- b) W analizach nie uwzględniono wytycznych klinicznych RACGP 2020¹.
- c) W analizie klinicznej nie uwzględniono metaanalizy Ghosal 2023² (opublikowanej przed datą złożenia wniosku).

Ponadto w ramach opisu wytycznych klinicznych nie opisano oznaczeń siły zaleceń oraz poziomu dowodów dla poszczególnych dokumentów.

ODPOWIEDŹ:

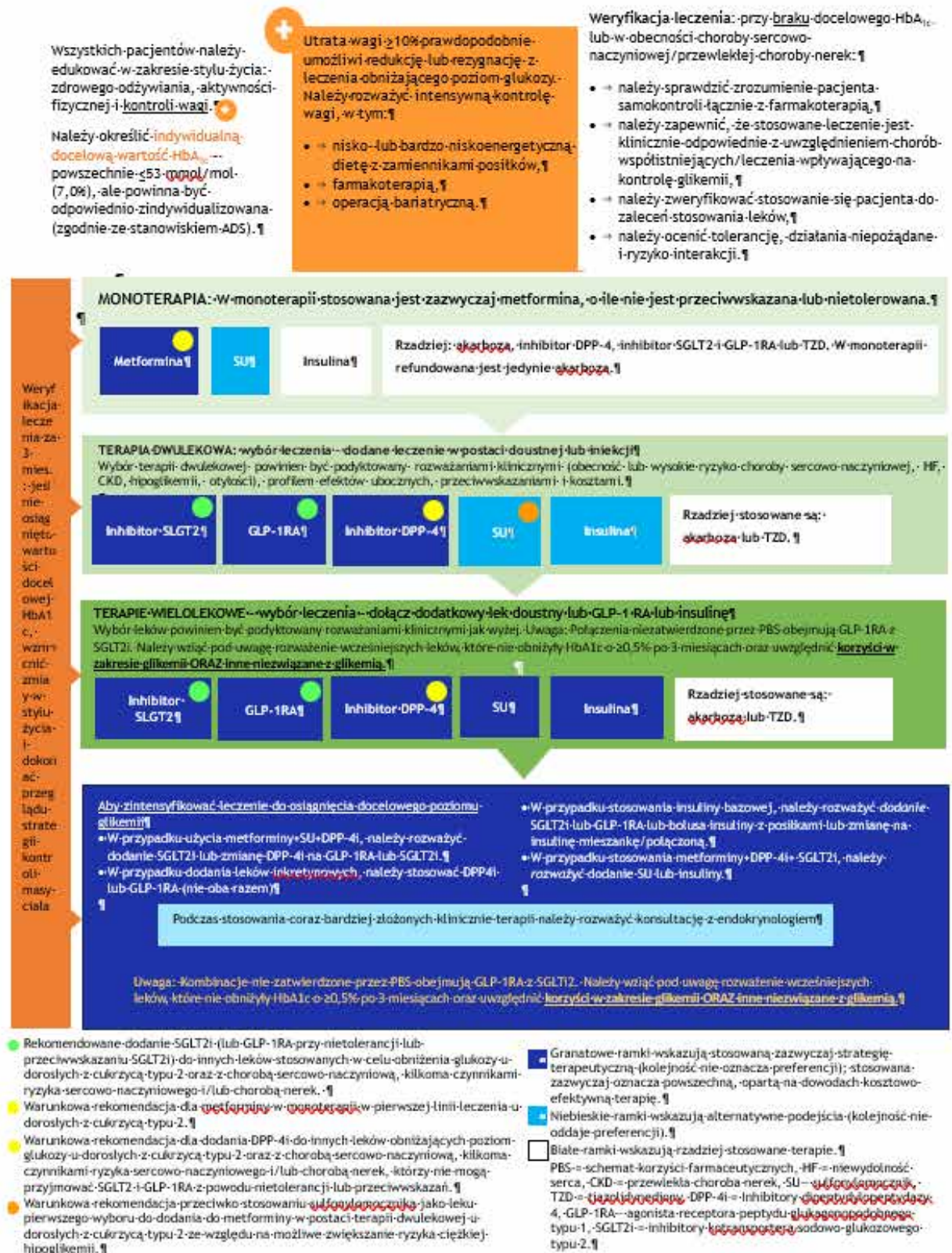
[Redacted text]

- b) W związku z tym, że wytyczne RACGP 2020 są wytycznymi australijskimi, a nie polskimi, europejskimi czy międzynarodowymi, a zatem niedotyczącymi Polski – nie uwzględniono ich w pierwotnym opracowaniu. Niemniej jednak poniżej przedstawiono podsumowanie wytycznych w postaci algorytmu postępowania. Wytyczne australijskie są spójne z pozostałymi wytycznymi w zakresie rekomendacji preferencji dla zastosowania iSGLT-2 w terapii dwu- lub wielolekowej u pacjentów z cukrzycą typu drugiego z chorobą sercowo-naczyniową, kilkoma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub chorobą nerek a GLP-1RA są rekomendowane jedynie w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do iSGLT-2.

¹ <https://www.racgp.org.au/getattachment/41fee8dc-7f97-4f87-9d90-b7af337af778/Management-of-type-2-diabetes-A-handbook-for-general-practice.aspx> (data dostępu: 20.09.2023 r.)

² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37469980/> (data dostępu 21.09.2023 r.)

Ryc. 1. Australijski algorytm postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2.*



* Przedstawiono algorytm zaktualizowany w maju 2023 r. (<https://www.diabetessociety.com.au/wp-content/uploads/2023/05/T2D-Treatment-Algorithm-21052023.pdf>).

- c) Publikacja Ghosal 2023 została wykluczona już na etapie przeglądania abstraktów, ponieważ jest opracowaniem niesystematycznym – wyszukiwanie badań przeprowadzono tylko w 1 bazie danych (*Chcorane library*), co stanowi kryterium wykluczenia z analizy klinicznej. Poniżej przedstawiono dodatkowo skrócony opis publikacji.

W publikacji tej przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w celu hierarchizacji inhibitorów SGLT2. W wyniku przeszukiwania bazy klinicznej Cochrane włączono 13 badań RCT (ang. *randomized controlled trials*). Wielkość efektu oceniano na podstawie współczynnika ryzyka (ang. *risk ratio*, RR). Ranking poszczególnych leków przeprowadzono metodą częstościową (ang. *frequentist approach*) (wskaźnik P i system rang wielowymiarowego skalowania [ang. *multidimensional scaling*, MDS]) oraz rankingiem bayesowskim (powierzchnia pod rankingiem skumulowanym [ang. *surface under the cumulative ranking*, SUCRA]). Zgodnie z wynikami analizy ogólnie inhibitory SGLT-2 zmniejszają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 12% (RR=0,88 [95%CI: 0,80; 0,96]). Dapagliflozyna zajmowała najwyższe miejsce w porównaniu z innymi SGLT-2is w badaniach obejmujących pacjentów z HF (niewydolność serca, ang. *heart failure*) na początku badania (11% redukcja RR), podczas gdy empagliflozyna zajmowała najwyższe miejsce w porównaniu z innymi SGLT-2is w ogólnej populacji oraz w badaniach obejmujących pacjentów z cukrzycą typu 2 z ASCVD (miażdżycowa choroba układu krążenia, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*) lub MRF (wiele czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, ang. *multiple cardiovascular risk factor*) na początku badania (15% redukcja RR).

W ramach opisu wytycznych klinicznych nie jest wymagane podanie siły zaleceń oraz poziomu dowodów dla poszczególnych dokumentów.

II. W ramach analizy klinicznej

2 Uwaga nr 2

2. AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Jako komparator dla dapagliflozyny dodawanej do terapii standardowej wybrano kontynuację aktualnego leczenia (jego optymalizacja). Zgodnie z wytycznymi PTD z 2023 r. w przypadku nieskuteczności terapii w modelu jedno lub dwulekowym z metforminą i/lub innym lekiem/lekami, zaleca się dołączenie w pierwszej kolejności agonisty receptora GLP-1, inhibitora SGLT2, a następnie dodanie jednego i następnie drugiego leku z klasy która nie była dotychczas stosowana: metforminy, pochodnych sulfonilomocznika, inhibitora DPP-4, lub agonisty PPAR- γ , agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT2. Możliwe jest także dołączenie insuliny bazowej.

Wydaje się zatem, że dodanie dapagliflozyny do nieskutecznej monoterapii u pacjentów, u których HbA1c wynosi $\geq 7\%$ powinno zostać porównane z dodaniem jednego z aktualnie refundowanych leków przeciwcukrzycowych, np. w schemacie dapagliflozyna + metformina vs. sulfonilomocznik + metformina, a następnie schemat metformina + pochodna sulfonilomocznika + insulina. Ponadto, ze względu na kontekst kliniczny (preferencję leczenia inhibitorami SGLT-2 i agonistami receptora GLP-1 w populacji chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi lub licznymi czynnikami ryzyka - terapie refundowane), inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna) zostały wykluczone z puli komparatorów. Przy czym, biorąc pod uwagę zindywidualizowane podejście do pacjenta, wytyczne nie wykluczają zastosowania tej grupy leków w schematach dwu- i wielolekowych we wnioskowanej populacji (np. pacjentów z dużym ryzykiem hipoglikemii).

Dodatkowo należy podkreślić, że w ramach analizy wpływu na budżet oraz szacując koszty w ramach analizy ekonomicznej, wnioskodawca porównuje dodanie dapagliflozyny do wcześniejszego leczenia z dodaniem sulfonilomocznika lub leków z grupy iDPP-4 lub insuliny (m.in. MET+SU(iDPP-4)+INS, MET+SU(iDPP-4), MET+SU(iDPP-4)+INS, MET+INS), uwzględniając dane z raportu NFZ 2019. Tym samym podejście do komparatora nie jest spójne w zakresie przedłożonych analiz.

Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoeconomicznych tak, aby zachowywały spójność w zakresie wybranych komparatorów.

ODPOWIEDŹ:

Komparatorem w analizach jest kontynuacja dotychczasowego leczenia (placebo) – wybór komparatora został uzasadniony w rozdz. 4.1 w Analizie problemu decyzyjnego. Przy takim komparatorze w analizie klinicznej powszechnym jest w analizach ekonomicznych szacowanie kosztu terapii standardowej (w analizach wpływu na budżet często pojawiają się dodatkowe leki w porównaniu do analiz klinicznych). Ponadto podejście to zweryfikowano również przez AOTMiT w Zleceniu z 2020 r., w oparciu o które dapagliflozyna jest

refundowana we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥ 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.

Niemniej, zgodnie z prośbą o ujednoczenie komparatora, przeliczono wyniki w ramach analizy wrażliwości przy uwzględnieniu w analizach ekonomicznych (kosztów-żyteczności i wpływu na budżet) braku kosztów zakupu leków w ramach terapii standardowej. Uproszczenie ma na celu wskazanie wpływu DAPA wyłącznie jako typowej terapii add-on – bez wpływu na leczenie bazowe (koszty podania i monitorowania przyjęto identyczne dla ramienia PLA jak dla DAPA). W przypadku przyjęcia takiego konserwatywnego wariantu uzyskujemy wzrost wyników analizy kosztów-żyteczności i analizy wpływu na budżet o ok. 10% w porównaniu do analizy podstawowej – patrz tabele poniżej.

Tab. 1. Wyniki analizy kosztów-żyteczności dla wariantu podstawowego (BC) i konserwatywnego (SA).

Scenariusz	PLA		DAPA		DAPA vs PLA		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Perspektywa NFZ*							
Perspektywa NFZ + pacjenta**							

* koszty terapii uwzględnione w perspektywie NFZ w BC/SA: PLA 597,46 PLN/rok/ 307,02 PLN/rok, ██████████; ** koszty terapii uwzględnione w perspektywie łącznej NFZ i pacjenta w BC/SA: PLA 1 011,73 PLN/rok/ 552,76 PLN/rok, ██████████.

Tab. 2. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu podstawowego.

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok

Tab. 3. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu konserwatywnego.*

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok

* brak różnicy w kosztach podania i monitorowania.

3 Uwaga nr 3

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).

- a) *Badania Persson 2018, Nystrom 2017 oraz Toulis 2017 zostały przedstawione w analizie klinicznej dla wniosku z roku 2020, natomiast nie zostały opisane w aktualnej analizie. Powyższe wymaga uzasadnienia lub uzupełnienia.*
- b) *W tabeli w rozdz. 14.5 wymieniono publikacje włączone do przeglądu, wśród nich znajdują się analizy post-hoc badania DECLARE-TIMI58 (które zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia nie były wykluczane z przeglądu), jednak nie odnaleziono charakterystyk i opisu wyników tych badań.*

ODPOWIEDŹ:

- a) Badania Nystrom 2017, Toulis 2017 oraz Persson 2018 stanowią badania wykluczone z analizy klinicznej (kryteria włączenia i wykluczenia oraz przyczyny wykluczenia patrz odpowiednio rozdz. 3.1.1, 3.1.2, 14.6 Analizy klinicznej). Pomimo braku spełnienia kryteriów włączenia, poniżej przedstawiono wybrane informacje z tych badań.

Rozdział „Dodatkowe dowody” skupia się na dowodach uzupełniających, które uznano za warte odnotowania, a które wprost nie spełniają ostrych kryteriów włączenia do analizy. W obecnej Analizie klinicznej przedstawiono główne wyniki badań rejestracyjnych (DAPA-HF, DELIVER, DAPA-CKD) jako badaniach najbardziej wiarygodnych, z których większość opublikowano po dacie odcięcia Analizy klinicznej z początku 2020 r. Niemniej poniżej dodano opisy badań wymienionych przez AOTMiT.

Nystrom 2017

Celem badania **Nystrom 2017** było porównanie nowych leków przeciwcukrzycowych (dapagliflozyny oraz inhibitorów DPP-4) z insuliną w kontekście wpływu na twarde punkty końcowe: zgony niezależnie od przyczyny, występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ciężkiej hipoglikemii. W ramach analizy porównano również indywidualnie poszczególne grupy nowych leków przeciwcukrzycowych z insuliną, tj. dapagliflozyny vs insulina oraz inhibitor DPP-4 vs insulina).

Dane pacjentów z cukrzycą typu 2 zostały zidentyfikowane retrospektywnie w szwedzkich rejestrach w okresie między 2013 a 2014, bez ograniczeń co do wcześniej stosowanych leków przeciwcukrzycowych.

W celu zasymulowania warunków badania randomizowanego zastosowano analizę *propensity score matching* (założono rozkład chorych do ramion 1:1; nowe leki przeciwcukrzycowych vs insulina). Charakterystykę wejściową populacji zestawiono w Tab. 4.

Po skorygowaniu populacji do analizy włączono 10 879 pacjentów przyjmujących dapagliflozynę lub DPP-4 oraz 10 879 pacjentów przyjmujących insulinę. Obie grupy były podobne pod względem charakterystyki wyjściowej.

Średni wiek pacjentów wynosił 65 lat. 82% badanych przyjmowało metforminę i ponad 31% pochodne sulfonylmocznika. CVD na początku badania występowało u 24% chorych w grupie DAPA i 33% chorych w grupie inhibitorów DPP-4.

Do dedykowanego porównania dapagliflozyny vs insulina wykorzystano dane 6139 chorych. Median obserwacji dla tego porównania w grupie dapagliflozyny wyniosła 1,51 lat przy łącznej liczbie 6182 pacjentolat, a w grupie insuliny 1,4 lat przy łącznej liczbie 2866 pacjentolat.

Ocenianymi punktami końcowym badania były m.in.:

- zgon niezależnie od przyczyny;
- zdarzenie sercowo-naczyniowe zdefiniowane jako zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwieny, niestabilna choroba wieńcowa, niewydolność serca, zgon z przyczyn sercowych;
- ciężka hipoglikemia.

Na podstawie danych z rejestru szwedzkiego wykazano, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do insuliny jest związane z:

- mniejszą częstością zgonów niezależnie od przyczyny 0,98 vs 2,19 na 100 pacjentolat;
- mniejszą częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych 1,68 vs 3,27 na 100 pacjentolat;
- mniejszą częstością epizodów ciężkiej hipoglikemii 0,09 vs 0,20 na 100 pacjentolat.

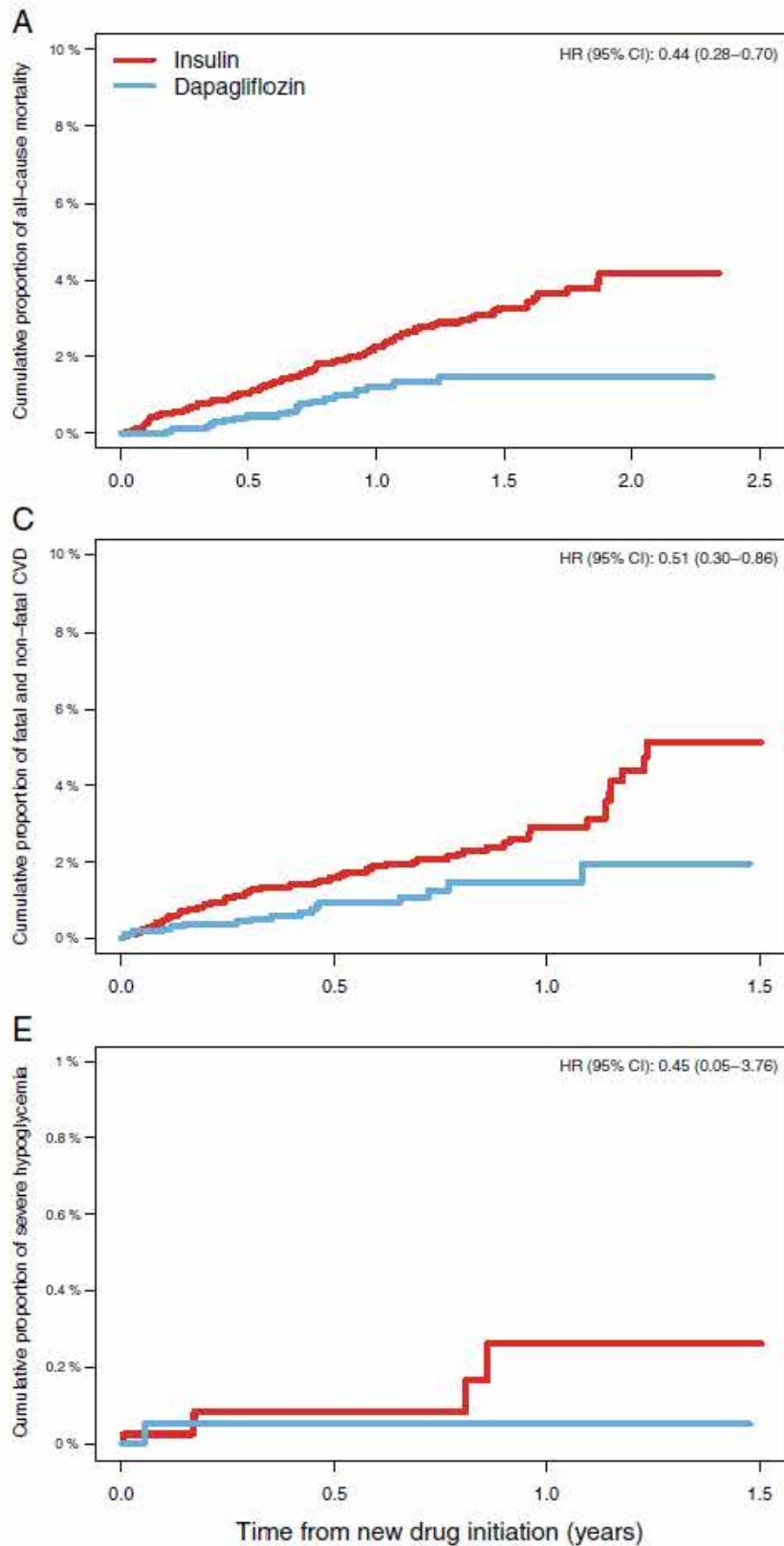
Co przekłada się na:

- niższe ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny (HR=0,44; 95%CI: 0,28-0,70; $p<0,001$),
- niższe ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego (HR=0,51; 95%CI: 0,30-0,86; $p<0,001$),
- numerycznie niższe ryzyko wystąpienia epizodów ciężkiej hipoglikemii (HR=0,45; 95%CI: 0,05-3,76; $p=ns$), ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

W przypadku podgrupy chorych z CVD stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do insuliny jest związane z:

- mniejszą częstością zgonów niezależnie od przyczyny: HR=0,36 [95%CI: 0,16; 0,81], $p=0,013$;
- mniejszą częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych: HR=0,47 [95%CI: 0,24; 0,93], $p=0,031$;
- mniejszą częstością epizodów ciężkiej hipoglikemii: HR=2,49 [95%CI: 0,20; 31,80], $p=0,482$.

Ryc. 2. Wyniki badania Nystrom 2017 dla analizowanych punktów końcowych (zgon niezależnie od przyczyny, zdarzenia sercowo-naczyniowego, epizod ciężkiej hipoglikemii).



W badaniu Nystrom 2017 dapagliflozyna wiązała się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności niezależnie od przyczyny w porównaniu z insuliną w rzeczywistych warunkach klinicznych i szerokiej populacji chorych z cukrzycą typu 2. Przy czym badanie miało charakter retrospektywny a uzyskane wyniki wymagają potwierdzenie w badaniach klinicznych. W kontekście analizy dla dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika wyniki stanowią uzupełnienie dowodów naukowych, wspierając wnioskowanie o uznaniu dapagliflozyny jako leku o korzyściach wykazanych na twardych punktach końcowych. Należy podkreślić, że badania Nystrom 2017 jest badaniem najbardziej zbliżonym do kryteriów włączenia do części właściwej przeglądu systematycznego, ale ze względu na brak podanego odsetek chorych leczonych terapią potrójną jest rozpatrywane konserwatywnie w kategorii dodatkowych dowodów naukowych.

Persson 2018 (badanie CVD-REAL)

Celem badania **Persson 2018** było porównanie dapagliflozyny z inhibitorami DPP-4 w związku występowaniem ciężkich sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych. Dane pacjentów z cukrzycą typu 2 zostały zidentyfikowane retrospektywnie w ogólnokrajowych rejestrach w Danii, Norwegii i Szwecji w okresie między 2012 a 2015, bez ograniczeń co do wcześniej stosowanych leków przeciwcukrzycowych.

W celu zasymulowania warunków badania randomizowanego zastosowano analizę *propensity score matching* (założono rozkład chorych do ramion 1:3). Charakterystykę wejściową populacji zestawiono w tabeli Tab. 4.

Do analizy włączono 10 227 pacjentów przyjmujących dapagliflozynę oraz 30 681 pacjentów przyjmujących inhibitor DPP-4. Obie grupy były podobne pod względem charakterystyki wyjściowej. Średni wiek pacjentów wynosił 61 lat a 23% badanych miało choroby sercowo-naczyniowe. Ponad 83% badanych przyjmowało metforminę i ponad 26% sulfonilomocznik.

Median obserwacji w badaniu wyniosła 0,95 lat przy łącznej liczbie 38 760 pacjentolat.

Tab. 4. Charakterystyka wejściowa populacji w badaniu CVD-REAL.

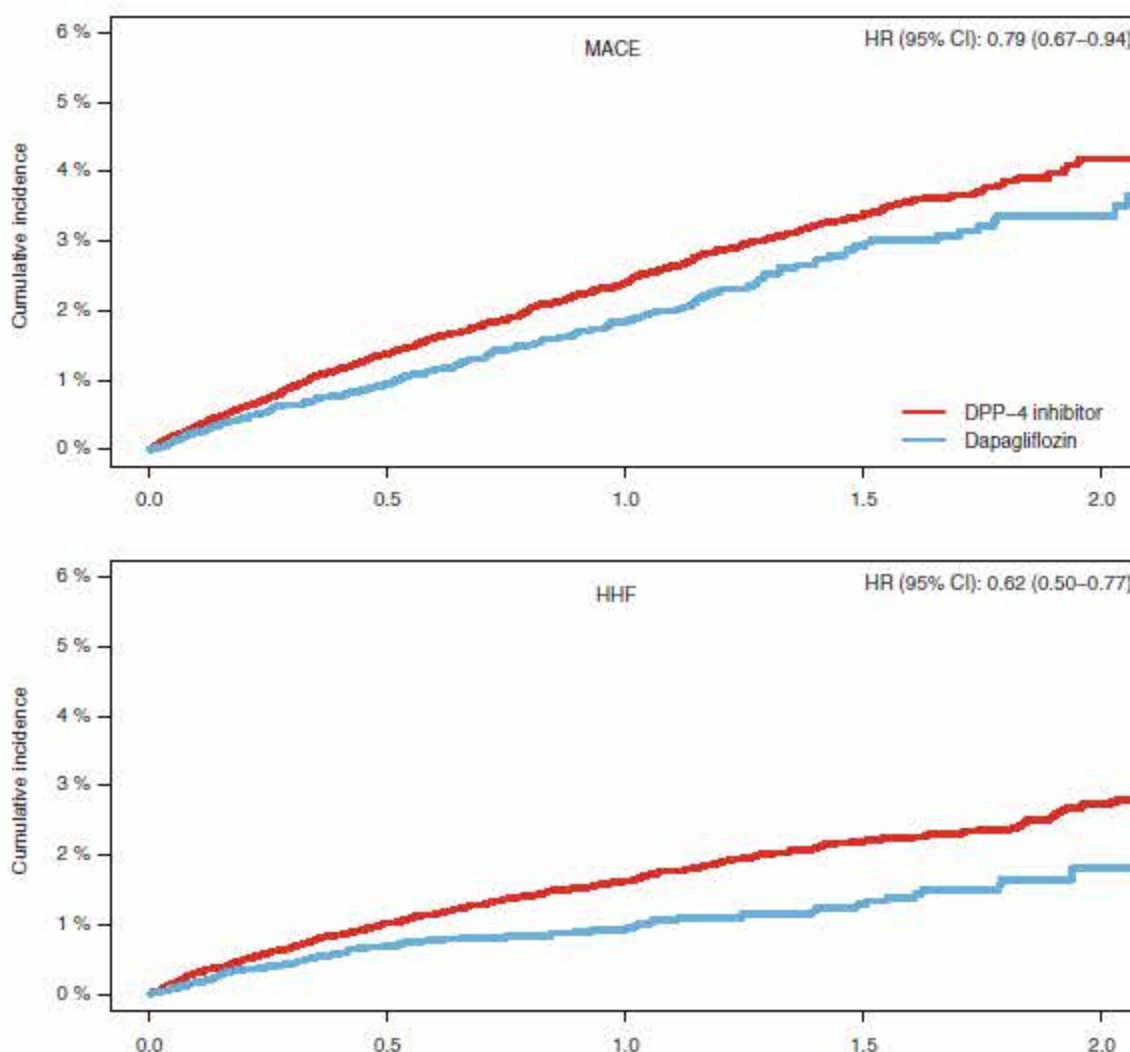
	DAPA (N = 10 227)	DPP-4 (N = 30 681)
Wiek, lata (SD)	61 (11,1)	60,8 (12,4)
Rozpoznana choroba sercowo naczyniowe, n (%)	2356 (23,0)	6970 (22,7)
Stosowane leki przeciwcukrzycowe		
Insulina, n (%)	3105 (30,4)	8920 (29,1)
Metformina, n (%)	8522 (83,3)	25 705 (83,8)
Sulfonilomocznik, n (%)	2668 (26,1)	7920 (25,8)
GLP-1, n (%)	798 (7,8)	2309 (7,5)
Tiazolidynediony, n (%)	148 (1,4)	416 (1,4)

Ocenianymi punktami końcowym badania były m.in.:

- złożony punkt końcowy mierzony częstością występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major adverse cardiac events*). MACE definiowano jako zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny;
- zgon niezależnie od przyczyny.
- hospitalizacje z powodu niewydolność serca.

Badanie wykazało, iż dapagliflozyna w porównaniu z inhibitorem DPP-4 jest związana z mniejszym ryzykiem występowania ciężkiego niepożądanego incydentu sercowo-naczyniowego (MACE) definiowanego jako zawał mięśnia sercowo-naczyniowego bez uszczerbku na zdrowiu, udar niedokrwienny lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych a także była związana z mniejszym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HHF). Uzyskano następujące wyniki: ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowy (MACE): HR= 0.79 [95% CI: 0.67-0.94], hospitalizacja z powodu sercowo-naczyniowego (HHF): HR= 0.62 [95% CI: 0.50-0.77] (Ryc.). Numerycznie niższe ryzyko zawału mięśnia sercowego, udar mózgu i śmiertelność z powodu CV nie osiągnęła istotności statystycznej.

Ryc. 2. Wyniki MACE i HHF z badania Persson 2018 (HR).



W badaniu CVD-REAL dapagliflozyna wiązała się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności niezależnie od przyczyny w porównaniu z inhibitorami DPP-4 w rzeczywistych warunkach klinicznych i szerokiej populacji chorych z cukrzycą typu 2. Podobnie jak badanie Nystrom 2017 badanie CVD-REAL miało charakter retrospektywny a uzyskane wyniki wymagają potwierdzenie w badaniach klinicznych. W kontekście analizy dla dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem wyniki stanowią uzupełnienie dowodów naukowych, wspierając wnioskowanie o uznaniu dapagliflozyny jako leku o korzyściach wykazanych na twardych punktach końcowych.

Toulis 2017

Badanie **Toulis 2017** było badaniem kohortowym retrospektywnym przeprowadzonym pomiędzy styczniem 2013 a wrześniem 2015 przy zastosowaniu danych z bazy UK *the Health Improvement Network* (THIN). Porównywano w nim chorych z cukrzycą typu 2 leczonych DAPA i nieleczonych SGLT-2 (dobranych przy uwzględnieniu wieku, płci, BMI, czasu trwania cukrzycy typu 2 i statusu palenia tytoniu).

Łącznie analizowano 22 124 pacjentów, w tym 4444 leczonych DAPA i 17 860 nieleczonych DAPA.

Pierwszorzędowym punktem końcowym były zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w całej populacji oraz w populacji wysokiego i niskiego ryzyka CVD (niskie ryzyko CVD oznacza chorych bez CVD, tj. zawału serca, choroby niedokrwiennej serca, udaru, TIA, niewydolności serca na początku badania). Drugorzędowym punktem końcowym był złożony punkt końcowy dotyczący CVD oceniany w populacji niskiego ryzyka. Wyników CV nie oceniano w populacji wysokiego ryzyka w związku z możliwymi błędami kodowania w odniesieniu do zapadalności i rozpowszechnienia CVD.

Zgodnie z wynikami badania, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny raportowano rzadziej u chorych leczonych DAPA w porównaniu z chorymi nieleczonymi DAPA:

- w całej populacji chorych - skorygowany współczynnik zapadalności (ang. *adjusted incidence rate ratio*, IRR): IRR=0,50 [95% CI: 0,33; 0,75], p = 0,001 (wynik istotny statystycznie),
- jak również w grupie niskiego ryzyka, IRR=0,44 [95% CI: 0,25; 0,78], p = 0,002 (wynik istotny statystycznie),
- oraz w grupie wysokiego ryzyka, IRR=0,62 [95% CI: 0,35; 1,13], p = 0,121 (wynik nieistotny statystycznie).

Ryzyko występowania CVD było mniejsze w grupie leczonych DAPA w porównaniu z nieleczonymi DAPA w grupie niskiego ryzyka, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (IRR=0,89 [95% CI: 0,61; 1,31], p = 0,546).

Zgodnie z wnioskami autorów badania, pacjenci z T2DM, którzy byli leczeni dapagliflozyną, mieli numerycznie mniejsze ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, niezależnie od wyjściowego statusu CVD.

- b) Zgodnie z kryteriami wykluczenia z Analizy klinicznej (rozdz. 3.1.2 wspomnianej analizy) abstrakty konferencyjne wykluczane są jedynie jeśli nie dotyczą włączonych badań. Zatem włączono wszystkie abstrakty konferencyjne z badania DECLARE-TIMI58, jednakże jeśli nie dotyczyły naszego problemu (wyniki w specyficznych

podgrupach, tylko laboratoryjne itp.) albo nie stanowiły istotnego uzupełnienia wyników z publikacji głównej pod kątem analizowanego problemu decyzyjnego (jakiś ważny punkt końcowy nieuwzględniony w publikacji albo aktualizacja uwzględnionych w analizie w oparciu o publikację główną z badania), nie opisywano ich w raporcie.

4 Uwaga nr 4

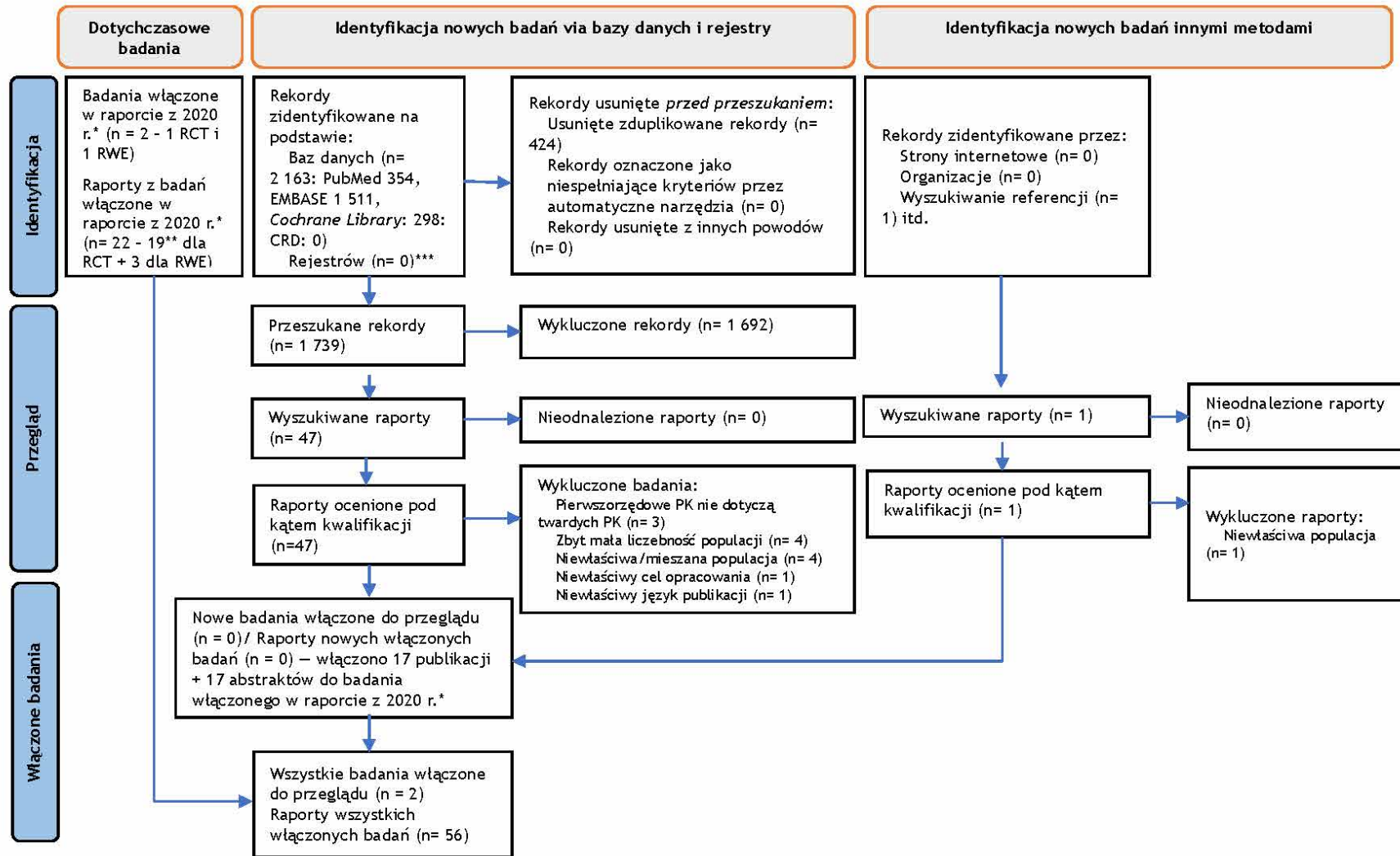
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu (§ 4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).

W analizie przedstawiono nieaktualny wzór diagramu PRISMA, aktualny można znaleźć na stronie: <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>.

ODPOWIEDŹ:

Poniżej przedstawiono zaktualizowany schemat PRISMA.

Ryc. 3. Schemat PRISMA 2020 dla aktualizowanych przeglądów systematycznych, które obejmowały przeszukiwania baz danych, rejestrów i innych źródeł.



CRD - Centre for Reviews and Dissemination; * [REDACTED] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, 2020.; ** poprawiono pomyłkę z raportu z 2020 r., w którym dwa razy do włączonych wpisano tę samą publikację; *** nie przeszukiwano. Źródło: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron TC, Mulrow CD i wsp. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. Doi: 10.1136/bmj.n71. Więcej informacji na www.prisma-statement.org

5 Uwaga nr 5

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia).

- a) Nie przedstawiono charakterystyk badań włączonych do dodatkowych dowodów: DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD.
- b) W analizie klinicznej nie zawarto charakterystyki badań wykorzystanych w analizie ekonomicznej: UKPDS 68 oraz UKPDS 82. Z uwagi na fakt, iż w ramach analizy ekonomicznej część założeń i parametrów oparto o ww. badania proszę o przedstawienie ich charakterystyki oraz wyników w ramach analizy klinicznej.

ODPOWIEDŹ:

- a) W związku z tym, iż w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano pojedyncze badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 4 Analizy klinicznej), w ramach dodatkowych dowodów przedstawiono badania rejestracyjne dla dapagliflozyny w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych (nie wszyscy chorzy mieli cukrzycę) – badanie DAPA-HF („Dapagliflozyna i zapobieganie niepożądanym skutkom w niewydolności serca”, ang. *Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure*) dotyczące pacjentów z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową,^{1,2} badanie DELIVER (ang. *Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure*) dotyczące pacjentów z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory > 40% (tj. utrzymaną frakcją wyrzutową)^{3,4} oraz badanie DAPA-CKD dotyczące pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.^{5,6}

Wszystkie z badań wymienionych powyżej nie zostały włączone do części głównej przeglądu, ponieważ nie były dedykowane chorym z CVD i cukrzycą typu 2. Zostały przedstawione jedynie w charakterze dodatkowym, uzupełniającym obraz dapagliflozyny. Wymóg opisu charakterystyk dotyczy badań włączonych, nie wykluczonych, stąd badania te zostały opisane skrótowo (patrz rozdz. 8.1.1, 8.1.2 i 8.1.3 Analizy klinicznej).

- b) Badania UKPDS 68 i UKPDS 82 (ang. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*) nie spełniają kryteriów włączenia do Analizy klinicznej (patrz rozdz. 3.1.1 wspomnianej analizy) – nie dotyczą dapagliflozyny. Są to modele symulacyjne (UKPDS 82 stanowi aktualizację UKPDS 68) służące do oszacowania wyników zdrowotnych pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 w ciągu całego życia. Są w związku z tym używane powszechnie w analizach ekonomicznych, nie klinicznych. Ponadto podejście to zweryfikowano również przez AOTMiT w Zleceniu z 2020 r., w oparciu o które dapagliflozyna jest refundowana we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥ 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.

6 Uwaga nr 6

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

- a) *Dla żadnego z uwzględnionych punktów końcowych nie wskazano czy uzyskane różnice osiągnęły istotność kliniczną. Szczególnie ważna z punktu widzenia analiz jest informacja dotycząca istotnych klinicznie różnic w stężeniu HbA_{1c}.*
- b) *Nie przedstawiono z jakich konkretnie publikacji pochodzą zaprezentowane wyniki (brak źródła danych), co znacznie utrudnia weryfikację danych. Przy tabelach wynikowych proszę o wskazanie publikacji źródłowych.*

ODPOWIEDŹ:

- a) Mając na uwadze pierwszo- i drugorzędowe punkty kliniczne badania DECLARE-TIMI 58, do których należą przede wszystkim twarde punkty końcowe jak zgon i hospitalizacje, każda zmiana powinna być traktowana jako istotna klinicznie. Ponadto stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo przynosi korzyści w odniesieniu do redukcji poziomu HbA_{1c}, masy ciała i ciśnienia tętniczego (skurczowego i rozkurczowego), które przekładają się na twarde punkty końcowe – patrz niżej.

Szczegółowa analiza badania UKPDS⁷ wykazała, że istnieje liniowa zależność między śmiertelnością ogólną i spowodowaną cukrzycą oraz naczyniowymi powikłaniami cukrzycy a wartościami hemoglobiny glikowanej, glikemii i wielkością ciśnienia tętniczego.⁸ U chorych z cukrzycą typu 2 ryzyko powikłań cukrzycowych jest silnie związane z hiperglikemią. Każde zmniejszenie HbA_{1c} może zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań, przy czym najniższe ryzyko obserwuje się u chorych z HbA_{1c} <6,0%. W ramach analizy post hoc badania UKPDS wykazano, że redukcja poziomu HbA_{1c} o 1 punkt procentowy przekłada się na redukcję: śmiertelności ogólnej o 14%, śmiertelności związanej z cukrzycą o 21%, powikłań mikronaczyniowych o 37%, amputacji (lub zgonów spowodowanych miażdżycą naczyń obwodowych) o 43%, udaru o 12%, niewydolności krążenia o 16%.⁷

Podstawowym celem nefarmakologicznego leczenia cukrzycy typu 2 jest dążenie do normalizacji masy ciała, jednak najczęściej stosowane leki przeciwcukrzycowe, np. pochodne sulfonylomocznika lub insulina, sprzyjają wzrostowi masy ciała, tym samym utrudniając uzyskanie optymalnej kontroli glikemii.⁹ Metaboliczne powikłania otyłości, stanowią istotne ryzyko rozwoju miażdżycy, w tym choroby wieńcowej i zawału serca.¹⁰ Z tego względu przy wyborze terapii należy uwzględnić także wpływ leczenia na masę ciała.

W badaniach epidemiologicznych wykazano ścisłą liniową zależność pomiędzy wysokością skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego a ryzykiem udaru mózgu i zawału serca. W metaanalizie MacMahon 1990¹¹ wykazano, że ciśnienie rozkurczowe wyższe o 5 mmHg wiąże się z 34% zwiększeniem ryzyka udaru mózgu i 21% zwiększeniem ryzyka zawału serca. Natomiast w metaanalizie Collins 1990¹² wykazano, że zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego o 5-6 mmHg za pomocą leków hipotensyjnych zmniejsza ryzyko udaru o 38%, a ryzyko choroby wieńcowej - o 14%.

- b) Wyniki pochodzą z publikacji Wiviott 2019, zgodnie z informacją podaną w rozdz. 5 i 6 Analizy klinicznej.

III. W ramach analizy ekonomicznej (AE)

7 Uwaga nr 7

W analizie nie odniesiono się do zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej nie odniesiono się do kwestii zasadności oszacowań zgodnych z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

ODPOWIEDŹ:

Na podstawie zidentyfikowanego w ramach Analizy klinicznej randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego DECLARE-TIMI 58, dapagliflozyna (w dodaniu do standardowej terapii) w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych terapiami hipoglikemizującymi (min 1 lekiem) z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym może być uznana za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do placebo (w dodaniu do standardowej terapii). W związku z tym, analogicznie jak w zweryfikowanym przez AOTMiT Zleceniu z 2020 r³, w którym analiza ekonomiczna¹³ również była oparta o model Cardiff i badanie DECLARE-TIMI 58, w obecnej analizie ekonomicznej także zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności.

³ w oparciu o które dapagliflozyna uzyskała refundację we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥ 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

8 Uwaga nr 8

Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

- a) *Zgodnie z założeniem wnioskodawcy dodatkowe koszty związane z przyrostem masy ciała naliczane są u pacjentów z BMI powyżej 20 kg/m². Podczas gdy zgodnie z przyjętymi normami nadwaga rozpoczyna się od BMI na poziomie 25 kg/m², a otyłość od 30 kg/m². Proszę o szersze wyjaśnienie naliczania dodatkowych kosztów u pacjentów o prawidłowym BMI.*
- b) *Założono, że refundacja leków z grupy inhibitorów DPP-4 (iDPP-4) jako alternatywnej terapii dla pochodnych sulfonylomocznika nie będzie modyfikować ścieżki terapeutycznej chorych. Nie przedstawiono uzasadnienia dla powyższego założenia. Niezbędne jest potwierdzenie powyższego założenia danymi z badań klinicznych.*
- c) *W modelu uwzględniono prawdopodobieństwo przerwania leczenia w pierwszym cyklu, przy czym nie wyjaśniono założeń dotyczących modelowania po przerwaniu leczenia.*
- d) *Nie wyjaśniono czy modelowano związek pomiędzy skutecznością kliniczną a zakończeniem terapii.*
- e) *Nie odniesiono się do wpływu przyjętych parametrów demograficznych () na wyniki analizy. Ponadto nie testowano ich w analizie wrażliwości.*
- f) *Nie wyjaśniono założeń dot. zmiany HbA_{1c} w okresie wykraczającym poza okres obserwacji w badaniu tj. 2 lata. Zasadnym wydaje się uwzględnienie niepewności przyjętych założeń poprzez testowanie ich w ramach analizy wrażliwości.*
- g) *Nie przedstawiono wartości parametrów dotyczących ryzyka umieralności.*

ODPOWIEDŹ:

W odniesieniu do wszystkich uwag pragniemy podkreślić, że użyty model wraz z przyjętymi założeniami nie jest nowym niezwalidowanym modelem. Model Cardiff został pierwotnie stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania UKPDS (najpierw UKPDS 68, potem UKPDS 82),^{14,15} i został zwalidowany wewnętrznie i zewnętrznie jako część *Mount Hood Challenges*^{16,17} a także skontrolowany w ramach recenzowanych publikacji^{18,19,20,21,22,23,24,25,26,27} i ocen technologii medycznych (NICE^{28,29}, AOTMiT). Ponadto metodyka i założenia zostały zweryfikowane również w Polsce przez AOTMiT w Zleceniu z 2020 r., w oparciu o które dapagliflozyna jest refundowana we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥ 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.

- a) Koszty roczne związane z symulowanym w modelu BMI pacjenta (głównie związane z leczeniem powikłań i chorób będących konsekwencją otyłości) nie są stosowane w analizie podstawowej⁴, stąd kwestia zakresu nie jest istotna. Analiza wrażliwości ma pokazać jedynie kierunek i siłę odchylenia – zgodnie z założeniami modelu globalnego koszty te są określone dla BMI w zakresie od 20 do 40 kg/m² (zakłada się, że pacjenci z BMI poniżej 20 kg/m² nie ponoszą żadnych dodatkowych kosztów, a pacjenci z BMI powyżej 40 ponoszą taki sam koszt jak pacjent z BMI 40 kg/m²). Koszty te oparto na wynikach badania wpływu BMI na koszty recept w warunkach służby zdrowia w Wielkiej Brytanii - *Counterweight Project Team 2008*,³⁰ przeprowadzonym na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej 3 400 dorosłych pacjentów z 23 ośrodków podstawowej opieki w Wielkiej Brytanii. Jak widać, koszty te różnią się dla BMI wynoszącego 20 kg/m² od BMI wynoszącego 25 czy 30 kg/m². Ponadto patrząc na wyniki analizy wrażliwości, w której uwzględniono te koszty, nie mają one istotnego wpływu na wyniki analizy (zmiana inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności wyniosła mniej niż 10%; patrz tabela poniżej), a przyjęcie kosztów BMI w analizie wrażliwości tylko dla chorych z BMI 25-40 kg/m² czy 30-40 kg/m² wpłynęłoby na wynik jeszcze w mniejszym stopniu.

Tab. 5. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantu podstawowego (BC) i uwzględniającego BMI (SA).

Scenariusz	PLA		DAPA		DAPA vs PLA		ICUR, PLN/QALY
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	
Perspektywa NFZ							
BC	■	■	■	■	■	■	■
SA	■	■	■	■	■	■	■
Perspektywa NFZ + pacjenta							
BC	■	■	■	■	■	■	■
SA	■	■	■	■	■	■	■

- b) W Polsce lekami z grupy iDPP-4 objętymi refundacją są wildagliptyna i sitagliptyna.

Zgodnie z raportami dostępnymi na stronie AOTMiT są co najmniej 4 badania RCT porównujące stosowanie wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika – Ferrannini 2009³¹, Filozof 2010³², Dei Cas 2017³³ i Derosa 2014³⁴. Podobnie dla sitagliptyny, zidentyfikowano co najmniej 4 randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie sitagliptyny z pochodną sulfonilomocznika – Nauck 2007³⁵, Arechavaleta 2011³⁶ i HARMONY³⁷, Tamez-Pérez 2015³⁸.

W każdym z badań wykazano przewagę leków z grupy inhibitorów DPP4 nad lekami z grupy pochodnych sulfonilomocznika (SU), jeśli nie bezpośrednio przez większą redukcję stężenia HbA_{1c}, to w zakresie bezpieczeństwa.

⁴ Z powodu braku specyficznych danych polskich oraz zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu pominięto te koszty w analizie.

Pomimo powszechnie uznanych przewag, wnioski z przeglądu 33 wytycznych wskazują, że szczególnie nowsze SU są uznawane za skuteczne, stosunkowo tanie i wiążą się z niskim odsetkiem hipoglikemii, przyrostu masy ciała i toksyczności sercowo-naczyniowej w porównaniu z konwencjonalnymi SU. Dlatego też pomimo ciągłego pojawiania się nowszych terapii hipoglikemizujących, SU mogą w dalszym ciągu stanowić metodę leczenia farmakologicznego w krajach rozwijających się.³⁹

Również w polskich wytycznych (PTD 2023⁴⁰) miejsce SU i iDPP4 w ścieżce terapeutycznej jest szczegółowo zdefiniowane i obie grupy leków pozycjonuje się na równym poziomie, tj. przede wszystkim w ramach drugiej linii leczenia po nieskuteczności metforminy

Mając na uwadze przewagę iDPP4 nad SU, ale nadal dostrzegane benefity ze stosowania starszej grupy leków, należy przyjąć, że obie grupy będą funkcjonować w praktyce klinicznej uzupełniając w konkretnej linii leczenia. Stąd zasadne jest traktowanie tych grup leków na podobnych zasadach. Ze względu na niedawną refundację leków z grupy iDPP4 nie jest możliwe precyzyjne określenie stopnia fragmentacji i przejmowania rynku sulfonylomocznika. Natomiast doświadczenia z innych krajów wskazują, że do takiego przejmowania dochodzi⁴¹, a leki z grupy inhibitorów DPP4 wypierając pochodne sulfonylomocznika miały jedno z największych udziałów w grupie nowych leków przeciwcukrzycowych.⁴²

- c) Przerwanie leczenia w modelu stosuje się wyłącznie w pierwszym cyklu każdej linii leczenia. Zgodnie z założeniami globalnego modelu Cardiff po odstawieniu pacjenci przechodzą do następnej linii leczenia, chyba że osiągnięta została już ostateczna linia leczenia (trzecia), w takim przypadku pacjenci pozostają na dotychczasowej linii leczenia. Wcześniej badania dla dapagliflozyny dotyczyły porównania z konkretnymi schematami i stąd była potrzeba przyjmowania różnych schematów w kolejnych liniach (patrz Zlecenie nr 240/2014). W niniejszej analizie zastosowane są wyniki badania DECLARE-TIMI 58, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny (+ terapia podstawowa) vs PLA (+ terapia podstawowa) w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową. Populacja leczona jest zatem wieloliniowa, heterogeniczna i nie jest możliwe określenie liniowości. Analogicznie zatem jak w Zleceniu nr 68/2020 nie jest stosowana liniowość w modelu (chorzy są leczeni w ramieniu komparatora PLA+terapią standardową a w ramieniu interwencji DAPA+terapią standardową).
- d) Nie modelowano bezpośrednio związku pomiędzy skutecznością kliniczną a zakończeniem terapii. W analizie przyjęto przerwanie terapii z badania klinicznego (powszechne podejście w modelach ekonomicznych) DECLARE-TIMI 58, w którym przerywanie terapii jest wieloczynnikowe.
- e) W odpowiedzi na uwagę wykonano dodatkowo dwie analizy wrażliwości w celu zbadania wpływu przyjętych parametrów demograficznych ([REDACTED]) na wyniki analizy: SA1 – przyjęto brak Indian, Azjatów i osób hiszpańskojęzycznych (tj. zmniejszono o

100%); SA2 – zwiększono dwukrotnie odsetek Indian, Azjatów i osób hiszpańskojęzycznych (tj. zwiększono o 100%). Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy wrażliwości odsetek Indian, Azjatów i osób hiszpańskojęzycznych ma pomijalny wpływ na wyniki analizy – patrz tabela poniżej.

Tab. 6. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantu podstawowego (BC) i wariantów analizy wrażliwości (SA).*

Scenariusz	PLA		DAPA		DAPA vs PLA		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Perspektywa NFZ							
BC							
SA1							
SA2							
Perspektywa NFZ + pacjenta							
BC							
SA1							
SA2							

* opis w tekście nad tabelą.

- f) Jak wyjaśniono w analizie, model zakłada, że pełny efekt terapeutyczny w postaci zmiany poziomu HbA_{1c} uzyskiwany jest w ciągu 2 pierwszych lat (w horyzoncie badania klinicznego), a następnie brak jest zmiany HbA_{1c} w czasie (założenie upraszczające przyjęte w związku z rozpatrywaniem długofalowej mieszanej linii leczenia). W odpowiedzi na uwagę wykonano analizę wrażliwości, w której ograniczono horyzont czasowy do 2-letniego okresu obserwacji. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy wrażliwości scenariusz ten nie wpływa na zmianę wnioskowania (powoduje wzrost IUCR o kilkadziesiąt tysięcy) – patrz tabela poniżej.

Tab. 7. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantu podstawowego (BC) i wariantu analizy wrażliwości (SA).*

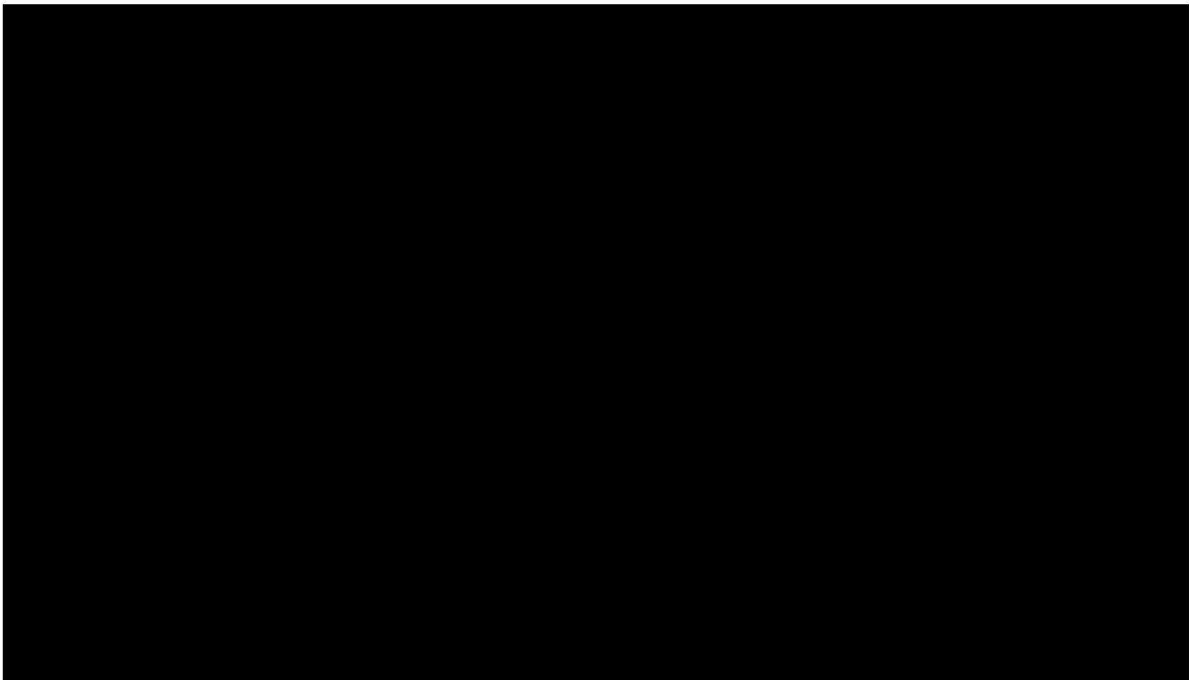
Scenariusz	PLA		DAPA		DAPA vs PLA		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Perspektywa NFZ							
BC							
SA							
Perspektywa NFZ + pacjenta							
BC							
SA							

* opis w tekście nad tabelą.

- g) W analizie podstawowej, tj. w przypadku równań ryzyka w oparciu o badanie DECLARE umieralność jest modelowana przy użyciu równań w oparciu o badanie DECLARE dotyczących zgonu dla zgonu CV i zgonu z innych przyczyn. Aby zapewnić

wiarygodność obliczeń długoterminowych prognoz umieralności (dokładniej trafność fasadową, ang. *face validity*), równania DECLARE są uzupełniane danymi z tabel życia (polskie tablice życia wykorzystane w analizie podano w Aneksie 3 Analizy ekonomicznej). Dostosowane do wieku prawdopodobieństwa umieralności określone w tabelach życia są stosowane w modelu, jeśli przekraczają one całkowite przewidywane prawdopodobieństwo z równań zgonu w oparciu o badanie DECLARE. Zdarzenia są proporcjonalnie przypisywane do umieralności CV i z innych przyczyn zgodnie z prawdopodobieństwami z badania DECLARE. Poniżej przedstawiono wykres przeżycia z modelu. Ponadto tabele dotyczące ryzyk podano w odpowiedzi na uwagę nr 9.

Ryc. 4. Model Cardiff T2DM ze zintegrowanymi równaniami DECLARE – przeżycie.



9 Uwaga nr 9

Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).

Opis parametrów i scenariuszy uwzględnionych w analizie wrażliwości jest niewystarczający dla weryfikacji założeń i interpretacji wyników. Ponadto nie podano formuł matematycznych i wartości parametrów równań ryzyka z badania DECLARE, jak i badań testowanych w analizie wrażliwości przedstawione w analizie ekonomicznej, co uniemożliwia interpretację porównania scenariuszy.

ODPOWIEDŹ:

Użyty model wraz z przyjętymi założeniami nie jest nowym niezwalidowanym modelem. Model Cardiff został pierwotnie stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania UKPDS (najpierw UKPDS 68, potem UKPDS 82),^{43,44} i został zwalidowany wewnętrznie i zewnętrznie jako część *Mount Hood Challenges*^{45,46} a także skontrolowany w ramach recenzowanych publikacji^{47,48,49,50,51,52,53,54,55,56} i ocen technologii medycznych (NICE^{57,58}, AOTMiT). Ponadto metodyka i założenia zweryfikowane również w Polsce przez AOTMiT w Zleceniu z 2020 r., w oparciu o które dapagliflozyna jest refundowana we wskazaniu cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA_{1c} ≥ 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.

W Aneksie 4 do Analizy ekonomicznej podano tabele z czynnikami ryzyka w oparciu o badanie DECLARE-TIMI 58, jak i badania UKPDS 68 i UKPDS 82. Ponadto poniżej podano parametry dla równań ryzyka wykorzystanych w analizie podstawowej.

W odniesieniu do analiz wrażliwości zostały one podsumowane w Tabeli 39 w rozdz. 5.4.1 w Analizie ekonomicznej z zaznaczeniem odniesień do odpowiednich rozdziałów, w którym podano szersze wyjaśnienia i wartości przyjętych parametrów.

Tabela 1. Zdarzenia przewidywane przy użyciu równań w oparciu o badanie DECLARE i predykcyjnych czynników ryzyka – parametry (kolor czerwony oznacza rosnące ryzyko, kolor zielony malejące ryzyko).

Parametr	Amp.	Ang.	HHF	MACE	IS	Udar	MI	NCR	PCI	CABG	Zgon CV	Zgon nie-CV
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Amp.	Ang.	HHF	MACE	IS	Udar	MI	NCR	PCI	CABG	Zgon CV	Zgon nie-CV
████												████
████				████							████	
████											████	████
████										████	████	████
████			████	████								
████			████	████			████					
████			████		████	████		████			████	████
████			████	████		████	████				████	
████			████								████	
████												████
████					████	████						
████		████	████		████	████						████
████								████		████		
████			████	████			████	████			████	████
████		████		████	████	████		████			████	
████			████									
████			████									
████				████	████		████			████		
████		████		████	████	████			████		████	
████					████							████

Parametr	Amp.	Ang.	HHF	MACE	IS	Udar	MI	NCR	PCI	CABG	Zgon CV	Zgon nie-CV
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Green]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Green]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Green]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Green]	[Green]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Parametr	Amp.	Ang.	HHF	MACE	IS	Udar	MI	NCR	PCI	CABG	Zgon CV	Zgon nie-CV
<p>AF/F: migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i>); Amp: amputacja (ang. <i>amputation</i>); ang. - choroba wieńcowa (ang. <i>angina</i>); BMI: wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>); CABG: pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>coronary artery bypass graft</i>); CV: sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular</i>); DBP: rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>); eGFR: szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>glomerular filtration rate</i>); HDL: lipoproteina o dużej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</i>); HHF: hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. <i>hospitalisation for heart failure</i>); IS: udar niedokrwienny (ang. <i>ischaemic stroke</i>); LDL: lipoproteina o małej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i>); MACE: ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowego (ang. <i>major adverse cardiac events</i>); MI: zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i>); NCR: rewaskularyzacja niewieńcowa (ang. <i>non-coronary revascularisation</i>); PAOD: choroba obturacyjna tętnic obwodowych (ang. <i>peripheral arterial obstructive disease</i>); PCI: przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i>); SBP: ciśnienie skurczowe krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)</p>												

Źródło: Health Economics and Outcomes Research (HEOR). Cardiff T2DM Model with integrated DECLARE risk equations. Technical Document, 26 June 2019. Dane wewnętrzne Wnioskodawcy.

IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA)

10 Uwaga nr 10

BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

- a) *W ramach analizy wrażliwości nie testowano możliwej zmiany podstawy limitu w grupie limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny. Proszę o uwzględnienie ww. uwagi również w ramach AE.*
- b) *Przyjęto arbitralne założenie dotyczące wysycenia rynku. Założenie to oparto na przewidywaniu rozwoju rynku leków p/cukrzycowych, jednakże nie wskazano metodologii takiego założenia. Nie przedstawiono również dodatkowych wyjaśnień lub dodatkowych obliczeń w ramach analizy wrażliwości. Powyższe wymaga uzupełnienia.*

- d) *Wnioskodawca podał ceny igieł tylko z 1 źródła, tj. sklepu internetowego diabetyk24.pl. Niezbędne jest uwzględnienie kilku źródeł danych, w tym również faktu, iż igły podlegają refundacji od 01.01.2022.⁵*

ODPOWIEDŹ:

- a) Zmiana podstawy limitu w grupie limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny jest mało prawdopodobna – wyjaśnienie przedstawiono poniżej.

Zgodnie z Ustawą refundacyjną: „podstawę limitu w danej grupie limitowej leków stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w miesiącu poprzedzającym o 3 miesiące ogłoszenie obwieszczenia”. Najniższą cenę hurtową brutto za DDD ma dapagliflozyna a najwyższą empagliflozyna. Udział kanagliflozyny w sprzedaży jest pomijalny – wynosi mniej niż 5%, reszta dzieli się między dapagliflozynę i empagliflozynę mniej więcej po równo (o kilka procent większą sprzedaż ma empagliflozyna) – patrz tabela poniżej. Podstawę limitu stanowi zatem dapagliflozyna i zapisie Ustawy refundacyjnym przytoczonym powyżej małe jest prawdopodobieństwo zmiany tej podstawy.

⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r.

Tab. 8. Dane kosztowe dla grupy limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opak.	Kod EAN	Udział po DDD*	CHB/ DDD
Dapagliflozinum	Forxiga, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990975884	45%	█
Canagliflozinum	Invokana, tabl. powl., 100 mg	30 szt.	05909991096106	3%	5,48
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991138509	51%	5,51

* z uwzględnieniem sprzedaży wg Komunikatu DGL za styczeń-czerwiec 2023.

Niemniej jednak, zgodnie z życzeniem AOTMiT przedstawiono wyniki Analizy wpływu na budżet w przypadku zmiany podstawy limitu na empagliflozynę (pokrywa maksymalne możliwe odchylenie ceny DAPA) – koszty dapagliflozyny w takim przypadku wzrosną, natomiast wysokość limitu a zatem odpłatność pacjenta (i cena detaliczna) a spadnie koszt NFZ (patrz tabela poniżej).

Tab. 9. Dapagliflozyna – koszty.

Wariant	CHB	CD	WLF	Pacjent	NFZ
█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█

* na empagliflozynę.

█
█
█
█
█
█

Tab. 10. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: zmiana podstawy limitu.

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY, tys. PLN	█	█	█	█	█	█
SCENARIUSZ NOWY, tys. PLN	█	█	█	█	█	█
WPLYW NA BUDŻET, tys. PLN	█	█	█	█	█	█
Koszty leków, tys. PLN	█	█	█	█	█	█
w tym koszt DAPA, tys. PLN	█	█	█	█	█	█
Koszty podania, tys. PLN	█	█	█	█	█	█
Koszty monitorowania, tys. PLN	█	█	█	█	█	█
Koszty zdarzeń CV, tys. PLN	█	█	█	█	█	█

W █
█
█
█
█
█

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

- d) Jak podano w rozdz. 3.5.2.3 Analizy wpływu na budżet koszt igieł przyjęto zgodnie z obwieszczeniem Ministra jako średnią z kosztów poszczególnych preparatów z uwzględnieniem rzeczywistych cen zgodnie z danymi sprzedażowymi (wg sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia). Uwzględniono zatem kwestię refundacji igieł i przyjęto najlepsze z możliwych źródeł kosztu.

11 Uwaga nr 11

BIA nie zawiera prawidłowo przeprowadzonego oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż wielkość populacji pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię pochodzi z danych NFZ z 2019 r. Dane dotyczące wielkości populacji chorych z cukrzycą nie stosujących farmakoterapii, a jedynie modyfikujących styl życia oraz dane dotyczące charakterystyki chorych z cukrzycą pochodzą z publikacji Witek z 2012 r. Dane te mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej, aktualnej wielkości oraz charakterystyki populacji chorych na cukrzycę. Proszę o uaktualnienie lub uzasadnienie aktualności wykorzystanych danych.

ODPOWIEDŹ:

Zgodnie z opisem metodyki szacowania populacji docelowej w rozdz. 3.1.2.1 Analizy wpływu na budżet, wielkość populacji docelowej nie szacowano jedynie na danych NFZ z 2019 r., ale również w oparciu o nowsze dane z Analiz weryfikacyjnych dla leków z grupy DPP-4. Ze względu na różnice w sposobie i czasie raportowania danych w wariancie podstawowym przyjęto średnią liczbę chorych oszacowaną na podstawie tych dwóch źródeł. W analizie podstawowej jako wyjściową liczebność populacji docelowej przyjęto zatem średnią z ekstrapolacji danych sprawozdawczych NFZ i danych NFZ z bazy SWIAD wskazanych w analizach weryfikacyjnych. Ponadto analizowano również scenariusze, w których wykorzystano jedynie ekstrapolację danych sprawozdawczych NFZ (scenariusz minimalny analizy) oraz jedynie dane NFZ z bazy SWIAD (scenariusz maksymalny analizy).

Dane dotyczące wielkości populacji chorych z cukrzycą nie stosujących farmakoterapii, a jedynie modyfikujących styl życia z publikacji Witek z 2012 r. zostały wykorzystane na etapie szacowania populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana a nie populacji docelowej (tj. w rozdz. 3.1.1 a nie 3.1.2).

W oparciu o publikację Witek 2012 w przypadku szacowania populacji docelowej oszacowano odsetek chorych z niewystarczająco kontrolą glikemii oraz odsetek chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Są to najlepsze dane jakie odnaleziono, wykorzystywane wielokrotnie i pozwalające na precyzyjne oszacowanie populacji – dają możliwość porównywania wyników między analizami. Ponadto oba parametry poddano analizie wrażliwości – po 2 scenariusze na parametr (patrz rozdz. 3.1.2.4 i 3.1.2.5 w Analizie wpływu na budżet).

V. W ramach wskazania źródeł danych

12 Uwaga nr 12

Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przekazano danych wnioskodawcy Health Economics and Outcomes Research (HEOR). Cardiff T2DM Model with integrated DECLARE risk equations. Technical Document, 26 June 2019, na który powołano się w analizie ekonomicznej.

Ponadto nie ma możliwości zidentyfikowania odnośnika [54] tj. United Kingdom Department of Health. Health Survey for England, gdyż wskazane linki wygasły. Proszę o uzupełnienie prawidłowych odnośników.

ODPOWIEDŹ:

Do niniejszego dokumentu dołączono dane wnioskodawcy „Health Economics and Outcomes Research (HEOR). Cardiff T2DM Model with integrated DECLARE risk equations. Technical Document, 26 June 2019” – patrz „H272. AZ - DECLARE Integrated Model - Technical Document (20190626)”.

Health Survey for England znajduje się obecnie pod linkiem: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/health-survey-for-england>.

Uwagi dodatkowe

Dodatkowo należy wskazać, iż zgodnie z Obwieszczeniem MZ na dzień 1 września 2023 r. dapagliflozyna została włączona na listę leków dostępnych bezpłatnie w populacji pacjentów 65 lat i starszych. Z uwagi na powyższe w ramach analizy podstawowej AE i BIA proszę o uwzględnienie założenia, w którym lek Forxiga będzie dostępny bezpłatnie dla pacjentów starszych w ocenianym wskazaniu.

Ponadto należy zauważyć, iż ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. również podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. Biorąc pod uwagę aktualnie prowadzoną przez AOTMiT ocenę produktu Invokana (kanagliflozyna) w zbliżonym do wnioskowanego wskazania, zasadnym jest przedstawienie dodatkowych porównań również względem tego komparatora.

Dodatkowo proszę o odniesienie się do faktu, iż we wnioskach refundacyjnych nie określono rocznej wielkości dostaw produktów Forxiga, w przypadku objęcia ich refundacją w II roku.

Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli tak, aby zaktualizowane wersje analiz były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.

ODPOWIEDŹ:

W związku z brakiem stabilności rynku po niedawnym włączeniu dapagliflozyny na listę leków dostępnych bezpłatnie w populacji pacjentów 65 lat i starszych trudno przewidzieć, jaka będzie realna struktura sprzedaży leków wydawanych bezpłatnie. Niemniej poniżej przedstawiono warianty analiz ekonomicznych, w których lek Forxiga będzie dostępny bezpłatnie dla pacjentów starszych w ocenianym wskazaniu – w pierwszym wariantcie założono, że populacja ta będzie stanowiła 10% leczonych dapagliflozyną a w drugim – 20% (założenie arbitralne). Wyniki analizy ekonomicznej i wpływu na budżet dla tych wariantów przedstawiono w poniższych tabelach. W przypadku analizy ekonomicznej przyjęcie, że 10% (20%) chorych leczonych dapagliflozyną będzie dostawać lek za darmo, [REDAKTOWANE] Z kolei w przypadku analizy wpływu na budżet przyjęcie, że 10% (20%) chorych leczonych dapagliflozyną będzie dostawać lek za darmo, [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] (wyniki wariantu podstawowego patrz Tab. 2 w rozdz. 2).

Tab. 15. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantu podstawowego (BC) i wariantów analizy wrażliwości (SA).*

Scenariusz	PLA		DAPA		DAPA vs PLA		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
Perspektywa NFZ							
BC							
SA1							
SA2							

* opis w tekście nad tabelą.

Tab. 16. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: 10% osób starszych.

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok

Tab. 17. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: 20% osób starszych.

Scenariusz podstawowy	NFZ		Pacjent		NFZ+pacjent	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok

Obecnie kanagliflozyna jest refundowana w tym samym wskazaniu co dapagliflozyna⁶, a nie w rozszerzeniu, którego dotyczy niniejszy wniosek, nie stanowi zatem komparatora dla

⁶ „Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c ≥ 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

dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu. Prowadzenie oceny leku przez AOTMiT nie oznacza, że dany lek będzie refundowany. Co więcej, kanagliflozyna ma schyłkowy udział w rynku flozyn (3%) i jest droższa od dapagliflozyny (patrz Tab. 8 w rozdz. 10). W związku z powyższym nie uznano za zasadne przyjęcie kanagliflozyny jako komparatora dla dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu.

We wnioskach refundacyjnych określono roczną wielkość dostaw produktów Forxiga w przypadku objęcia ich refundacją zarówno w I jak i w II roku analizy – niemniej do niniejszego dokumentu dołączono ponownie:

- plik excel "Forxiga_dostawy_T2D_2023 ok"
- oraz plik pdf „Forxiga 30 tabl_oswiadczenie_dostawy t2d” (data oświadczenia 11 sierpień 2023 r.).

Uwagi zaimplementowano w ramach niniejszego dokumentu w postaci uzasadnień albo dodatkowych analiz wrażliwości.

Koszty dapagliflozyny nie zmieniły się w najnowszym Obwieszczeniu MZ, a koszty terapii standardowej po uwzględnieniu aktualnego Obwieszczenia MZ i aktualnych komunikatów DGL będą różniły się nieznacznie w porównaniu do przyjętych – ich wpływ na wyniki będzie pomijalny, tym bardziej, że leczenie standardowe stosowane jest również w ramieniu dapagliflozyny. Ponadto przeprowadzone różne analizy wrażliwości pokrywają możliwe odchylenia wyników analiz. W związku z powyższym, odstąpiono od aktualizacji analiz względem nowego Obwieszczenia MZ i komunikatu DGL, ponieważ koszty inkrementalne będą bardzo zbliżone do prezentowanych w pierwotnym raporcie.

czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość”.

Wykaz załączników





Do niniejszego raportu załączono następujące załączniki:

- wytyczne australijskie: RACGP 2020_Australia oraz Australia t2d-management-algorithm;
- Ghosal 2023 i Ghosal 2023 supplement;
- raport „Health Economics and Outcomes Research (HEOR). Cardiff T2DM Model with integrated DECLARE risk equations. Technical Document, 26 June 2019” – patrz „H272. AZ - DECLARE Integrated Model - Technical Document (20190626)”;
- excele CEA wyniki nowe, Cardiff T2DM Model + DECLARE (20190626) (oraz potrzebny do działania modelu plik Diab2Sampling.dll) oraz BIA AR_Forxiga_DM_minimalne;
- plik excel "Forxiga_dostawy_T2D_2023 ok";
- oraz plik pdf „Forxiga 30 tabl_oswiadczenie_dostawy t2d” (data oświadczenia 11 sierpień 2023 r.).

Spis rysunków

Ryc. 1. Australijski algorytm postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2.*.....	5
Ryc. 2. Wyniki badania Nystrom 2017 dla analizowanych punktów końcowych (zgon niezależnie od przyczyny, zdarzenia sercowo-naczyniowego, epizod ciężkiej hipoglikemii).	12
Ryc. 3. Schemat PRISMA 2020 dla aktualizowanych przeglądów systematycznych, które obejmowały przeszukiwania baz danych, rejestrów i innych źródeł.	18
Ryc. 4. Model Cardiff T2DM ze zintegrowanymi równaniami DECLARE – przeżycie.	29

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantu podstawowego (BC) i konserwatywnego (SA).	8
Tab. 2. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu podstawowego.	8
Tab. 3. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu konserwatywnego.*	9
Tab. 4. Charakterystyka wejściowa populacji w badaniu CVD-REAL.	13
Tab. 5. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantu podstawowego (BC) i uwzględniającego BMI (SA).	26
Tab. 6. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantu podstawowego (BC) i wariantów analizy wrażliwości (SA).*	28
Tab. 7. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantu podstawowego (BC) i wariantu analizy wrażliwości (SA).*	28
Tab. 8. Dane kosztowe dla grupy limitowej 251,0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny.....	37
Tab. 9. Dapagliflozyna – koszty.	37
Tab. 10. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: zmiana podstawy limitu.....	37
	38
	38
	39
	39
Tab. 15. Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla wariantu podstawowego (BC) i wariantów analizy wrażliwości (SA).*	44
Tab. 16. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: 10% osób starszych.	44
Tab. 17. Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu wrażliwości: 20% osób starszych.	44

Bibliografia

- ¹ McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.*, 2019, 381(21):1995-2008.
- ² Kosiborod M. N., Jhund P. S., Docherty K. F., Diez M., Petrie M. C, Verma S., Nicolau J. C., Merkely B., DeMets D. L., Inzucchi S. E., Køber L., Martinez F. A., Ponikowski P., Sabatine M. S., Solomon S. D., Bengtsson O., Lindholm D., Niklasson A., Sjöstrand M., Langkilde A. M., McMurray J. J. V., . Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Results From the DAPA-HF Trial, *Circulation*, 2020, 141: 90-99.
- ³ Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Desai A.S., Jhund P.S., Belohlavek J., Chiang C.-E., Borleffs C.J.W., Comin-Colet J., Dobreanu D., Drozd J., Fang J.C., Alcocer-Gamba M.A., Al Habeeb W., Han Y., Cabrera Honorio J.W., Janssens S.P., Katova T., Kitakaze M., Merkely B., O'Meara E., Saraiva J.F.K., Tereshchenko S.N., Thierer J., Vaduganathan M., Vardeny O., Verma S., Pham V.N., Wilderäng U., Zozerska N., Bachus E., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine* 2022 387:12 (1089-1098).
- ⁴ Inzucchi S.E., Claggett B.L., Vaduganathan M., Desai A.S., Jhund P.S., de Boer R.A., Hernandez A.F., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Verma S., Han Y., Kerr Saraiva J.F., Bengtsson O., Petersson M., Langkilde A.M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2022 10:12 (869-881).
- ⁵ Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
- ⁶ Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Toto RD, Sjöström CD, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Jan;9(1):22-31.
- ⁷ Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
- ⁸ Sieradzki J. Cele leczenia cukrzycy typu 2 w świetle światowych wytycznych. Możliwości ich osiągnięcia w praktyce klinicznej. *Diabetologia Praktyczna* 2001, tom 2, supl. C, 17-23.
- ⁹ Czupryniak L, Nieznaj M, Szymańska-Garbacz E, Saryusz-Wolska M. Wpływ insulinoaterapii na masę ciała u chorych na cukrzycę typu 2. Czy należy obawiać się leczenia insuliną osób otyłych? *Przew Lek.* 2008;3:35-38.
- ¹⁰ Sieradzki J. Otyłość a cukrzyca. *Przew Lek.* 2000;7:90-97.

-
- ¹¹ MacMahon S., Peto R., Cutler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
- ¹² Collins R., Peto R., MacMahon S. i wsp. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Cz. 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
- ¹³ ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2020.
- ¹⁴ Clarke PM, Gray AM, Briggs A et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004;47:1747-59.
- ¹⁵ Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013;56(9):1925-33.
- ¹⁶ Palmer AJ, Clarke P, Gray A, Leal J, Lloyd A, Grant D, et al. Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fifth Mount Hood challenge meeting. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2013;16(4):670-85.
- ¹⁷ Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes Care* 2007;30:1638-46.
- ¹⁸ McEwan P, Bennett H, Qin L, Bergenheim K, Gordon J, Evans M. An alternative approach to modelling HbA1c trajectories in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017;19(5):628-34.
- ¹⁹ McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010;12(5):431-6.
- ²⁰ McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the relationship between computational speed and precision. *PharmacoEconomics*. 2010;28(8):665-74.
- ²¹ McEwan P, Evans M, Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010;12(7):623-30.
- ²² McEwan P, Ward T, Bennett H, Bergenheim K. Validation of the UKPDS 82 risk equations within the Cardiff Diabetes Model. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E*. 2015;13:12-.
- ²³ McEwan P, Bennett H, Ward T, Bergenheim K. Refitting of the UKPDS 68 risk equations to contemporary routine clinical practice data in the UK. *PharmacoEconomics*. 2015;33(2):149-61.
- ²⁴ McEwan P, Gordon J, Evans M, Ward T, Bennett H, Bergenheim K. Estimating Cost-Effectiveness in Type 2 Diabetes: The Impact of Treatment Guidelines and Therapy Duration. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2015;35(5):660-70.
- ²⁵ McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(1):121-9.
- ²⁶ McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Curr Med Res Opin* 2006;22:121-9.
-

- ²⁷ McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the relationship between computational speed and precision. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(8):665-74.
- ²⁸ Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ*. 2005 Mar;14(3):217-30.
- ²⁹ Cummins E, Scott N, Rothnie K, Waugh N, Fraser C, Philip S, Brazzelli M. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2012.
- ³⁰ Counterweight Project Team. Influence of body mass index on prescribing costs and potential cost savings of a weight management programme in primary care. *J Health Serv Res Policy* 2008;13(3):158-66.
- ³¹ Mohan V, Saboo B, Khader J, Modi KD, Jindal S, Wangnoo SK, Amarnath S. Position of Sulfonylureas in the Current ERA: Review of National and International Guidelines. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2022 Feb 14;15:11795514221074663. doi: 10.1177/11795514221074663. PMID: 35185350; PMCID: PMC8854230.
- ³² Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med*. 2010 Mar;27(3):318-26
- ³³ Dei Cas A, Spigoni V, Cito M, Aldigeri R, Ridolfi V, Marchesi E, Marina M, Derlindati E, Aloe R, Bonadonna RC, Zavaroni I. Vildagliptin, but not glibenclamide, increases circulating endothelial progenitor cell number: a 12-month randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Feb 23;16(1):27
- ³⁴ Derosa G, Bonaventura A, Bianchi L, Romano D, Fogari E, D'Angelo A, Maffioli P. Vildagliptin compared to glimepiride on post-prandial lipemia and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Metabolism*. 2014 Jul;63(7):957-67.
- ³⁵ Nauck, M. A., G. Meininger, et al. (). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2007, 9(2): 194-205.
- ³⁶ Arechavaleta, R., T. Seck, et al., Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2011, 13(2): 160-168.
- ³⁷ Ahrén, B., S. L. Johnson, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes care*, 2014, 37(8): 2141-2148.
- ³⁸ Tamez-Pérez, H. E., Efficacy and safety of initial treatment with glimepiride versus sitagliptin in type 2 diabetes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2015, 53(2): 142-148.
- ³⁹ Mohan V, Saboo B, Khader J, Modi KD, Jindal S, Wangnoo SK, Amarnath S. Position of Sulfonylureas in the Current ERA: Review of National and International Guidelines. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2022 Feb 14;15:
- ⁴⁰ Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2023, <https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd/zalecania-aktywni-czlonkowie-2023> [29.09.2023 r.]
- ⁴¹ Carney G, Kim JD, O'Sullivan C, Thompson W, Bassett K, Levin J, Dormuth CR. Treatment pattern trends of medications for type 2 diabetes in British Columbia, Canada. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022 Nov;10(6):e002995.
- ⁴² Mardetko N, Nabergoj Makovec U, Locatelli I, Janez A, Kos M. Uptake of new antidiabetic medicines in 11 European countries. *BMC Endocr Disord*. 2021 Jun 25;21(1):127. doi: 10.1186/s12902-021-00798-3. PMID: 34172020; PMCID: PMC8235847.

- ⁴³ Clarke PM, Gray AM, Briggs A et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004;47:1747-59.
- ⁴⁴ Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013;56(9):1925-33.
- ⁴⁵ Palmer AJ, Clarke P, Gray A, Leal J, Lloyd A, Grant D, et al. Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fifth Mount Hood challenge meeting. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2013;16(4):670-85.
- ⁴⁶ Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes Care* 2007;30:1638-46.
- ⁴⁷ McEwan P, Bennett H, Qin L, Bergenheim K, Gordon J, Evans M. An alternative approach to modelling HbA1c trajectories in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017;19(5):628-34.
- ⁴⁸ McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010;12(5):431-6.
- ⁴⁹ McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the relationship between computational speed and precision. *PharmacoEconomics*. 2010;28(8):665-74.
- ⁵⁰ McEwan P, Evans M, Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010;12(7):623-30.
- ⁵¹ McEwan P, Ward T, Bennett H, Bergenheim K. Validation of the UKPDS 82 risk equations within the Cardiff Diabetes Model. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E*. 2015;13:12-.
- ⁵² McEwan P, Bennett H, Ward T, Bergenheim K. Refitting of the UKPDS 68 risk equations to contemporary routine clinical practice data in the UK. *PharmacoEconomics*. 2015;33(2):149-61.
- ⁵³ McEwan P, Gordon J, Evans M, Ward T, Bennett H, Bergenheim K. Estimating Cost-Effectiveness in Type 2 Diabetes: The Impact of Treatment Guidelines and Therapy Duration. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2015;35(5):660-70.
- ⁵⁴ McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(1):121-9.
- ⁵⁵ McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Curr Med Res Opin* 2006;22:121-9.
- ⁵⁶ McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the relationship between computational speed and precision. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(8):665-74.
- ⁵⁷ Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ*. 2005 Mar;14(3):217-30.
- ⁵⁸ Cummins E, Scott N, Rothnie K, Waugh N, Fraser C, Philip S, Brazzelli M. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2012.
- IQVIA. Badanie elastyczności cenowej pacjentów z cukrzycą typu 2. Wyniki badania dla AstraZeneca, 22.03.2018 (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).