



# Wildagliptyna (Glypviso<sup>®</sup>) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych

Dodatkowy komentarz i uzupełnienie analiz  
HTA po opublikowaniu analizy weryfikacyjnej  
dla Vimetso i spotkaniu z AOTMiT

Warszawa, 2023

**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Dane kontaktowe**

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

**Konflikt interesów**

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

**Zamawiający**

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

# Spis treści

<b>1</b>	<b>Komparatory</b> .....	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Populacja</b> .....	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Model ekonomiczny</b> .....	<b>7</b>
3.1	Horyzont czasowy analizy w modelu CUA.....	7
3.2	Jakość modelu .....	8
3.3	Model BIA .....	8
<b>4</b>	<b>Aneks</b> .....	<b>10</b>
4.1	Analiza ekonomiczna .....	10
4.1.1	WIL vs SUL .....	10
4.1.1.1	Perspektywa NFZ.....	10
4.1.1.1.1	Analiza podstawowa .....	10
4.1.1.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	11
4.1.1.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	11
4.1.1.1.4	Analiza progowa .....	12
4.1.1.2	Perspektywa wspólna.....	13
4.1.1.2.1	Analiza podstawowa .....	13
4.1.1.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	13
4.1.1.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	14
4.1.1.2.4	Analiza progowa .....	16
	<b>Spis tabel</b> .....	<b>17</b>
	<b>Spis rycin</b> .....	<b>18</b>
	<b>Bibliografia</b> .....	<b>19</b>

# 1 Komparatory

Zgodnie z rozdz. 3.1.2.2, 3.6, 10 i 11 AWA Vimetso analitycy AOTMiT zgłaszają uwagi odnośnie braku uwzględnienia akarbozy, inhibitorów SGLT-2, agonistów GLP-1 oraz sitagliptyny w gronie komparatorów, a brak przeprowadzenia porównań z wymienionymi lekami w ramach analizy klinicznej (rozdz. 4.1.1) i ekonomicznej (rozdz. 5.3, 5.3.1), jak również brak uwzględnienia tych leków w analizie wpływu na budżet (rozdz. 6.1.2, 6.3, 6.3.1) wydaje się mieć znaczący wpływ na wnioskowanie o [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE]. Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko odnośnie wyboru komparatorów, tym bardziej mając na uwadze opinię eksperta - prof. Leszka Czupryniaka, przedstawioną na spotkaniu z AOTMiT 7 lutego 2023 roku, w związku z czym poniżej przedstawiono poszerzone uzasadnienie wyboru komparatorów dla wildagliptyny (Glypviso®).

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

Leki należące do agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitory SGLT-2 finansowane są ze środków publicznych w Polsce w bardzo ściśle określonej populacji, tj. u chorych z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c  $\geq 7,5$  %, z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (tylko agoniści GLP-1) oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 (2 w przypadku agonistów GLP-1) lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość (tylko flozyny). Wskazania refundacyjne dla agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2 są znacznie węższe niż wnioskowane wskazanie dla wildagliptyny. Pozycjonowanie kliniczne leków z grupy inhibitorów DPP-4 oraz inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 jest całkowicie rozbieżne. W przypadku bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego leki z grup iSGLT-2 i aGLP-1 są preferowane i nie ma dla nich alternatywnej opcji terapeutycznej. Inhibitory DPP-4 są lekami do stosowania w początkowym okresie leczenia, jako alternatywa dla pochodnych sulfonilomocznika, w porównaniu do których podobnie obniżają poziom HbA1c (w badaniach bezpośrednio porównujących te opcje). Leki z grupy inhibitorów DPP-4 nie będą zastępować leków z grupy iSGLT-2 ani aGLP-1 stosowanych na kolejnych etapach leczenia. Sprowadzenie 3 grup lekowych (iDPP-4, iSGLT-2 i aGLP-1) do jednego koszyka lekowego stosowanego wymiennie jest niezgodne z profilem skuteczności i bezpieczeństwa tych grup lekowych oraz wytycznymi klinicznymi. W związku z całkowicie odmiennym profilem docelowego pacjenta, **agoniści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2 nie stanowią komparatora dla wildagliptyny.**

Zgodnie z zaprezentowanym w AWA Vimetso rysunkiem nr 1 (*Stosowane opcje terapeutyczne w leczeniu cukrzycy - rozpowszechnienie*), akarboza stanowi 1,87% rynku, a pochodne sulfonylomocznika - 26,26%. Według danych DGL za 2021 r. (DGL 2021) sprzedaż akarbozy stanowi ok. 0,8% wszystkich OADs (w tym GLP-1) w odniesieniu do liczby sprzedanych DDD. Wyniki badania Witek 2012, dotyczącego Narodowego Rejestru Chorych na cukrzycę w Polsce (program pilotażowy), również sugerują niskie zużycie akarbozy w Polsce. Zgodnie z danymi NFZ opublikowanymi w raporcie NFZ z listopada 2019 r. „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” (NFZ 2019) w latach 2013-2018 obserwowano spadek (o ok. 16%) liczby pacjentów przyjmujących akarbozę (z 84,5 tys. w 2013 r. do 70,9 tys. w 2018 r.). **Dodatkowo, należy zaznaczyć, że aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022), podobnie jak wytyczne z 2021 roku (PTD 2021), nie uwzględniają stosowania akarbozy na żadnym etapie leczenia cukrzycy typu 2.** Akarboza nie była definiowana jako komparator w żadnym ze zidentyfikowanych raportów HTA opublikowanych na stronie AOTMiT dla interwencji stosowanych w cukrzycy typu 2, w tym również w analizach ocenianych przez AOTMiT dla oryginalnego produktu Galvus® (AWA do zlecenia 254/2013) akarboza nie była oczekiwana jako komparator. Tym bardziej aktualnie, nie jest to odpowiedni komparator, ze względu na usunięcie leku z wytycznych PTD i zmniejszające się z roku na rok realne zużycie (AWA Vimetso). Wskazuje to na co najwyżej historyczne znaczenie akarbozy jako komparatora. Z uwagi na powyższe fakty, można wnioskować, że w praktyce akarboza nie będzie zastępowana przez inne leki przeciwcukrzycowe, w tym wildagliptynę, a brak akarbozy jako komparatora nie może wpływać na ocenę wartości klinicznej wildagliptyny. Hipotetyczne porównanie leku Glypviso z akarbozą oferuje chorym skuteczne i rekomendowane leczenie oraz generuje oszczędności dla płatnika oraz chorego. Poniżej przedstawiono roczne koszty terapii z uwzględnieniem DDD wg WHO. Na każdego pacjenta, który zamieni terapię akarbozą na lek Glypviso [REDACTED]

Tab. 1. Porównanie kosztów Glypviso vs akarboza (PLN/rok).

Substancja czynna	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Glypviso	[REDACTED]	[REDACTED]
Akarboza	466,06	726,76
Różnica	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tab. 2. Zestawienie argumentów za wykluczeniem akarbozy, inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 jako komparatorów dla wildagliptyny.**

Komparator oczekiwany przez AOTMiT	Argumenty za wykluczeniem leków jako komparatorów
akarboza	Od 2021 r. lek nierekomendowany w wytycznych. Najmniejsza siła działania hipoglikemizującego wśród leków wymienianych w wytycznych PTD do 2020 roku. Kolekwentnie zmniejszający się udział w rynku. Koszt terapii wyższy niż w przypadku leku Glypviso.
iSGLT-2 i aGLP-1	Refundacja wyłącznie u chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Od 2020 r. leki preferowane w wytycznych w przypadku ChSN lub PChN. Duża siła działania hipoglikemizującego.

W niniejszym uzupełnieniu nie rozważano sitagliptyny jako komparatora, ponieważ lek ten budził wątpliwości analityków AOTMiT jedynie w przypadku populacji po nieskuteczności metforminy, która nie jest przedmiotem wniosku dla Glypviso, które jest już refundowane w terapii dwulekowej w skojarzeniu z metforminą od 1 stycznia 2023 roku.

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym wytyczne kliniczne, dostępność refundowanych opcji terapeutycznych oraz przytoczone powyżej argumenty, jako jedyne realne (najbardziej odpowiednie) komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

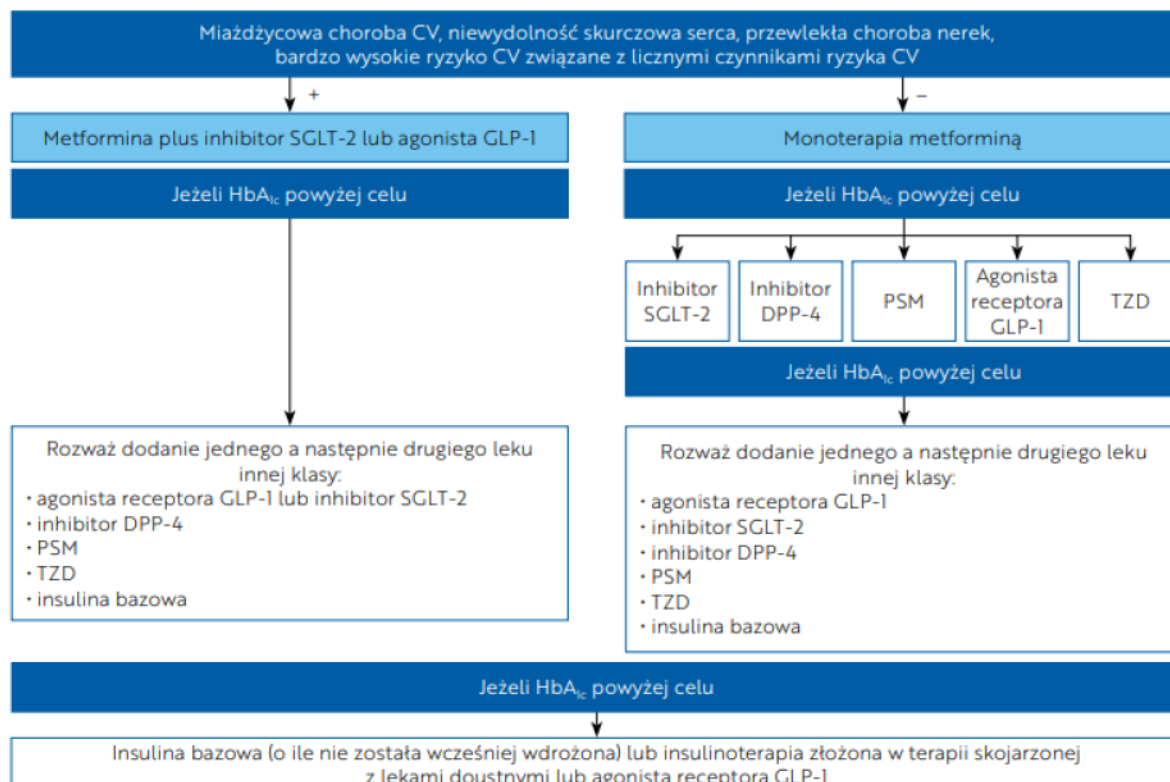
- u chorych wcześniej nieleczonych (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy lub nietolerancją): **pochodną sulfonilomocznika**,
- u chorych leczonych pochodną sulfonilomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy lub nietolerancją): **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych insuliną: **intensyfikację leczenia insuliną** (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego Glypviso*).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 4.1 Analizy problemu decyzyjnego i rozwinięto w uzupełnieniu analiz względem minimalnych wymagań. W celu uniknięcia zbędnych powtórzeń zrezygnowano z przedstawienia w każdej części raportu uzasadnienia dla braku przeprowadzenia analiz w przypadku leków nieuznanych za komparatory.

## 2 Populacja

W rozdz. 3.1.2.2 AWA Vimetso analitycy AOTMiT wskazują na brak porównania WIL+MET vs INS+MET u pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną glikemią za pomocą MET+SU, co wyjaśniono już wcześniej - na etapie uzupełnienia względem minimalnych wymagań. Zgodnie z wytycznymi PTD 2022, w przypadku nieskuteczności terapii rekomendowane jest dołączenie kolejnego leku z innej klasy, a nie wymiana stosowanego dotychczas nieskutecznego leczenia na inne - patrz rycina poniżej. W związku z tym, wybór interwencji WIL+SU+MET w przypadku nieskuteczności SU+MET wydaje się prawidłowy, podobnie jak wybór komparatora INS+MET+SU. Takie samo podejście zastosowano w analizach ocenianych przez AOTMiT dla oryginalnego produktu Galvus® (AWA do zlecenia 254/2013) i wówczas nie zgłaszano uwag odnośnie braku porównania WIL+MET vs INS+MET po nieskuteczności SU+MET. Zakładając usunięcie z terapii (lub redukcję dawki) pochodnej sulfonylomocznika po dołączeniu wildagliptyny lub insuliny można spodziewać się takich samych wyników klinicznych i ekonomicznych jak w przypadku zaprezentowanego w raporcie HTA porównania WIL+MET+SU vs INS+MET+SU - efekty/koszty metforminy i pochodnej sulfonylomocznika znoszą się (przy założeniu takich samych dawek w obu ramionach), a jedyne różnice pomiędzy grupami wynikają z porównania WIL vs INS.

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



## 3 Model ekonomiczny

### 3.1 Horyzont czasowy analizy w modelu CUA

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT: „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów”, stąd oczekiwanie modelowania efektów w dożywotnim horyzoncie w momencie, kiedy dane kliniczne nie obejmują długofalowych różnic lub gdy założono, że takich różnic nie ma, nie jest uzasadnione.

W żadnym z badań dla leków z grupy inhibitorów DPP-4 nie wykazano wpływu na przeżycie całkowite chorych. Badanie dla leku Glypviso, w którym wykazano przewagę w porównaniu do komparatora (WIL vs SU w monoterapii), miało maksymalny okres obserwacji 104 tyg. i taki okres obserwacji został zaimplementowany do modelu oceny efektywności kosztowej leku. W modelu uwzględniono dwa parametry kliniczne, dla których wykazano przewagę kliniczną (spadek masy ciała oraz zmniejszenie ryzyka epizodów hipoglikemii), co dało podstawy do konstrukcji uproszczonego modelu ekonomicznego w horyzoncie 2 lat.

W uproszczonym modelu nie adresowano parametru przeżycia ze względu na brak danych klinicznych dotyczących wpływu leku Glypviso na przeżycie całkowite. Dostępne obecnie dojrzałe dane dla całej grupy leków iDPP-4 wskazują na brak wpływu inhibitorów DPP-4 na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego i tym samym modelowanie długofalowych efektów w tym zakresie nie różnicuje porównywanych ramion w czasie - inkrement wartości jest równy zero. Historyczne modelowanie tych efektów (na przykład w analizach z 2013 roku) wynikało z oczekiwanego wpływu leków na ryzyko sercowo-naczyniowe - badanie TECOS (Green 2015) nie potwierdziło takiego wpływu.

Przyjęcie założeń o długofalowym rozwoju ścieżek terapeutycznych i odległych konsekwencjach stosowania wildagliptyny lub innych leków z grupy DPP-4 jest obarczone bardzo dużą niepewnością. Należy podkreślić, że potencjalny różnicujący wpływ na rozwój choroby (przeżycie całkowite), rozumiany jako ryzyko rozwoju powikłań cukrzycowych faktycznie wpływających na przeżycie całkowite, jest głównie związane z istotnym zróżnicowaniem poziomu wyrównania glikemii (wpływ na stężenie HbA1c). Leki z grupy iDDP-4 mają ugruntowaną pozycję leków alternatywnych dla SU przy zbliżonej sile hipoglikemizującej (pierwsza rejestracja FDA w 2006 r.), a przewagi w zakresie wpływu na przeżycie całkowite nie zostały wykazane, stąd w sposób naturalny nie zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej jako element różnicujący. Przyjęcie hipotetycznych założeń o zróżnicowanym wpływie na przeżycie nie zwiększa jakości oraz wiarygodności analiz.

W domenie publicznej są dostępne opublikowane analizy ekonomiczne przeprowadzane u chorych z cukrzycą w krótkim horyzoncie czasowym lub ograniczone do modelowania jedynie zdarzeń niepożądanych (Pollock 2018, Ericsson 2013, Langer 2013, Evans 2014), co wskazuje, że uproszczone podejście jest uznane.

Należy zauważyć, że ograniczone horyzonty czasowe (nie dożywotnie) były praktyką w niektórych analizach ekonomicznych w obszarze diabetologii: Tresiba (insulina degludec) - roczny horyzont czasowy - pozytywna ograniczona REK z 18 października 2016 r.; Ryzodeg (insulinum degludecum) - 5-letni horyzont czasowy - pozytywna REK z 30 kwietnia 2019 r.



Mając na uwadze dwa kluczowe parametry skuteczności i brak długofalowego wpływu na przeżycie przyjęto, że w przypadku porównania WIL vs SU w monoterapii uproszczony model ekonomiczny w horyzoncie dwuletnim będzie wystarczający.

### 3.2 Jakość modelu

Analitycy AOTMiT wskazują, że nie zidentyfikowali błędów danych wejściowych (rozdz. 5.3.2.). Stąd jakość modelu odpowiada problemowi decyzyjnemu i ograniczonej liczbie parametrów różnicujących, które zostały wykorzystane do modelowania.

W niniejszym uzupełnieniu poprawiono dyskontowanie tak, aby generowało wyniki zgodne z prezentowanymi w AWA Vimetso (Aneks, rozdz. 3). Poprawiony błąd dyskontowania nieznacznie wpływa na otrzymany współczynnik efektywności kosztowej terapii, pozostawiając go na poziomie znacznie poniżej progu opłacalności - cena progowa [REDACTED] od proponowanej ceny zbytu netto. Szczegółowe oszacowania po zaimplementowaniu sposobu dyskontowania proponowanego przez analityków AOTMiT przedstawiono w aneksie (rozdz. 4).

Błąd kodu VBA pojawiający się w momencie generowania wyników z analizy probabilistycznej został poprawiony w ramach odpowiedzi na wymagania minimalne. Model poprawnie generuje wyniki analizy probabilistycznej.

Zgodnie z uzupełnieniem analiz względem minimalnych wymagań znacznie rozszerzono liczbę wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości. Pomimo szerokiego zakresu testowanych parametrów wyniki zgodnie potwierdzają kosztową efektywność terapii.

Podobnie, progową urzędową cenę zbytu w przypadku analiz minimalizacji kosztów uzupełniono na etapie uzupełnień względem minimalnych wymagań.

W związku z powyższym, wydaje się, że większość błędów/ograniczeń wskazanych przez analityków AOTMiT została naprawiona już na etapie uzupełnienia względem minimalnych wymagań, jedynie dyskontowanie zgodne z oczekiwaniami AOTMiT osiągnięto dopiero w niniejszym dokumencie (aneks, rozdz. 4). Niemniej, wydaje się, że rozbieżności związane z podejściem do dyskontowania przy 2-letnim horyzoncie czasowym analizy i otrzymywanych wynikach nie powinien mieć wpływu na wnioskowanie o efektywności kosztowej leku.

### 3.3 Model BIA

Wybór komparatorów oraz wykluczenie leków, które nie są technologiami zastępowanymi przez lek Vimetso powoduje, że analiza wpływu na budżet nie obejmuje wszystkich wymienianych technologii stosowanych w cukrzycy typu 2. Jest to dokument dedykowany do najbardziej prawdopodobnego wariantu, przybliżającego realne obciążenia płatnika.

W analizie wpływu na budżet nie jest zasadne różnicowanie parametrów, takich jak odpowiedź na leczenie, przestrzeganie zaleceń lekarskich, intensywność czy deeskalacja leczenia, a już tym bardziej śmiertelność w horyzoncie analizy wpływu na budżet w ramach scenariusza nowego i istniejącego ze względu na brak danych potwierdzających zasadność takiego podejścia (AWA Vimetso, rozdz. 6.3.1). Dla analizowanego problemu decyzyjnego próby budowania alternatywnych modeli w oparciu o szereg hipotetycznych parametrów nie podnoszą jakości oraz wiarygodności analiz, a wprowadzają dodatkową niepewność oszacowań.

W oszacowaniach populacji docelowej nie zidentyfikowano bardziej wiarygodnych niż wykorzystane w raporcie HTA danych (NFZ 2019). Prezentowane przez analityków dane (AWA Vimetso, rozdz. 3.3), pochodzące z nieopublikowanych baz danych, mogą stanowić element walidacyjny, jednak analitycy agencji nie wskazują sposobu ani źródeł, które mogłyby być wykorzystane alternatywnie. Przytoczone przez analityków dane wskazują, że „maksymalna populacja docelowa w oparciu o dane rzeczywiste może wynosić około [REDACTED]”. W analizie przedłożonej agencji przedstawiono wyniki w zakresie [REDACTED], są to więc wyniki spójne z oszacowaniami Agencji.

## 4 Aneks

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównania wildagliptyny i pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii po zaimplementowaniu sposobu dyskontowania proponowanego przez analityków AOTMiT. Pozostałe parametry pozostały bez zmian.

### 4.1 Analiza ekonomiczna

#### 4.1.1 WIL vs SUL

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w monoterapii u chorych z cukrzycą typu 2.

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

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

##### 4.1.1.1 Perspektywa NFZ

###### 4.1.1.1.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczenie wildagliptyną w monoterapii przynosi korzyść kliniczną w postaci [REDACTED] w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w monoterapii. Jednocześnie stosowanie wildagliptyny w monoterapii generuje w 2-letnim horyzoncie czasowym większe wydatki w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii (wyższe o [REDACTED]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu pochodnej sulfonilomocznika przez wildagliptynę wynosi [REDACTED].

Tab. 3. Wyniki kliniczne: WIL vs SUL. Analiza podstawowa.

Parametr	WIL	SUL	WIL vs SUL
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 4. Wyniki kosztowe: WIL vs SUL Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

Parametr	WIL	SUL	WIL vs SUL
Koszt zakupu substancji czynnych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt interwencji, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt SUL, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania i monitorowania leczenia, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt związany ze wzrostem masy ciała (kg), PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt hipoglikemii, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt ciężkiej hipoglikemii, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	WIL	SUL	WIL vs SUL
Koszty łącznie, PLN	██████	██████	██████
Koszty łącznie, PLN (zdyskontowane)	██████	██████	██████

Tab. 5. Wyniki kosztów-użyteczności: WIL vs SUL. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

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

#### 4.1.1.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

W przypadku porównania WIL vs SUL uwzględniono następujące warianty analizy wrażliwości:

- koszt pochodnej sulfonilomocznika na podstawie kosztu glimepirydu (SA 1)
- DDD pochodnych sulfonilomocznika na podstawie WHO (SA 2)
- alternatywny zestaw użyteczności dla hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii (SA 3)
- alternatywny zestaw użyteczności dla zmiany masy ciała (SA 4)
- 0% stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych (SA 5)

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

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

Tab. 6. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: WIL vs SUL.

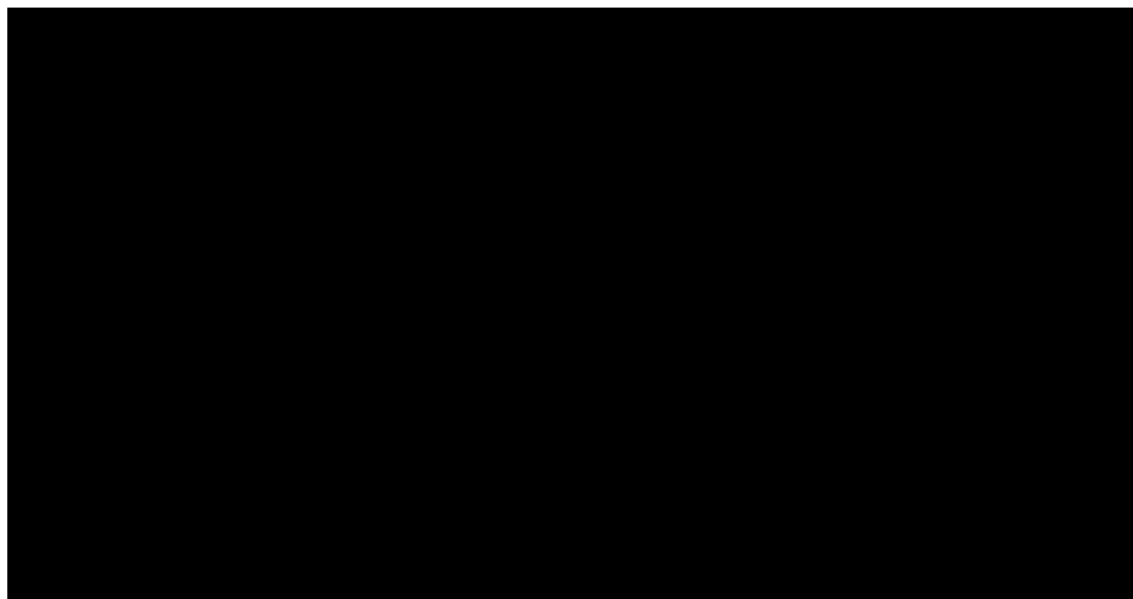
Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
BC	██████	██████	██████	██████
SA 1	██████	██████	██████	██████
SA 2	██████	██████	██████	██████
SA 3	██████	██████	██████	██████
SA 4	██████	██████	██████	██████
SA 5	██████	██████	██████	██████

#### 4.1.1.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) w przedstawiono na Ryc. 2.

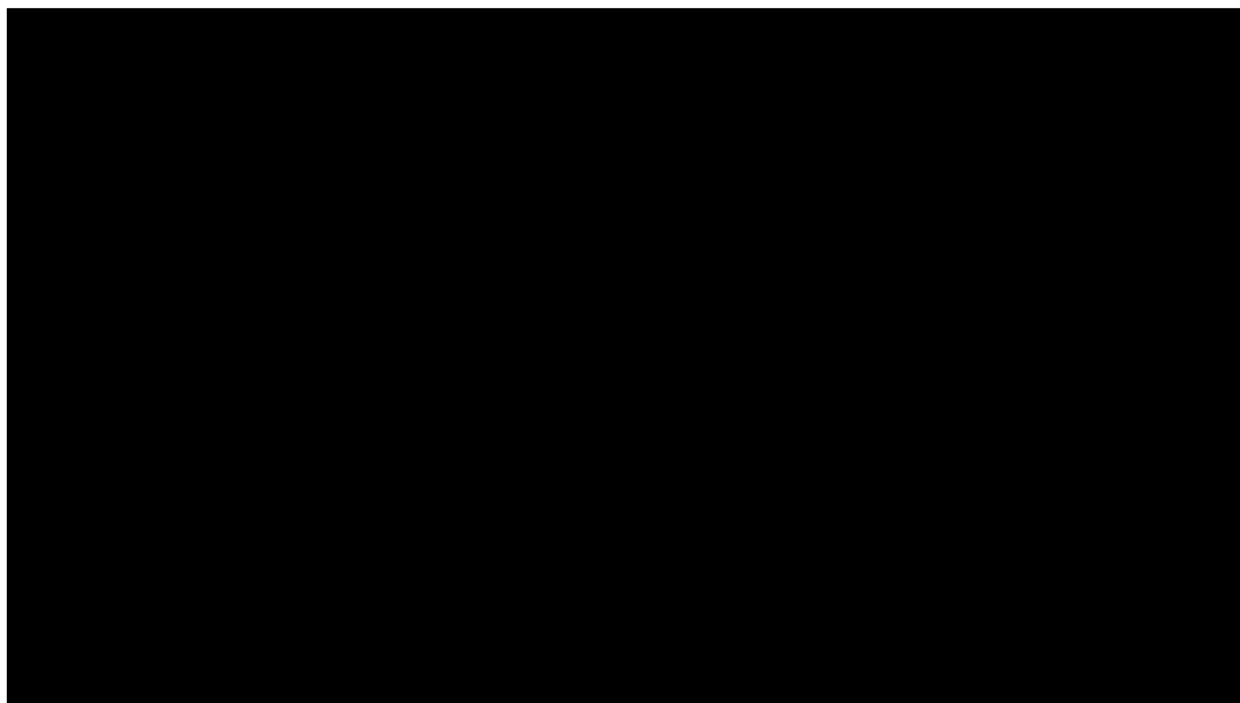
Na wykresie typu scatter plot przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wszystkie wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadracie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia wildagliptyną w monoterapii w porównaniu ze stosowaniem pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii.

**Ryc. 2. Wykres scatter plot: WIL vs SUL. Analiza z perspektywy NFZ.**



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wildagliptyny w monoterapii dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi ■ dla progu 175 926 PLN/QALY.

**Ryc. 3. Krzywa akceptowalności: WIL vs SUL. Analiza z perspektywy NFZ.**



#### 4.1.1.1.4 Analiza progowa



## 4.1.1.2 Perspektywa wspólna

### 4.1.1.2.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczenie wildagliptyną w monoterapii przynosi korzyść kliniczną w postaci [redacted] (zdyskontowane) w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w monoterapii. Jednocześnie stosowanie wildagliptyny w monoterapii generuje w 2-letnim horyzoncie czasowym większe wydatki w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii (wyższe o [redacted]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu pochodnej sulfonilomocznika przez wildagliptynę w monoterapii wynosi [redacted].

Tab. 7. Wyniki kliniczne: WIL vs SUL. Analiza podstawowa.

Parametr	WIL	SUL	WIL vs SUL
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 8. Wyniki kosztowe: WIL vs SUL Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej.

Parametr	WIL	SUL	WIL vs SUL
Koszt zakupu substancji czynnych, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym koszt interwencji, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym koszt SUL, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania i monitorowania leczenia, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt związany ze wzrostem masy ciała (kg), PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt hipoglikemii, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt ciężkiej hipoglikemii, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty łącznie, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty łącznie, PLN (zdyskontowane)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 9. Wyniki kosztów-użyteczności: WIL vs SUL. Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej.

Parametr	ICUR, PLN/QALY
WIL vs SUL	[redacted]

### 4.1.1.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

W przypadku porównania WIL vs SUL uwzględniono następujące warianty analizy wrażliwości:

- koszt pochodnej sulfonilomocznika na podstawie kosztu glicemipirydu (SA 1)
- DDD pochodnych sulfonilomocznika na podstawie WHO (SA 2)

- alternatywny zestaw użyteczności dla hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii (SA 3)
- alternatywny zestaw użyteczności dla zmiany masy ciała (SA 4)
- 0% stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych (SA 5)

Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie [REDACTED]

Największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma [REDACTED]  
[REDACTED]

Tab. 10. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: WIL vs SUL.

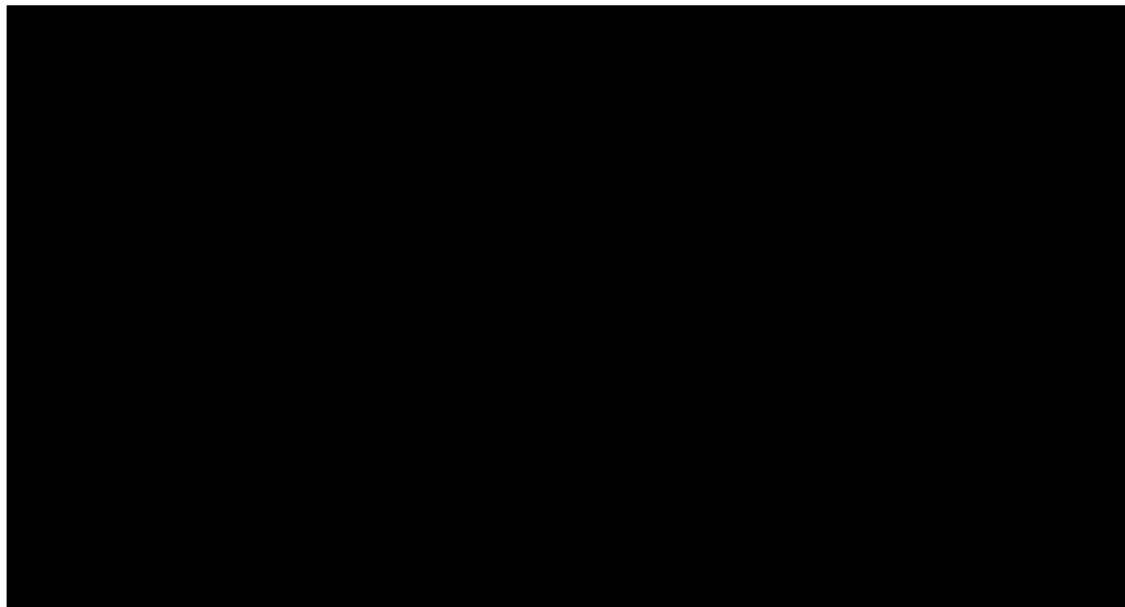
Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 4.1.1.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) w przedstawiono na Ryc. 4.

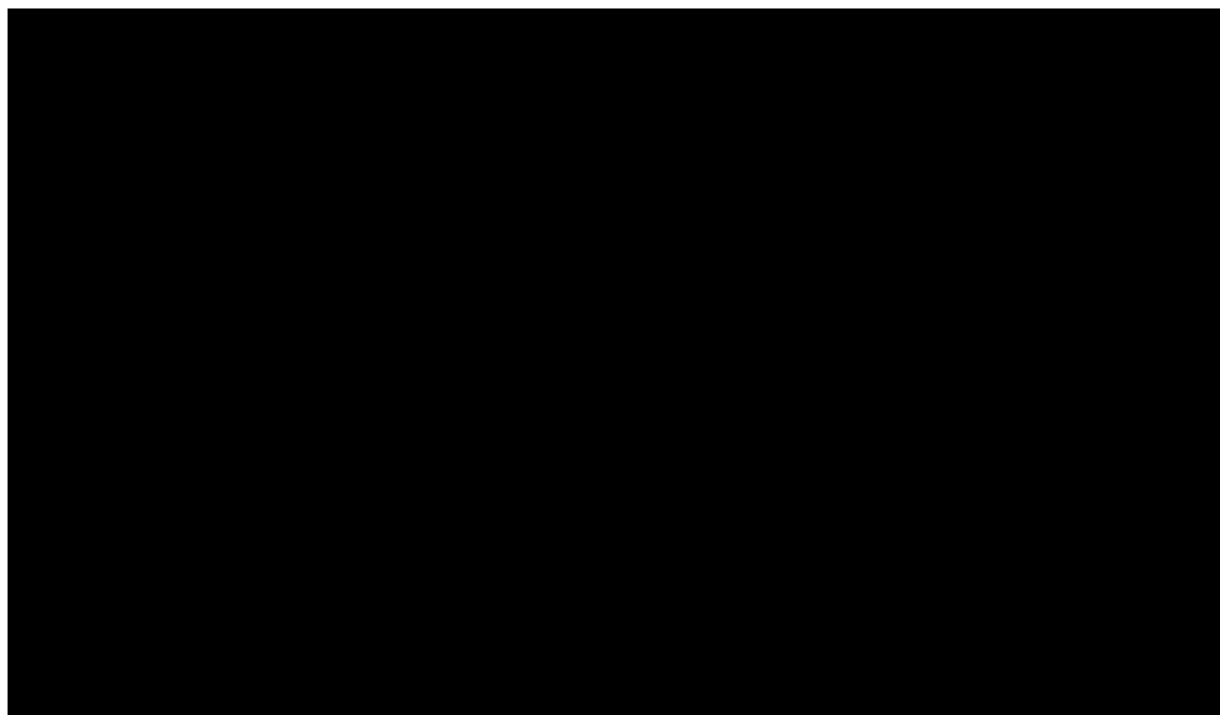
Na wykresie typu scatter plot przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Ponad połowa wyników mieści się w prawym górnym kwadracie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia wildagliptyną w porównaniu ze stosowaniem pochodnej sulfonylomocznika, ale niemal połowa wyników wskazuje na niższe koszty i wyższą skuteczność.

**Ryc. 4. Wykres scatter plot: WIL vs SUL. Analiza z perspektywy wspólnej.**



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wildagliptyny w monoterapii dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi ■■■■ dla progu 175 926 PLN/QALY.

**Ryc. 5. Krzywa akceptowalności: WIL vs SUL. Analiza z perspektywy wspólnej.**





#### 4.1.1.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie wildagliptyny w monoterapii, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 175 926 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

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

Tab. 11. Wyniki analizy progowej: WIL vs SUL.

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

## Spis tabel

Tab. 1. Porównanie kosztów Glypviso vs akarboza (PLN/rok).....	4
Tab. 2. Zestawienie argumentów za wykluczeniem akarbozy, inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 jako komparatorów dla wildagliptyny. ....	5
Tab. 3. Wyniki kliniczne: WIL vs SUL. Analiza podstawowa. ....	10
Tab. 4. Wyniki kosztowe: WIL vs SUL Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. ....	10
Tab. 5. Wyniki kosztów-użyteczności: WIL vs SUL. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. ....	11
Tab. 6. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: WIL vs SUL.....	11
Tab. 7. Wyniki kliniczne: WIL vs SUL. Analiza podstawowa. ....	13
Tab. 8. Wyniki kosztowe: WIL vs SUL Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej.....	13
Tab. 9. Wyniki kosztów-użyteczności: WIL vs SUL. Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej. ....	13
Tab. 10. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: WIL vs SUL.....	14
Tab. 11. Wyniki analizy progowej: WIL vs SUL. ....	16

## Spis rycin

Ryc. 1. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie (PTD 2022). .....	6
Ryc. 2. Wykres scatter plot: WIL vs SUL. Analiza z perspektywy NFZ. ....	12
Ryc. 3. Krzywa akceptowalności: WIL vs SUL. Analiza z perspektywy NFZ. ....	12
Ryc. 4. Wykres scatter plot: WIL vs SUL. Analiza z perspektywy wspólnej. ....	15
Ryc. 5. Krzywa akceptowalności: WIL vs SUL. Analiza z perspektywy wspólnej. ....	15

## Bibliografia

- Analiza ekonomiczna Glypviso  
 [Redacted] Wildagliptyna (Glypviso®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2022.
- Analiza problemu decyzyjnego Glypviso  
 [Redacted] Wildagliptyna (Glypviso®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- AOTMiT 2016  
 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, 2016.
- AWA Vimetso  
 Vimetso (wildagliptyna + metformina) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 30.01.2023 r. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/117/AWA/2023\\_02\\_01\\_OT\\_AWA\\_Vimetso\\_MZ\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/117/AWA/2023_02_01_OT_AWA_Vimetso_MZ_BIP_REOPTR.pdf) [dostęp 08.02.2023 r.].
- DGL 2021  
 Narodowy Fundusz Zdrowia. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń - grudzień 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html>
- Ericsson 2013  
 Ericsson Å, Pollock RF, Hunt B, Valentine WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. *J Med Econ.* 2013, 16(12):1442-52.
- Evans 2013  
 Evans M., Wolden M., Gundgaard J., Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. *Diabetes Obes Metab.* 2014, 16(4):366-75.
- Langer 2013  
 Langer J, Hunt B, Valentine WJ. Evaluating the short-term cost-effectiveness of liraglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes failing metformin monotherapy in the United States. *J Manag Care Pharm.* 2013 Apr; 19(3):237-46.
- NFZ 2019  
 NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-cukrzyca> [dostęp 05.01.2023 r.].
- Obwieszczenie MZ  
 Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.
- Pollock 2018  
 Pollock RF, Chubb B, Valentine WJ, et al. Evaluating the cost-effectiveness of insulin detemir versus neutral protamine Hagedorn

	insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes in the UK using a short-term modeling approach. <i>Diabetes Metab Syndr Obes.</i> 2018 May 16;11:217-226.
PTD 2022	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. <i>Curr Top Diabetes</i> , 2022; 2 (1): 1-134. <a href="https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/CTiD-1-2022-pl.pdf">https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/CTiD-1-2022-pl.pdf</a> [dostęp 05.01.2023 r.].
PTD 2021	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2021). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2021. <i>Diabetologia Praktyczna</i> , 2021, 7(1), 1-121.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
TECOS	Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Jul 16;373(3):232-42.
Witek 2012	Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study. <i>Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce – program pilotażowy Diabetologia Kliniczna</i> 2012;1(1):3-11.