



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Glypvilo (wildagliptyna)
w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych**
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.15.2022

Data ukończenia: 9 lutego 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADA	American Diabetes Association
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/ BIA	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AX	aneks do analiz HTA wnioskodawcy
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FPG	stężenie glukozy w osoczu na czczo (fasting plasma glucose)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GLA	insulina glargine
GLIK	gliklazyd
GLIM	glimepiryd
GLP-1	analogi glukagonopodobnego petydu-1
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL	lipoproteiny o wysokiej gęstości
HE	epizod hipoglikemii
HOMA-B	wskaźnik oceny funkcjonowania komórek β (Homeostasis model assessment-beta cell function)
HOMA-IR	wskaźnik oceny insulinooporności (Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
INS	insulina
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (intention to treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LDL	lipoproteiny o niskiej gęstości
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MET	metformina
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Nie-HDL	lipoproteiny z wyjątkiem lipoprotein o wysokiej gęstości
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OAD	doustny lek przeciwcukrzycowy (oral antidiabetic drug)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLA	placebo
PO	poziom odpłatności
PP	zgodnie z protokołem (per protocol)
PPG	stężenie glukozy poposiłkowej (postprandial glucose)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RB	korzyść względna (relative benefit)

RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SGLT-2	Inhibitory kotransportera glukozowo-sodowego 2
SMC	Scottish Medicines Consortium
SUL	pochodna sulfonylomocznika
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TSQM-9	kwestionariusz Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
VLDL	lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WIL	wildagliptyna
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	41

4.3.	Komentarz Agencji	44
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	50
5.2.1.1.	I linia leczenia	50
5.2.1.2.	II linia leczenia	51
5.2.1.3.	III linia leczenia	51
5.2.1.4.	Insulinoterapia.....	52
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	52
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
5.2.3.1.	I linia leczenia	53
5.2.3.2.	II linia leczenia	53
5.2.3.3.	III linia leczenia	54
5.2.3.4.	Insulinoterapia.....	54
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	57
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	59
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	60
5.4.	Komentarz Agencji	61
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	63
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	63
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	64
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	70
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	72
6.4.	Komentarz Agencji	72
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	73
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	74
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	77
10.	Kluczowe informacje i wnioski	78
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	83
12.	Źródła.....	85
13.	Załączniki.....	88

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 02.12.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2114.2022.2.JDZ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Glypviso (wildagliptyna) 50 mg, tabletki, 60 tabl., kod GTIN: 05909991372385
- Wnioskowane wskazanie:
do stosowania jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2:
 - w monoterapii u pacjentów, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji.
 - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

– ██████████¹

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wnioskodawca:

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

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

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

- Glypvilo (wildagliptyna) 50 mg, tabletki, 60 tabl., kod GTIN: 05909991372385

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

W dniu 18 listopada 2022 r., pismem znak OT.070.1.2022.JC.1 Prezes Agencji zwrócił się do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na przesunięcie terminu rozpoczęcia prac m.in. dla ww. zlecenia z uwagi na dużą liczbę zleceń. Dnia 29 grudnia 2022 r. Minister Zdrowia wyraził zgodę na przesunięcie terminu realizacji zlecenia oraz przedłużył dostęp do dokumentacji dla Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w systemie SOLR. Za nową datę wpływu zlecenia do Agencji uznano 02.12.2022 r.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.12.2022 r., znak OT.4230.15.2022.BLu.2. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 13.01.2023 r.

Dodatkowo, dnia 8 lutego 2023 r. wnioskodawca przekazał Agencji dokument pt.: „Wildagliptyna (Glypvilo®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Dodatkowy komentarz i uzupełnienie analiz HTA po opublikowaniu analizy weryfikacyjnej dla Vimetso i spotkaniu z AOTMiT” (plik: Aneks do analiz HTA_Glypvilo_v2). Dokument zawiera uzupełnienie informacji nt. wyboru komparatorów, populacji docelowej, modelu ekonomicznego oraz dodatkowe wyniki dla analizy ekonomicznej. Późne przekazanie dokumentów uniemożliwiło uwzględnienie ich w niniejszej AWA. Dokument zostanie opublikowany w domenie publicznej, przekazany Radzie Przejrzystości oraz Prezesowi Agencji. Informacje przedstawione w powyższym dokumencie zostaną zweryfikowane przez analityków Agencji celem uwzględnienia w procesie decyzyjnym.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Wildagliptyna (Glypvilo®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2022.
- [REDAKTOWANE] Wildagliptyna (Glypvilo®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza kliniczna. HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2022.
- [REDAKTOWANE] Wildagliptyna (Glypvilo®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza ekonomiczna. HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2022.
- [REDAKTOWANE] Wildagliptyna (Glypvilo®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2022.
- [REDAKTOWANE] Wildagliptyna (Glypvilo®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2022.
- [REDAKTOWANE] Wildagliptyna (Glypvilo®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2023.
- [REDAKTOWANE] Wildagliptyna (Glypvilo®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Dodatkowy komentarz i uzupełnienie analiz HTA po opublikowaniu analizy weryfikacyjnej dla Vimetso i spotkaniu z AOTMiT”. HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2023.

Ostatecznie złożone analizy nie spełniły niektórych wymagań minimalnych, co szczegółowo opisano w tabeli w rozdziale 12.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie, kod GTIN	Glypviso (wildagliptyna) 50 mg, tabletki, 60 tabl., kod GTIN: 05909991372385
Kod ATC	Kod ATC: A10BH02 Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w leczeniu cukrzycy, inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4)
Substancja czynna	wildagliptyna
Wnioskowane wskazanie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj.: Wildagliptyna jest wskazana do stosowania jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2: - w monoterapii u pacjentów, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji. - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii (dostępne dane o różnych terapiach skojarzonych, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1 w ChPL).
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Podanie wildagliptyny powoduje szybkie i całkowite zahamowanie aktywności DPP-4, powodując zwiększenie stężenia endogennych inkretyn GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu 1) i GIP (żołądkowego peptydu hamującego), zarówno na czczo jak i po posiłku.
Dawkowanie	Dorośli W monoterapii, w skojarzeniu z metforminą, w skojarzeniu z tiazolidynodionem, w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej), zalecana dawka dobową wildagliptyny wynosi 100 mg, podawana w dawce pojedynczej 50 mg rano i w dawce pojedynczej 50 mg wieczorem. Gdy produkt leczniczy stosowany jest w terapii dwulekowej, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, zalecana dawka wildagliptyny to 50 mg raz na dobę, podawana rano. W tej populacji pacjentów wildagliptyna stosowana w dawce 100 mg na dobę nie była bardziej skuteczna niż wildagliptyna w dawce 50 mg raz na dobę. W przypadku stosowania w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonilomocznika. Nie zaleca się podawania dawek większych niż 100 mg. W razie pominięcia dawki leku Glypviso, należy ją przyjąć tak szybko jak tylko pacjent sobie o niej przypomni. Nie należy stosować dawki podwójnej w tym samym dniu.

Źródło: ChPL Glypviso

Dodatkowo do obrotu dopuszczono inne opakowania w dawce 50 mg: 180 tabl. GTIN 05909991372415, 28 tabl. GTIN 05909991372354, 30 tabl. GTIN 05909991372361, 56 tabl. GTIN 05909991372378, 112 tabl. GTIN 05909991372408 oraz 90 tabl. GTIN 05909991372392 (<https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 31.01.2023]).

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	25.08.2018, URPLWMIpB
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Wildagliptyna jest wskazana do stosowania jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2: - w monoterapii u pacjentów, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji. - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii (dostępne dane o różnych terapiach skojarzonych, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1 ChPL Glypviso).
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Glypviso

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Glypviso nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. Natomiast w 2013 roku oceniano oryginalny produkt leczniczy zawierający wildagliptynę tj. Galvus. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji, pozytywnie zaopiniowali objęcie refundacją leku Galvus. W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 233/2013 i 234/2013 z dn. 04.11.2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2, pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p> <p>Rada proponuje refundację produktu leczniczego Galvus:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> - metforminą, u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana ($HbA1c > 7,0$), pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii (przez co najmniej 3 miesiące), oraz u których stosowanie pochodnych sulfonilomocznika jest niemożliwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji lub; - pochodnymi sulfonilomocznika, u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana ($HbA1c > 7,0$), pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki pochodnych sulfonilomocznika w monoterapii (przez co najmniej 3 miesiące), oraz u których stosowanie metforminy jest niemożliwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji; - w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z: <ul style="list-style-type: none"> - pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi (przez co najmniej 3 miesiące) nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii ($HbA1c > 7,0$). <p>Kontynuowanie terapii produktem Galvus może być stosowane powyżej 6 miesięcy jedynie u pacjentów, u których odnotowano korzystną reakcję metaboliczną (zmniejszenie $HbA1c$ o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy).</p> <p>Lek powinien być dostępny w ramach nowej grupy limitowej z 30% odpłatnością dla pacjenta.</p> <p>W związku ze znacznym wzrostem wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Galvus, Rada uznaje proponowany instrument podziału ryzyka za daleko niewystarczający.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Produkt leczniczy Galvus (wildagliptyna) należy do grupy leków będących inhibitorami DPP-4, enzymu odpowiedzialnego za degradację inkretyn. W badaniach klinicznych wysokiej jakości (non-inferiority) wykazano, że zastosowanie wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą lub z pochodnymi sulfonilomocznika jest nie mniej skuteczne niż pochodnych sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą, mierzone drugorzędowymi punktami końcowymi: stężeniem $HbA1c$ lub poziomem glikemii w surowicy krwi. Analizy pośrednie wskazują także na porównywalną skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine w terapii skojarzonej z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika. Ponadto wildagliptyna charakteryzuje się neutralnym wpływem na masę ciała, pozytywnym wpływem na profil lipidowy oraz zmniejszeniem ryzyka występowania hipoglikemii. Leczenie wildagliptyną powinno być kontynuowane tylko u pacjentów, u których obserwuje się dobrą odpowiedź na leczenie tzn.: redukcję $HbA1c$ o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy.</p>
<p>Rekomendacja nr 157/2013 z dn. 04.11.2013 r. Prezesa AOTM</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 28 tabl., kod EAN: 5909990066575 oraz Galvus (wildagliptyna) tabletki 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909990066582, we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z: <p>[redacted]</p> a) w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z: <p>[redacted]</p> <p>w ramach [redacted], pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe (wysokiej jakości badania kliniczne non-inferiority) wskazują, że zastosowanie wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą lub z pochodnymi sulfonilomocznika jest nie mniej skuteczne niż leczenie pochodnych sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą. Analizy pośrednie wskazują także na porównywalną skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine w terapii skojarzonej z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika. Ponadto wildagliptyna charakteryzuje się neutralnym wpływem na masę ciała, pozytywnym wpływem na profil lipidowy oraz zmniejszeniem ryzyka występowania hipoglikemii. Leczenie wildagliptyną powinno być kontynuowane tylko u pacjentów, u których obserwuje się dobrą odpowiedź na leczenie tzn.: redukcję $HbA1c$ o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy.</p> <p>Profil bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem wildagliptyny jest akceptowalny.</p> <p>W ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, Prezes Agencji sugeruje doprecyzowanie wskazań do stosowania wildagliptyny, w których miałyby być refundowane, to jest w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>[Redacted]</p> <p>b) w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z: [Redacted]</p> <p>Prezes Agencji przychylił się również do sugestii Rady Przejrzystości i uważa, że kontynuowanie terapii produktem Galvus powyżej 6 miesięcy miało miejsce jedynie u pacjentów, u których odnotowano korzystną reakcję metaboliczną (zmniejszenie HbA1c o co najmniej 0,5 punktu procentowego w ciągu 6 miesięcy).</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[Redacted] ²
Kategoria dostępności refundacyjnej	w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa 258.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	wnioskodawca nie zaproponował RSS

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją:

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

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

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

Aktualnie, produkt leczniczy Glypviso jest refundowany we wskazaniu „W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące)”, natomiast wnioskowane wskazanie stanowi jego rozszerzenie.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

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

Klasyfikacja

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

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

Etiologia i patofizjologia

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

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

Obraz kliniczny

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

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

Rozpoznanie

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

Przebieg naturalny i rokowanie

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

Źródło: Jardiance (empagliflozyna), WS.4230.2.2022

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

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

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

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

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01.02.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Rekomendowane interwencje
ADA 2023 (USA)
<p>Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych</p> <ul style="list-style-type: none"> • U dorosłych z cukrzycą typu 2 i ustalonym/wysokim ryzykiem wystąpienia miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego, niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek, schemat leczenia powinien obejmować środki zmniejszające ryzyko sercowo-nerkowe (w tej grupie <u>nie</u> figurują inhibitory DPP-4) - A • Należy rozważyć metody farmakologiczne, które zapewniają odpowiednią skuteczność w osiągnięciu i utrzymywaniu celów leczenia, takie jak metformina lub inne środki, w tym terapia skojarzona (wg schematu i tabeli poniżej) - A • Metformina powinna być kontynuowana po rozpoczęciu insulinoterapii (o ile nie jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana), w celu zapewnienia stałej korzyści w zakresie kontroli glikemii i zaburzeń metabolicznych - A

- U niektórych osób w momencie rozpoczynania leczenia można rozważyć zastosowanie wczesnej terapii skojarzonej, aby wydłużyć czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia - A
- Wczesne wprowadzenie insuliny należy rozważyć, jeśli istnieją dowody na katabolizm (utrata masy ciała), jeśli występują objawy hiperglikemii lub gdy poziom A1C (>10% [86 mmol/mol]) lub stężenie glukozy we krwi ($\geq 300\text{mg/dL}$ [16,7mmol/L]) są bardzo wysokie - E
- Przy wyborze środków farmakologicznych należy kierować się podejściem spersonalizowanym. Należy wziąć pod uwagę wpływ na współistniejące choroby układu krążenia i nerek, skuteczność, ryzyko hipoglikemii, wpływ na masę ciała, koszt i dostęp, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz indywidualne preferencje (wg schematu i tabeli poniżej) - E
- Wśród osób z cukrzycą typu 2, które mają utrwaloną miażdżycową chorobę układu sercowo-naczyniowego lub wskaźniki wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, utrwaloną chorobę nerek lub niewydolność serca, zalecany jest inhibitor SGLT2 i/lub agonista receptora GLP-1 z wykazaną korzyścią dla chorób układu sercowo-naczyniowego (wg schematu i tabeli poniżej) jako część schematu obniżania stężenia glukozy i kompleksowego zmniejszania ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od A1C i z uwzględnieniem czynników specyficznych dla danej osoby (schemat poniżej) - A
- Gdy to możliwe, zamiast insuliny preferowany jest agonista receptora GLP-1 - A
- Jeżeli stosuje się insulinę, zaleca się terapię skojarzoną z agonistą receptora GLP-1 ze względu na większą skuteczność, trwałość efektu leczenia oraz korzyści w zakresie masy ciała i hipoglikemii - A
- Nie należy opóźniać zaleceń dotyczących intensyfikacji leczenia u osób, które nie osiągają celów leczenia - A
- Schemat leczenia i zachowania związane z przyjmowaniem leków powinny być ponownie oceniane w regularnych odstępach czasu (co 3-6 mies.) i w razie potrzeby korygowane w celu uwzględnienia specyficznych czynników wpływających na wybór leczenia – E

Zalecenia dotyczące intensyfikacji leczenia dla osób nieosiągających celów leczniczych nie powinny być opóźniane.

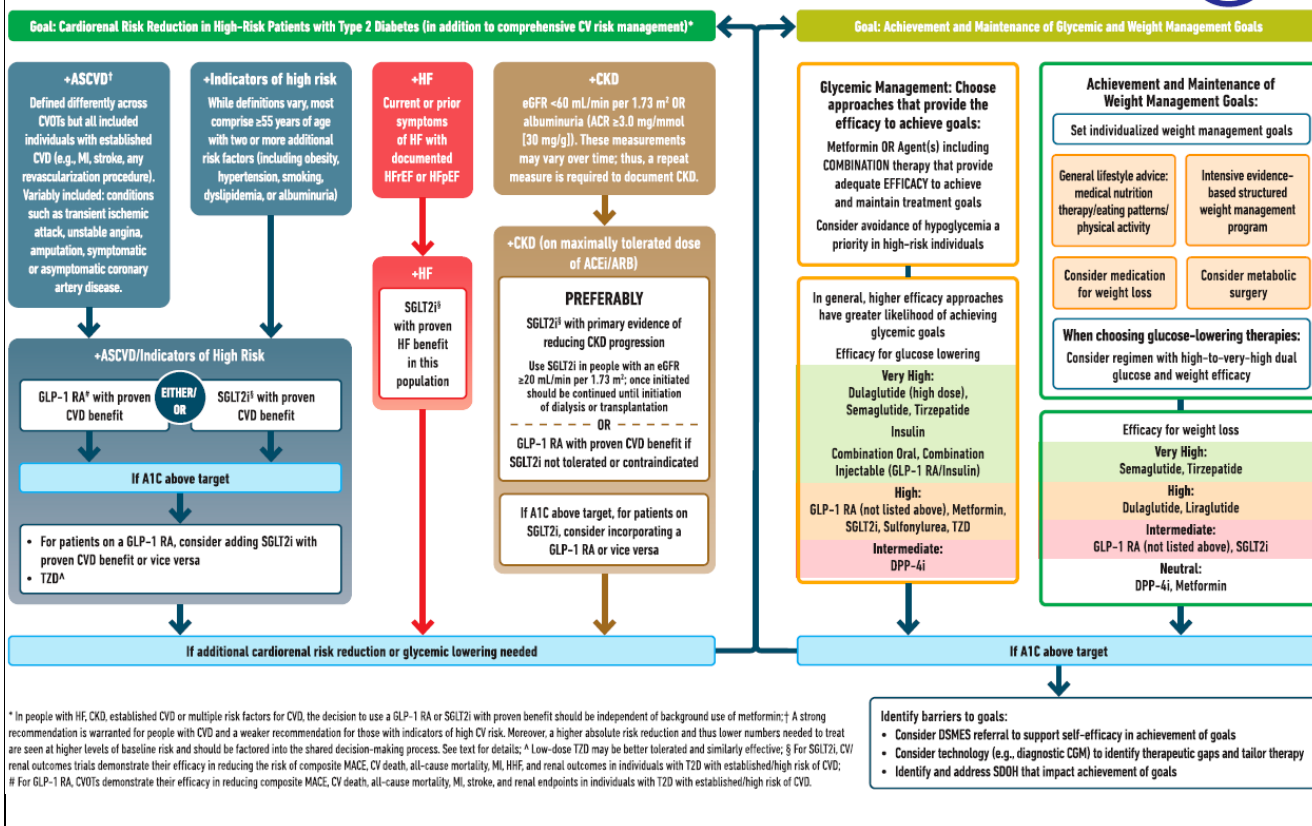
Wybór leku dodanego do terapii początkowej opiera się na klinicznej charakterystyce klinicznej danej osoby i jej preferencjach. Istotne cechy kliniczne obejmują obecność ustalonej choroby sercowo-naczyniowej na podłożu miażdżycy (ASCVD) lub wskaźników wysokiego ryzyka ASCVD, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek, niealkoholowej tłuszczycy wątroby lub niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby, oraz ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych leku, jak również bezpieczeństwo, tolerancję i koszt.

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

Poniższy schemat i tabela prezentują stosowanie leków w zależności od populacji i osiąganych celów [Źródło: ADA 2023]

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

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



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

Poziom dowódów:

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

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

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

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

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

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

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

C: Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań:

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

Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem

E: Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne

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

- Metformina powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2, o ile nie jest przeciwwskazana lub źle tolerowana. [A]
- Wybór kolejnych leków powinien mieć charakter zindywidualizowany i uwzględniać ich efekt sercowo-naczyniowy, nerkowy, skuteczność, objawy uboczne, wpływ na masę ciała, ryzyko hipoglikemii, cenę oraz preferencje pacjenta. [E]
- Kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach staje się niewystarczająca do osiągnięcia lub utrzymania docelowej wartości HbA1c, należy dodać drugi lek doustny, agonistę receptora GLP-1 lub insulinę bazową. Decyzji tej nie należy odwlekać przez okres dłuższy niż 3–6 miesięcy. [A]
- W uzasadnionych przypadkach, takich jak udokumentowana miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, skurczowa niewydolność serca, przewlekła choroba nerek lub współistnienie wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego należy rozważyć decyzję o inicjacji terapii skojarzonej w świeżo rozpoznanej cukrzycy. W takich przypadkach należy obok metforminy zastosować leki zmniejszające ryzyko

progresji wymienionych schorzeń – flozyny lub agonistów receptora GLP-1. [A] Terapię skojarzoną w świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy też rozważyć w nasilonej hiperglikemii.

- U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, skurczową niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Oprócz metforminy efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1. [A]
- U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i skurczową niewydolnością serca, należy preferować wybór flozyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania, powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. [A]
- U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważać obie grupy leków, zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona metforminą i flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. [A]
- Postępujący charakter cukrzycy typu 2 powoduje, że terapia insuliną w indywidualnie dobranych modelach jest wskazana u wielu osób z cukrzycą typu 2. [B]
- Cukrzyca typu 2 ma charakter progresywny. Narastanie zaburzeń patofizjologicznych leżących u jej podłoża, szczególnie defektu komórki β, powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia, w tym rozpoczęcia insulinoterapii. [B]

Wskazania do rozpoczęcia leczenia insuliną w cukrzycy typu 2:

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

Wskazania do zmiany sposobu leczenia przeciwhiperglukemicznego:

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

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

Algorytm insulinoterapii w cukrzycy typu 2 (wybrane aspekty):

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

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

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

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

Poziom dowódów:

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

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

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

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

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

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

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

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

C: Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań:

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

Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem

E: Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne

ADA-EASD 2022 (USA-Europa)

Farmakoterapia w cukrzycy typu 2:

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

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

Poziom dowódów, siła rekomendacji:

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

NICE 2015 (aktualizacja 2022) (Wielka Brytania)

Leczenie cukrzycy typu 2 u osób dorosłych

Terapia pierwszej linii

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Opcje leczenia, gdy kolejne interwencje są niezbędne

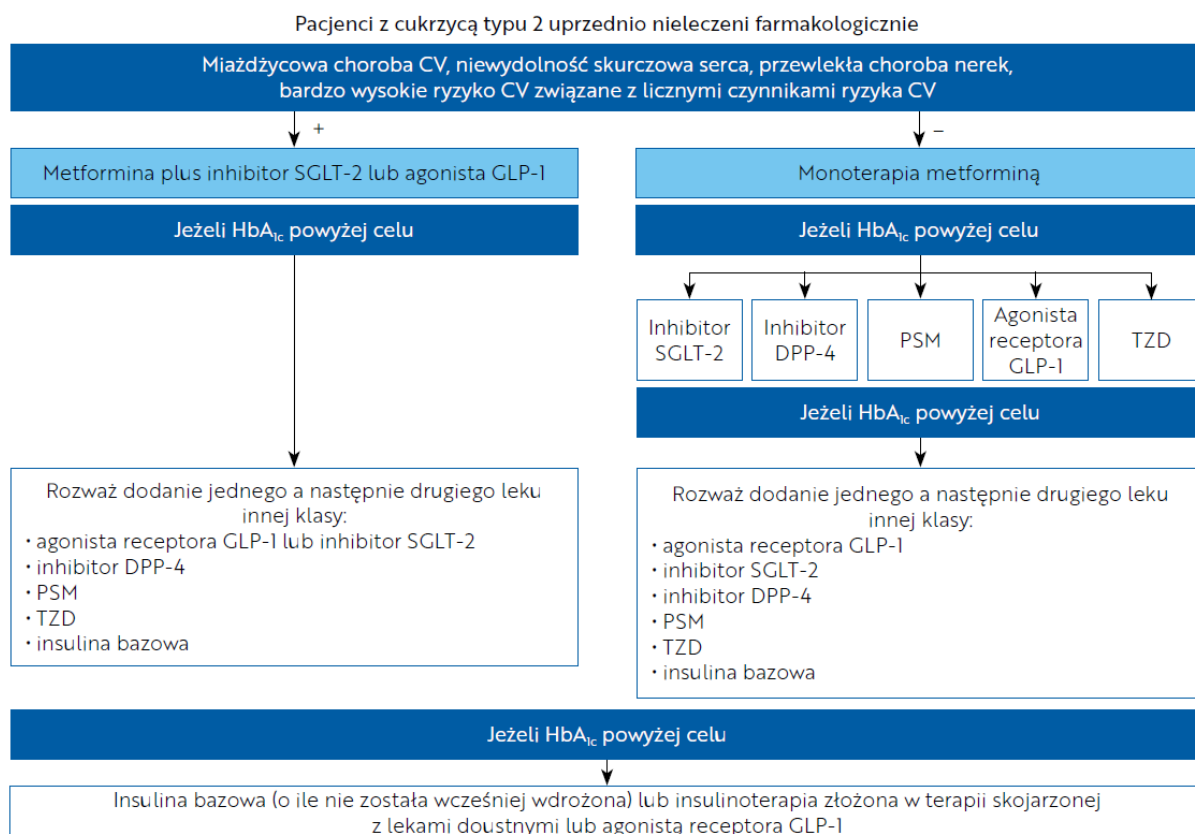
1.7.17. Wprowadzaj leki w terapii skojarzonej stopniowo, sprawdzając skuteczność i tolerancję każdego leku.

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

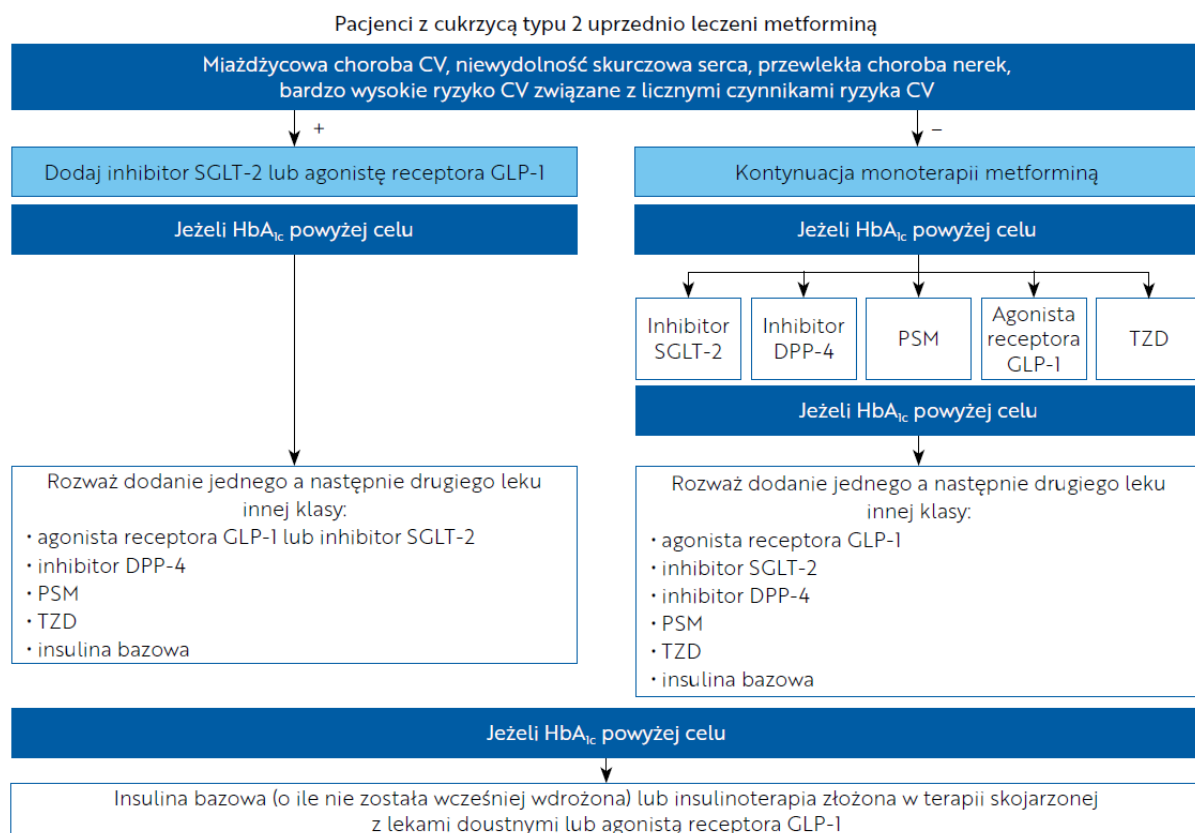
- **inhibitora DPP-4** lub
- pioglitazonu lub
- pochodnej sulfonilomocznika lub
- inh bitora SGLT2 u pacjentów spełniających kryteria opisane w osobno wydanej rekomendacji dla kanagliflozyny, empagliflozyny, dapagliflozyny w monoterapii oraz dla ertugliflozyny w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą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

<p>1.7.19 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których terapia dwulekowa metforminą i drugim lekiem doustnym nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapię trójlekową, dodając: • inhibitor DPP-4 lub • pioglitazon lub • pochodną sulfonylomocznika lub • inhibitor SGLT2 u pacjentów spełniających kryteria opisane w osobno wydanej rekomendacji dla kanagliflozyny, empagliflozyny, dapagliflozyny w monoterapii oraz dla ertugliflozyny w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 • rozpoczęcie terapii opartej na insulinie <p>1.7.20 U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których metformina jest przeciwwskazana lub źle tolerowana, a terapia dwulekowa nie pozwala kontrolować stężenia HbA1c na poziomie zaplanowanym dla danego pacjenta, rozważ terapię opartą na insulinie.</p> <p>1.7.21 Jeżeli terapia trójlekowa metforminą i dwoma innymi lekami jest nieskuteczna, źle tolerowana lub przeciwwskazana, rozważ terapię trójlekową, zmieniając jeden z leków na agonistę receptora GLP-1 u dorosłych, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mają BMI ≥ 35 kg/m² [...] i specyficzne psychologiczne lub medyczne problemy z otyłością, lub • mają BMI < 35 kg/m² oraz: <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia insulina miałaby istotny wpływ na życie zawodowe lub ○ utrata wagi wpłynęłaby w sposób znaczący na choroby współistniejące do otyłości <p><u>Terapia oparta na insulinie</u></p> <p>1.7.25. U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 rozpoczynających terapię insuliną, dalej stosuj metforminę u pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań lub nietolerancji. Zrewiduj dalszą konieczność stosowania innych terapii obniżających stężenie glukozy.</p> <p>1.7.27 Rozważ zmianę insuliny NPH na insulinę detemir lub insulinę glarginę u dorosłych pacjentów z cukrzycą t. 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • którzy nie uzyskują zaplanowanego stężenia HbA1c z powodu znaczącej hipoglikemii, lub • którzy doświadczają znaczącej hipoglikemii podczas stosowania insuliny NPH niezależnie od uzyskiwanego stężenia HbA1c, lub • nie są w stanie korzystać z urządzenia do podawania insuliny NPH, ale mogliby bezpiecznie i dokładnie dawkować insulinę, gdyby zapisano im insulinę długodziałającą, lub • którzy potrzebują pomocy opiekuna lub profesjonalisty medycznego do podawania insuliny i u których zmiana na długodziałający analog insuliny zmniejszyłaby liczbę dziennych iniekcji. (...) <p><u>Poziom dowodów, siła rekomendacji:</u> Nie podano</p> <p>CEBM - Centre for Evidence-Based Medicine</p>

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



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



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

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

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

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

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

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

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

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania niniejszej AWA nie otrzymano opinii ekspertów.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 132), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są (we wskazaniu cukrzyca lub cukrzyca typu 2): metformina, acarbosum, glukagon, gliclazidum, glimepiridum, glipizidum, canagliflozinum, dapagliflozinum, dulaglutidum, empagliflozinum, insulinum aspartamum, insulinum glulisinum, insulinum humanum, insulinum lisprum, insulinum degludecum + insulinum aspartum, insulinum detemirum, insulinum glarginum, semaglutidum, sitagliptinum, sitagliptinum + metformini hydrochloridum i vildagliptinum.

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

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

Tabela 7. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Grupa limitowa Zakres wskazań objętych refundacją (tylko związane z cukrzycą)
	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina
Metformini hydrochloridum	<ul style="list-style-type: none"> Cukrzyca oraz pozarejestryjnie: Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy

17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	
Acarbosum	• Cukrzyca
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	
Canagliflozinum	• Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglukemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, - palenie tytoniu, - otyłość
Dapagliflozinum	
Empagliflozinum	
252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1	
Dulaglutidum	• Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglukemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu
Semaglutidum	
85.0, Hormony trzustki - glukagon	
Glucagoni hydrochloridum	• Cukrzyca
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	
Insulinum aspartum	• Cukrzyca
Insulinum glulisinum	
Insulinum humanum	
Insulinum lisprum	
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	
Insulinum degludecum + Insulinum aspartum	• Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insulinią NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insulinią NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)
Insulinum detemirum	• Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insulinią NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insulinią NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)
Insulinum glarginum	• Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insulinią NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insulinią NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)
	• Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insulinią NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insulinią NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca u dorosłych o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	
Gliclazidum	• Cukrzyca
Glimepiridum	
Glipizidum	
258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4	
Sitagliptinum	• W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c >7% (przez co najmniej 3 miesiące)
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	
Vildagliptinum	

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

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Populacja	Interwencja	Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
chorzy wcześniej nieleczeni (z przeciwwskazania mi do stosowania MET lub nietolerancją)	Monoterapia – wildagliptyna	pochodna sulfonylomocznika	<ul style="list-style-type: none"> wytyczne praktyki klinicznej wskazania refundacyjne leków finansowanych obecnie w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 	Wybór poprawny, choć nie obejmujący wszystkich opcji terapeutycznych. Zdaniem Agencji w niniejszej populacji należało również przedstawić porównanie z: <ul style="list-style-type: none"> akarbozą
chorzy leczeni wcześniej pochodną SUL (z przeciwwskazania mi do stosowania MET lub nietolerancją)	Terapia dwulekowa – wildagliptyna w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika	insulina bazowa		Wybór poprawny, choć nie obejmujący wszystkich opcji terapeutycznych. Zdaniem Agencji w niniejszej populacji należało również przedstawić porównanie z: <ul style="list-style-type: none"> akarbozą
chorzy leczeni wcześniej MET i pochodną SUL	Terapia trójlekowa – wildagliptyna w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika	insulina bazowa		Wybór poprawny, choć nie obejmujący wszystkich opcji terapeutycznych. Zdaniem Agencji w niniejszej populacji należało również przedstawić porównanie z: <ul style="list-style-type: none"> akarbozą, SGLT2+MET+SUL, GLP-1+MET+SUL
chorzy leczeni wcześniej insuliną w stałej dawce	Terapia dwulekowa lub trzylekowa – wildagliptyna w połączeniu z insuliną lub insuliną i metforminą	intensyfikacja insulinoaterapii (w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z insuliną oraz intensyfikację insulinoaterapii - dopuszczalne włączenie badań kontrolowanych placebo).		Wybór poprawny, choć nie obejmujący wszystkich opcji terapeutycznych. Zdaniem Agencji w niniejszej populacji należało również przedstawić porównanie z: <ul style="list-style-type: none"> akarbozą, SGLT2+INS±MET, GLP-1+INS±MET W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z insuliną oraz intensyfikację insulinoaterapii dopuszczono jako komparator placebo, co nie znajduje tu uzasadnienia.
ACA – akarboza, GLP-1 – dulaglutyd, semaglutyd, INS – insulina, MET – metformina, SGLT2 – flozyny (canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin), SUL – sulfonylomocznik, WIL – wildagliptyna				

Uwagi analityków Agencji

Zdaniem Agencji w poszczególnych, niżej wymienionych populacjach należało przeprowadzić również porównanie z wymienionymi komparatorami, tj.: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz

- u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję: akarboza;
- pochodnej sulfonylomocznika w monoterapii, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję: akarboza;
- metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika: akarboza, SGLT2 + MET + pochodna SUL, GLP-1 + MET + pochodna SUL;
- insuliny w ustalonej dawce (z metforminą lub bez metforminy): akarboza, SGLT2 + INS ± MET, GLP-1 + INS ± MET.

Niniejsza prośba została skierowana do wnioskodawcy w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych stawianych analizom.

W odpowiedzi na prośbę Agencji, wnioskodawca podtrzymał swoje wcześniejsze stanowisko odnośnie do wyboru komparatorów, argumentując je niskim zużyciem akarbozy brakiem uwzględnienia akarbozy w wytycznych PTD 2022 (choć akarboza jest tam wymieniana jako inhibitor α -glukozydazy pośród doustnych leków przeciwhiperglykemicznych stosowanych w cukrzycy u osób powyżej 65. r.ż.) oraz znacznie węższymi wskazaniami refundacyjnymi dla agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT2.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wildagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Glypviso – obejmuje stosowanie wildagliptyny, jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 (ChPL Glypviso):

- w monoterapii u pacjentów, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji;
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią za pomocą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję; • pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję; • metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika; • insuliny w ustalonej dawce (z metforminą lub bez metforminy). 	<p>Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków; • badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych; • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia; • badania dotyczące populacji w wieku <18 roku życia; • badania przeprowadzone w populacji, gdzie chorzy rasy kaukaskiej stanowili <50%; • badania przeprowadzone w populacji chorych w trakcie ramadanu; • badania dostępne jedynie w formie doniesień konferencyjnych; • badania dotyczące specyficznym zawężonej populacji chorych (np. pacjenci w podeszłym wieku, kobiety); • pacjenci z chorobami współistniejącymi (np. niewydolność nerek, choroby serca, nadciśnienie, przeszczep); • liczebność populacji <50 chorych w przypadku badań RCT i <1 000 chorych w przypadku badań efektywności praktycznej. 	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • monoterapia: wildagliptyna¹; • terapia dwulekowa: wildagliptyna² + pochodna sulfonilomocznika³; • terapia trzylekowa: wildagliptyna¹ + metformina³ + pochodna sulfonilomocznika³ • terapia dwu- lub trzylekowa: wildagliptyna¹ + insulina bazowa³ ± metformina³. 		-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • monoterapia: pochodna sulfonilomocznika³; • terapia dwulekowa: insulina bazowa³ + pochodna sulfonilomocznika³; • terapia trzylekowa: insulina bazowa³ + metformina³ + pochodna sulfonilomocznika³; • terapia dwu- lub trzylekowa: intensyfikacja insulinoterapii ± metformina (w przypadku braku badań bezpośrednich umożliwiono porównanie z placebo + insulina bazowa³ ± metformina³). 		Nie uwzględniono takich komparatorów jak: akarboza, leki z grup: SGLT2 oraz GLP-1 (szczegóły w rozdz. 3.6. niniejszej AWA)
Punkty końcowe	<p>W ramach analizy skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontrola glikemii <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana HbA1c od wartości wyjściowych; ○ roczna procentowa zmiana HbA1c; ○ odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie; ○ odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7%; ○ odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c ≤6,5%; ○ odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% bez hipoglikemii; ○ odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% bez hipoglikemii i wzrostu masy ciała; ○ redukcja HbA1c o ≥1%, ≥0,7%, ≥0,5%; ○ zmiana FPG; • zmiana masy ciała; • odsetek chorych, którzy stosowali leki doraźne; • zmiany w gospodarce lipidowej; • zmiana parametrów oceniających funkcjonowanie komórek beta i insulinooporność: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana poziomu insuliny na czczo w osoczu; ○ zmiana poziomu proinsuliny na czczo w osoczu; ○ stosunek proinsulina/insulina; ○ HOMA-IR; ○ HOMA-B. • czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie; • poposiłkowe stężenie parametrów cukrzycowych; • zmiana wyniku kwestionariusza TSQM-9; • zmiana średniej dobowej dawki insuliny; • zmiana średniej dobowej liczby wstrzyknięć insuliny; • jakość życia. <p>W ocenie bezpieczeństwa uwzględniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zdarzenia niepożądane związane z terapią; • poważne zdarzenia niepożądane; • zgony; • inne klinicznie istotne zdarzenia niepożądane; • hipoglikemia; • poszczególne zdarzenia niepożądane występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup; • zdarzenia niepożądane w podziale na kategorie wg kryteriów MedDRA występujące z częstością ≥5% w którejkolwiek z grup. 		-
Typ badań	Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:		Nie podano uzasadnienia dla przyjęcia kryterium wykluczenia dla liczebności

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> prospektywne; randomizowane; z grupą kontrolną. <p>W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie wildagliptyny w monoterapii, wildagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika oraz wildagliptyny w skojarzeniu z insuliną i metforminą lub insuliną bez metforminy w analizowanych populacjach chorych w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> <p>Do przeglądu badan wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (spośród MEDLINE, EMBASE, Cochrane) oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo wildagliptyny w monoterapii, wildagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, wildagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika oraz wildagliptyny w skojarzeniu z insuliną i metforminą lub insuliną bez metforminy w analizowanych populacjach chorych w leczeniu cukrzycy typu 2.</p>		populacji w badaniach na określonym poziomie (w szczególności dla badań efektywności praktycznej)
Inne kryteria	Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim.		-

1 - W dawce 50 mg/ 2 x d; 2 - W dawce 50 mg/ d; 3 - W dawce zgodnej z ChPL.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

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

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, Cochrane Library, Embase z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 14.12.2022.

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

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego AKL wnioskodawcy włączono:

- Badania pierwotne:
 - 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące WIL vs SUL – Foley 2009;
 - 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące WIL+SUL vs INS+SUL – Forst 2015;
 - 2 badania RCT umożliwiające pośrednie porównanie WIL+MET+SUL vs INS+MET+SUL metodą Buchera za pomocą wspólnego komparatora – Lukashovich 2014 (WIL+MET+SUL vs PLA+MET+SUL) i badanie LEAD-5 (GLA+MET+SUL vs PLA+MET+SUL);
 - 2 badania RCT bezpośrednio porównujące WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET – Fonseca 2007 i Kothny 2013 (nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z insuliną oraz intensyfikację insulinoterapii).

- Badania wtórne: Dicembrini 2020a, Dicembrini 2020b, Farah 2019, Jia 2019, Mannucci 2021, Wang 2019, Yang 2020, Zhang 2021.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie wildagliptyny z insuliną w terapii trzylekowej w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w związku z czym, do przeglądu włączono 2 badania (Lukashevich 2014 i LEAD-5) umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera za pomocą wspólnego komparatora. Również nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z insuliną oraz intensyfikację insulinoterapii, w związku z czym wnioskodawca zdecydował się na przedstawienie porównania z placebo (badania Fonseca 2007 i Kothny 2013).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
WIL vs SUL			
Foley 2009 Źródło finansowania: Novartis	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane Liczba ośrodków: 151 (w 16 krajach) Zaślepienie: podwójne Interwencja: WIL vs SUL (GLIK) Okres obserwacji: 104 tyg. Hipoteza: non-inferiority Dawkowanie: WIL 50 mg/2xd, SUL (GLIK) do 320 mg/d	Kryteria włączenia: Mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 18 lat z cukrzycą typu 2, HbA1c na poziomie 7,5-11,0% (FPG < 15 mmol/l [270 mg/dl]) i BMI na poziomie 22-45 kg/m ² dotychczas nieleczeni (nie przyjmowali OADs przez co najmniej 12 tygodni przed wizytą przesiewową i przez > 3 kolejne miesiące w przeszłości). Kryteria wykluczenia: AKL wnioskodawcy str. 64 Liczba pacjentów: WIL, N=546 SUL, N=546	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA1c od wartości wyjściowych. Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana masy ciała; • zmiana FPG; • zmiana stężenia lipidów na czczo; • zmiana stężenia proinsuliny na czczo; • zmiana stężenia insuliny na czczo; • zmiana stosunku proinsulina/insulina na czczo; • HOMA-IR; • zdarzenia niepożądane (AEs).
WIL+SUL vs INS+SUL			
Forst 2015 Źródło finansowania: Novartis Pharma GmbH Nürnberg, Germany	Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane Liczba ośrodków: 47 ośrodków (w Niemczech) Zaślepienie: badanie otwarte Interwencja: WIL+SUL vs INS+SUL Okres obserwacji: 24 tyg. Hipoteza: Superiority Dawkowanie: WIL 50 mg/1xd, INS NPH 0,3-0,4 j./kg mc. SUL (GLIM) - Do 4 mg/d	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 18-85 lat z cukrzycą typu 2, BMI na poziomie 21-45 kg/m², z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c 7,0-8,5%) pomimo stosowania SUL w monoterapii, którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję MET. Kryteria wykluczenia: AKL wnioskodawcy str. 64 Liczba pacjentów: WIL+SUL, N=82 INS+SUL, N=79	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA1c $< 7\%$ bez potwierdzonej hipoglikemii (stężenie glukozy we krwi $< 3,9$ mmol/l) lub wzrostu masy ciała $\geq 3\%$ na końcu badania; • częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii. Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA1c $< 7\%$ bez potwierdzonej hipoglikemii; • zmiana HbA1c od wartości wyjściowych do 24 tyg. • ocena satysfakcji z leczenia wg TSQM-9; • AEs.
WIL+MET+SUL vs INS+MET+SUL			
Lukashevich 2014 Źródło finansowania: Novartis Pharmaceuticals	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane Liczba ośrodków: 40 (w 11 krajach) Zaślepienie: podwójne Interwencja: WIL+MET+SUL vs PLA+MET+SUL Okres obserwacji: 24 tyg.	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 18-80 lat z cukrzycą typu 2, BMI na poziomie 22-45 kg/m², z niewystarczająco kontrolowaną glikemią pomimo stosowania stabilnej dawki OADs przez ≥ 12 tyg. przed wizytą przesiewową. 	Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c od wartości wyjściowych do 24 tyg. lub do ostatniej wizyty. Drugorzędowe:

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Hipoteza: Superiority</p> <p>Dawkowanie: WIL 50 mg/2xd, MET \geq 1500 mg/d, SUL (GLIM) do 4 mg/d</p>	<ul style="list-style-type: none"> akceptowalne terapie przed włączeniem do badania obejmowały metforminę w monoterapii w dawce \geq1500 mg (HbA1c 8,5-11%) lub połączenie metforminy w dawce \geq1500 mg oraz SUL, TZD lub glinidu (HbA1c 7,5-11%). <p>Kryteria wykluczenia: AKL wnioskodawcy str. 64</p> <p>Liczba pacjentów: WIL, N=158 PLA, N=160</p>	<ul style="list-style-type: none"> zmiana FPG od wartości wyjściowych do 24 tyg. odsetek pacjentów z HbA1c $<$7% i \leq6,5%; AEs; wyniki badań biochemicznych i hematologicznych, elektrokardiogram, parametry życiowe.
<p>LEAD-5</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk A/S</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane</p> <p>Liczba ośrodków: 107 (w 17 krajach)</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Interwencja: INS+MET+SUL vs PLA+MET+SUL</p> <p>Okres obserwacji: 26 tyg.</p> <p>Hipoteza: brak</p> <p>Dawkowanie: SUL (GLIM) do 4 mg/d, MET do 2000 mg/d, INS (GLA) śr. 24 j.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek: 18-80 lat cukrzyca typu 2 leczona OAD przez minimum 3 miesiące BMI \leq 45 kg/m² HbA1c: 7,5-10% (1 OAD) lub 7-10% ($>$1 OAD) stosowanie metforminy 2g/d+glimepirydu 4 mg/d przez minimum 3 tyg. i FPG: 7,5-12,8 mmol/l <p>Kryteria wykluczenia: AKL wnioskodawcy str. 65</p> <p>Liczba pacjentów: GLA, N=234 PLA, N=115</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA1c od wartości wyjściowych do 26 tyg. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana masy ciała; zmiana obwodu talii; zmiana FPG; zmiana PPG; zmiana funkcji komórek β (stosunek proinsuliny do C-peptydu); zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi; częstość rytmu serca; AEs, w tym epizody hipoglikemii.
WIL+INS\pmMET vs PLA+INS\pmMET			
<p>Fonseca 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane</p> <p>Liczba ośrodków: 68 (w 4 krajach)</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Interwencja: WIL+INS vs PLA+INS</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg.</p> <p>Hipoteza: Superiority</p> <p>Dawkowanie: WIL 50 mg/2xd, INS 82 j./d</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mężczyźni i kobiety (niepłodne lub stosujące medycznie zatwierdzoną metodę antykoncepcji) w wieku 18-80 lat z cukrzycą typu 2 z BMI 22-45 kg/m² nieskutecznie leczeni (HbA1c 7,5-11,0%, FPG $<$15 mmol/l) za pomocą insuliny w monoterapii, którą przyjmowali od \geq3 mies. w dawce \geq 30 IU/d przez \geq4 tyg.. <p>Kryteria wykluczenia: AKL wnioskodawcy str. 65</p> <p>Liczba pacjentów: WIL+INS, N=144 PLA+INS, N=152</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana HbA1c od wartości wyjściowych. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana FPG, średnia dobową dawką insuliny; średnia dobową liczbą wstrzyknięć insuliny; częstość odpowiedzi na leczenie; zmiana stężenia lipidów na czczo; zmiana masy ciała; hipoglikemia; AEs; parametry życiowe, elektrokardiogram.
<p>Kothny 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane</p> <p>Liczba ośrodków: 67 (w 11 krajach)</p> <p>Zaślepienie: podwójne</p> <p>Interwencja: WIL+INS\pmMET vs PLA+INS\pmMET</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg.</p> <p>Hipoteza: Superiority</p> <p>Dawkowanie: WIL 50 mg/2xd, MET \geq 1500 mg/d, INS 41 j./d</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 18-80 lat z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni stałymi dawkami insuliny \leq1 IU/kg/d (długodziałającymi, o pośrednim czasie działania lub gotowymi mieszankami) w połączeniu z metforminą w stałej dawce \geq1500 mg lub maksymalnej tolerowanej przez \geq12 tygodni. <p>Kryteria wykluczenia: AKL wnioskodawcy str. 65</p> <p>Liczba pacjentów: WIL+INS \pm MET, N=228 PLA+INS \pm MET, N=221</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana poziomu HbA1c od wartości wyjściowych <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c od wartości wyjściowych w subpopulacji chorych przyjmujących insulinę z metforminą oraz bez metforminy; zmiana FPG; częstość odpowiedzi na leczenie; częstość występowania hipoglikemii; AEs.

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

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

- badania Kothny 2013 otrzymały 4 punkty (brak opisu metod randomizacji),
- badania Foley 2009, Lukashovich 2014 i Fonseca 2007 otrzymały 3 punkty (brak opisu metod randomizacji i zaślepienia),
- badanie LEAD-5 otrzymało 3 punkty (badania otwarte),
- badanie Forst 2015 otrzymało 2 punkty (brak opisu metod randomizacji, badanie otwarte).

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

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

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych wg wnioskodawcy

Badanie	Procedura randomizacji	Utajnienie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
Foley 2009	Nieznane [#]	Nieznane [#]	Nieznane [#]	Nieznane [#]	Niskie	Niskie	Nieznane ^{**}
Forst 2015	Nieznane [#]	Nieznane [#]	Wysokie ^{##}	Wysokie ^{##}	Wysokie [*]	Niskie	Nieznane ^{**}
Lukashevich 2014	Nieznane [#]	Nieznane [#]	Nieznane [#]	Nieznane [#]	Niskie	Niskie	Nieznane ^{**}
LEAD 5	Niskie	Niskie	Wysokie ^{##}	Wysokie ^{##}	Niskie	Niskie	Nieznane ^{**}
Fonseca 2007	Nieznane [#]	Nieznane [#]	Nieznane [#]	Nieznane [#]	Niskie	Niskie	Nieznane ^{**}
Kothny 2013	Niskie	Niskie	Nieznane [#]	Nieznane [#]	Niskie	Niskie	Nieznane ^{**}

brak opisu metod randomizacji, ukrycia kodu alokacji lub zaślepienia; ## badanie otwarte, w przypadku badania LEAD-5 dane dotyczą wyłącznie porównania GLA vs PLA (w badaniu LEAD-5 była jeszcze zaślepiena grupa liraglutynu, której nie uwzględniono w niniejszej analizie); * różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami ** badanie finansowane przez firmę farmaceutyczną.

Zdaniem wnioskodawcy, niemal wszystkie włączone do przeglądu randomizowane badania kliniczne charakteryzowały się wysoką lub umiarkowaną jakością, jedynie badanie Forst 2015 charakteryzowało się niską jakością.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Włączone do niniejszego przeglądu systematycznego badania RCT były umiarkowanej lub wysokiej jakości, jedynie badanie Forst 2015 charakteryzowało się niską jakością. Zidentyfikowano następujące ryzyka błędu:
 - brak opisu metod randomizacji i ukrycia kodu alokacji (Foley 2009, Forst 2015, Lukashovich 2014, Fonseca 2007);
 - brak opisu metod zaślepienia (Foley 2009, Lukashovich 2014, Fonseca 2007, Kothny 2013);
 - brak zaślepienia (Forst 2015, LEAD-5);
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami (Forst 2015);
 - badania finansowane przez firmy farmaceutyczne (Foley 2009, Forst 2015, Lukashovich 2014, LEAD-5, Fonseca 2007, Kothny 2013).
- We wszystkich badaniach analiz nie przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem. W badaniach Foley 2009, Lukashovich 2014, Fonseca 2007 i Kothny 2013 populację, w ramach której przeprowadzono ocenę skuteczności, określono jako chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli co najmniej 1 pomiar odpowiednio skuteczności i bezpieczeństwa oprócz oceny początkowej, przy czym

warto zauważyć, że większość punktów końcowych dotyczących skuteczności w badaniu Foley 2009 przedstawiono w jeszcze węższej grupie chorych, tj. w populacji *per protocol*, obejmującej chorych randomizowanych zakwalifikowanych do jednej z poniższych kategorii:

- ukończyli ≥ 96 tyg. leczenia bez leków doraźnych i znacznych odstępstw od protokołu;
 - rozpoczęli stosowanie leków doraźnych po 24 tyg. leczenia z powodu braku skuteczności (zgodnie z protokołem) bez znacznych odstępstw od protokołu;
 - przerwali leczenie z powodu braku skuteczności (zgodnie z protokołem) bez znacznych odstępstw od protokołu;
- Analizy skuteczności w badaniu LEAD-5 i Forst 2015, jak również analizy bezpieczeństwa we wszystkich badaniach przeprowadzono w populacji chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku. Co prawda w publikacjach Fonseca 2007 i Kothny 2013 nie podano definicji populacji chorych, w której przeprowadzono analizę bezpieczeństwa, jednak domyślnie przyjęto, że była to populacja wszystkich randomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (w badaniu Fonseca 2007 wszyscy chorzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku, a więc analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich randomizowanych chorych).
 - Pacjenci w badaniu LEAD-5 w porównaniu do badania Lukashevich 2014 byli starsi o ponad 2 lata, z dłuższym czasem trwania choroby również o ponad 2 lata, jednak wyjściowy poziom kontroli glikemii, tj. HbA1c i FPG, był porównywalny w obu badaniach, co pozwoliło na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera.
 - W przypadku monoterapii poszukiwano badań z udziałem chorych uprzednio nieleczonych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy, natomiast w badaniu Foley 2009 pacjenci na wizycie przesiewowej nie byli testowani pod kątem przeciwwskazań lub nietolerancji metforminy, co więcej – metformina mogła być stosowana doraźnie w przypadku nagłego wzrostu glukozy we krwi. Niemniej uznano, że przeciwwskazania/nietolerancja metforminy lub ich brak u pacjenta nie powinny mieć wpływu na wyniki leczenia wildagliptyną lub pochodną sulfonilomocznika, a tym bardziej na ich porównanie w takiej samej grupie pacjentów, w związku z czym zdecydowano włączyć to badanie do analizy.
 - Wszystkie opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się niską (6 badań) lub krytycznie niską (2 badania) jakością według skali AMSTAR 2, co spowodowane jest głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz nieuwzględnieniem ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu podczas omawiania wyników, jak również brakami w innych, niekrytycznych domenach, np. brak wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych czy brak opisu źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu.

Ocena jakości badań wtórnych

Wnioskodawca ocenił jakość badań wtórnych włączonych do analizy za pomocą skali AMSTAR2. Większość badań wtórnych oceniono jako badania o krytycznie niskiej (2 badania) lub niskiej jakości (4 badania), głównie z powodu nieprzedstawienia listy badań wykluczonych z przeglądu oraz nieuwzględnieniem ryzyka błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu, jak też brakami w innych domenach np. brakiem opisu źródeł finansowania czy brak wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych. Szczegóły oceny znajdują się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 4.1.1.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Głównym ograniczeniem w przypadku terapii trzylekowej jest brak badań bezpośrednio porównujących wildagliptynę z insuliną bazową w terapii trzylekowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, a wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego należy interpretować ostrożnie. Na podstawie zidentyfikowanych badań możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego jedynie z insuliną glargine. Mając na uwadze wcześniejsze rekomendacje AOTMiT wskazujące na przewagę insuliny glargine nad insuliną NPH (AOTM 2013) oraz porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec z insuliną detemir i glargine (AOTMiT 2016), jak również umieszczenie insuliny glargine, detemir i degludec w tej samej grupie limitowej (Obwieszczenie MZ) uznano, że przewaga wildagliptyny nad insuliną glargine będzie oznaczała również przewagę wildagliptyny nad insuliną NPH, detemir i degludec.
- Zgodnie z wytycznymi PTD 2022 w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulina w ustalonej dawce nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii wskazana jest intensyfikacja insulinoterapii, jednak

nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z insuliną oraz intensyfikację insulinoterapii. Mając na uwadze często występujące w praktyce klinicznej odsuwanie w czasie intensyfikacji insulinoterapii z obawy przed wystąpieniem hipoglikemii uznano, że badania z udziałem placebo będą wystarczające do pokazania korzyści z dołączenia wildagliptyny do insulinoterapii przed jej intensyfikacją i zdecydowano o włączeniu badań Fonseca 2007 i Kothny 2013, gdzie komparatorem dla WIL+INS±MET było PLA+INS±MET, tj. brak intensyfikacji insulinoterapii w ramieniu komparatora. W badaniu Fonseca 2007 w ogóle nie stosowano metforminy, a średnia dawka insuliny wynosiła 82 j./d, natomiast w badaniu Kothny 2013 61,5% pacjentów stosowało metforminę, a średnia dawka insuliny wynosiła 41 j./d. W obu badaniach możliwa była modyfikacja dawki insuliny w zależności od potrzeby, przy czym w badaniu Fonseca 2007 wprowadzono margines odchylenia od wyjściowej dawki insuliny nie większy niż 25%, natomiast w badaniu Kothny 2013 – 10%, chyba że względy bezpieczeństwa wymagały bardziej radykalnego dostosowania dawki insuliny. W badaniu Fonseca 2007 ok. 1/3 pacjentów stosowała insulinę glarginę, pozostali – różne połączenia insuliny NPH i zwykłej, dodatkowo niemal połowa pacjentów codziennie stosowała krótkodziałające insuliny aparsart lub lispro, podczas gdy w badaniu Kothny 2013 pacjenci stosowali długodziałające analogi, insuliny o pośrednim czasie działania lub gotowe mieszanki insulinowe. Średni czas trwania cukrzycy w badaniu Fonseca 2007 był dłuższy o niemal 2 lata w porównaniu do badania Kothny 2013, większy odsetek chorych w badaniu Fonseca 2007 był rasy kaukaskiej (o ok. 20%) z wyższym BMI (33 vs 29 kg/m²), ale lepiej wyrównaną glikemią (HbA_{1c} 8,4% vs 8,8%, FPG 9,0 vs 9,3 mmol/l). Wskazane powyżej różnice mogły być przyczyną obserwowanej w przypadku wielu punktów końcowych wysokiej heterogeniczności między badaniami, przez co często konieczne było zastosowanie modelu efektów losowych (I₂>50%) lub wyniki z obu badań analizowano osobno (I₂>75%).

- W ramach przeszukiwania literatury szarej na stronie internetowej firmy Novartis odnaleziono raporty z badań Foley 2009, Forst 2015, Lukashevich 2014, Fonseca 2007 i Kothny 2013, którymi uzupełniono opis metodyki i wyników dostępny w publikacjach pełnotekstowych, przy czym w pierwszej kolejności korzystano z danych przedstawionych w publikacji. Nie zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy danymi przedstawionymi w raportach i publikacjach, jedynie w publikacji Fonseca 2007 oraz raporcie z badania pojawiły się różnice, w związku z czym osobno opracowano dane z podanych źródeł.
- Wildagliptyna obecna jest na rynku od ponad 10 lat, w związku z czym odnaleziono bardzo wiele opracowań wtórnych. Z uwagi na znaczną ilość artykułów spełniających kryteria włączenia, a także na wielokrotnie powtarzające się wyniki tych samych badań pierwotnych w odnalezionych przeglądach systematycznych, zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy jedynie najbardziej aktualnych opracowań wtórnych, tj. opublikowanych po 2018 roku.
- Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej dla porównania wildagliptyny z pochodną sulfonylomocznika w monoterapii, wildagliptyny z insuliną w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika, wildagliptyny z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika oraz wildagliptyny w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z intensyfikacją insulinoterapii lub placebo.
- W publikacji Lukashevich 2014 wskazano, że ok. 73% populacji stanowią chorzy rasy azjatyckiej, przy czym w ramach rasy azjatyckiej uwzględniono głównie mieszkańców Indii, gdzie większość zaliczana jest do rasy kaukaskiej. W związku z tym, zdecydowano o włączeniu badania Lukashevich 2014 do przeglądu, pomimo że >50% populacji azjatyckiej w badaniu stanowiło kryterium wykluczenia z niniejszego przeglądu.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badania Fonseca 2007 i Kothny 2013 nie spełniają kryteriów włączenia w zakresie wybranego komparatora. Dla populacji osób leczonych insuliną w ustalonej dawce (z lub bez metforminy) wskazanym komparatorem jest intensyfikacja leczenia insuliną. Zgodnie z AKL, z uwagi na „często występujące w praktyce klinicznej odsuwanie w czasie intensyfikacji insulinoterapii z obawy przed wystąpieniem hipoglikemii uznano, że badania z udziałem placebo będą wystarczające do pokazania korzyści z dołączenia wildagliptyny do insulinoterapii przed jej intensyfikacją i zdecydowano o włączeniu badań Fonseca 2007 i Kothny 2013, gdzie komparatorem dla WIL+INS±MET było PLC+INS±MET, tj. brak intensyfikacji insulinoterapii w ramieniu komparatora”.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach stanowiących załącznik do niniejszego opracowania. Pogrubioną czcionką zaznaczono różnice istotne statystycznie.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

➤ WIL vs SUL (monoterapia)

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w monoterapii w populacji chorych z cukrzycą typu 2 przeprowadzono na podstawie badania Foley 2009 w horyzoncie 104 tyg, w którym randomizowano 1092 chorych, po 546 pacjentów w każdej grupie. Analizę skuteczności przeprowadzono w mniejszych populacjach chorych:

- ITT (ang. *intention to treat*) – zgodnie z zaplanowanym leczeniem – pacjenci randomizowani, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli ≥ 1 pomiar HbA1c, FPG, stężenia lipidów na czczo, masy ciała, stężenia proinsuliny na czczo, stężenia insuliny na czczo, stosunku proinsuliny do insuliny na czczo oraz HOMA-IR oprócz początkowego, co nie jest zgodne z powszechnie stosowaną definicją populacji ITT. Dodatkowo, ocena skuteczności w czasie stosowania leków doraźnych nie była brana pod uwagę.
- PP (*per protocol*) – pacjenci ITT (definicja powyżej) w jednej z poniższych kategorii:
 - ukończyli ≥ 96 tyg. leczenia bez leków doraźnych i znacznych odstępstw od protokołu i mieli ocenę HbA1c w ciągu 7 dni od podania ostatniej dawki leku;
 - ukończyli 24 tyg. leczenia bez leków doraźnych i znacznych odstępstw od protokołu oraz mieli ocenę HbA1c w ciągu 7 dni od podania ostatniej dawki leku, a następnie rozpoczęli stosowanie leków doraźnych z powodu braku skuteczności.
 - ukończyli 24 tyg. leczenia bez leków doraźnych i znacznych odstępstw od protokołu oraz mieli ocenę HbA1c w ciągu 7 dni od podania ostatniej dawki leku, a następnie przerwali leczenie z powodu braku skuteczności.

Jak wskazano w ograniczeniach badań, należy mieć na uwadze, że w tym badaniu pacjenci nie byli badani pod kątem przeciwwskazań lub nietolerancji metforminy, a metformina mogła być stosowana doraźnie w przypadku nagłego wzrostu glukozy we krwi.

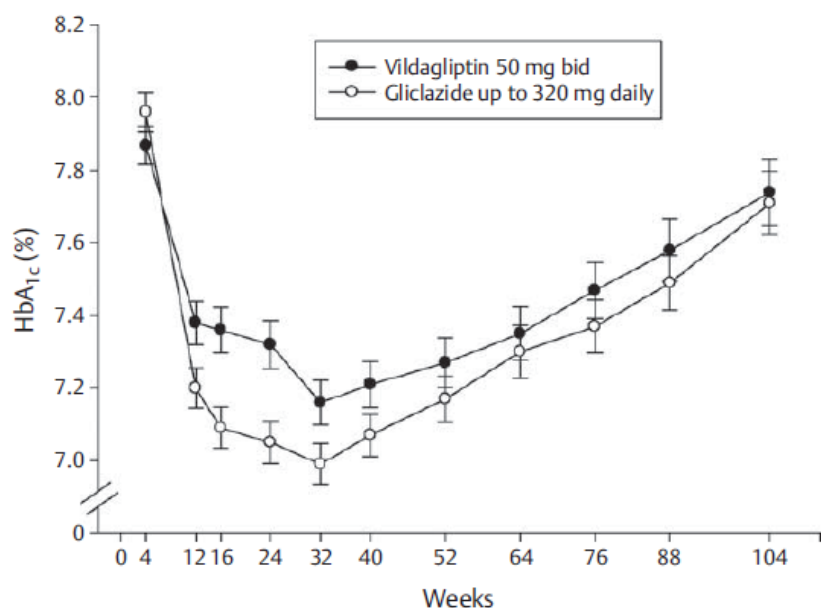
Zmiana poziomu HbA1c (pierwszorzędowy punkt końcowy)

W zakresie zmiany poziomu HbA1c od wartości wyjściowych do końca badania w populacji PP nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SUL pod względem stopnia redukcji, natomiast w populacji ITT wykazano istotnie statystycznie niższą redukcję HbA1c w grupie WIL w porównaniu do grupy SUL (MD=0,19% [95% CI: 0,02; 0,36]). W obu populacjach górna granica przedziału ufności była wyższa niż predefiniowany próg 0,3% - nie potwierdzono hipotezy *non-inferiority*. Wyjściowe wartości HbA1c były wyższe w grupie SUL (8,70% w populacji PP i 8,69% w populacji ITT) w porównaniu do grupy WIL (8,53% w populacji PP i 8,60% w populacji ITT), co wg wnioskodawcy może tłumaczyć większą redukcję HbA1c w grupie SUL w porównaniu do grupy WIL - zależność wskazującą na większą redukcję HbA1c u chorych z wyższym wyjściowym poziomem HbA1c potwierdzono w badaniu.

Wartości wyników dla tych punktów końcowych podsumowano w tabelach i rysunku poniżej.

Tabela 12. WIL vs SUL: Średnia zmiana HbA1c (%) od wartości wyjściowych (Foley 2009, okres obserwacji: 104 tyg.)

Punkt końcowy	Populacja	L. pacj. WIL / SUL	WIL średnia (SD)	SUL średnia (SD)	MD [95% CI]
zmiana HbA1c (%)	PP	409/409	-0,47 (1,62)	-0,61 (1,62)	0,13 [-0,06; 0,33]
	ITT	530/533	-0,51 (1,61)	-0,71 (1,62)	0,19 [0,02; 0,36]



Rysunek 3. Zmiana HbA1c od wartości wyjściowych do 104 tyg. (średnia ± SE) w grupie WIL oraz SUL w badaniu Foley 2009 – populacja PP.

Odpowiedź na leczenie (zdefiniowaną jako osiągnięcie poziomu HbA1c <7% lub redukcja HbA1c o $\geq 0,5\%$ po 104 tyg. leczenia) osiągnął istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie WIL w porównaniu do grupy SUL w obu analizowanych populacjach, tj. PP (OR=0,71 [95% CI: 0,54; 0,94], RD=-0,08 [-0,15; -0,02]), oraz ITT (OR=0,71 [0,56; 0,91], RD=-0,08 [-0,14; -0,02]).

Odsetek chorych z wyjściowym HbA1c $\geq 7\%$, którzy osiągnęli HbA1c <7% po 104 tyg. leczenia w grupie WIL w porównaniu do grupy SUL był istotnie statystycznie niższy w obu populacjach – PP oraz ITT (odpowiednio: OR=0,72 [0,52; 0,99], RD=-0,06 [-0,12; -0,00], oraz OR=0,72 [0,54; 0,95], RD=-0,06 [-0,12; -0,01]). Natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych z wyjściowym HbA1c 7-8%, którzy osiągnęli poziom HbA1c <7%, a także nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych z wyjściowym HbA1c >6,5%, którzy osiągnęli HbA1c $\leq 6,5\%$.

Istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie WIL w porównaniu do grupy SUL po 104 tyg. leczenia osiągnął redukcję HbA1c:

- o $\geq 1\%$ w całej populacji ITT (OR=0,78 [0,61; 0,998], RD=-0,06 [-0,12; -0,001]), w populacji PP z wyjściowym HbA1c >9% (OR=0,60 [0,36; 0,99], RD=-0,12 [-0,25; -0,00]) oraz w populacji ITT z wyjściowym HbA1c >9% (OR=0,63 [0,41; 0,97], RD=-0,11 [-0,22; -0,01]),
- o $\geq 0,7\%$ leczenia w populacji ITT (OR=0,76 [0,60; 0,97], RD=-0,07 [-0,13; -0,01]),
- o $\geq 0,5\%$ w populacji PP (OR=0,74 [0,56; 0,98], RD=-0,07 [-0,14; -0,01]) oraz ITT (OR=0,71 [0,56; 0,91], RD=-0,08 [-0,14; -0,02]).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SUL w odsetku chorych, którzy osiągnęli redukcję HbA1c o $\geq 1\%$ oraz o $\geq 0,7\%$ w populacji PP.

Tabela 13. Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie, HbA1c <7%, $\leq 6,5\%$, redukcja HbA1c (Foley 2009, okres obserwacji: 104 tyg.)

Punkt końcowy	Populacja	WIL n/N (%)	SUL n/N (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]
Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie	PP	210/409 (51,3)	244/409(59,7)	0,71 [0,54; 0,94]	-0,08 [-0,15; -0,02]
	ITT	284/530 (53,6)	330/533 (61,9)	0,71 [0,56; 0,91]	-0,08 [-0,14; -0,02]
Odsetek chorych z HbA1c <7%	$\geq 7\%$, PP	88/405 (21,7)	113/405 (27,9)	0,72 [0,52; 0,99]	-0,06 [-0,12; -0,00]
	7-8%, PP	44/150 (29,3)	46/128 (35,9)	0,74 [0,45; 1,22]	-0,07 [-0,18; 0,04]
	$\geq 7\%$, ITT	120/523 (22,9)	153/522 (29,3)	0,72 [0,54; 0,95]	-0,06 [-0,12; -0,01]
	7-8%, ITT	58/183 (31,7)	62/166 (37,3)	0,78 [0,50; 1,21]	-0,06 [-0,16; 0,04]
Odsetek chorych z wyjściowym HbA1c >6,5%, którzy osiągnęli HbA1c $\leq 6,5\%$	PP	58/409 (14,2)	62/407 (15,2)	0,92 [0,62; 1,35]	-0,01 [-0,06; 0,04]
	ITT	76/529 (14,4)	91/530 (17,2)	0,81 [0,58; 1,13]	-0,03 [-0,07; 0,02]
Redukcja HbA1c o $\geq 1\%$	PP	148/409 (36,2)	170/409 (41,6)	0,80 [0,60; 1,06]	-0,05 [-0,12; 0,01]
	ITT	195/530 (36,8)	228/533 (42,8)	0,78 [0,61; 0,998]	-0,06 [-0,12; -0,001]
	PP, HbA1c >9%	59/115 (51,3)	88/138 (63,8)	0,60 [0,36; 0,99]	-0,12 [-0,25; -0,00]
	ITT, HbA1c >9%	86/161 (53,4)	117/181 (64,6)	0,63 [0,41; 0,97]	-0,11 [-0,22; -0,01]
Redukcja HbA1c o $\geq 0,7\%$	PP	181/409 (44,3)	204/409 (49,9)	0,80 [0,61; 1,05]	-0,06 [-0,12; 0,01]

	ITT	241/530 (45,5)	279/533 (52,3)	0,76 [0,60; 0,97]	-0,07 [-0,13; -0,01]
Redukcja HbA1c o $\geq 0,5\%$	PP	210/409 (51,3)	240/409 (58,7)	0,74 [0,56; 0,98]	-0,07 [-0,14; -0,01]
	ITT	280/530 (52,8)	326/533 (61,2)	0,71 [0,56; 0,91]	-0,08 [-0,14; -0,02]

Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdz. 5.1.1. AKL wnioskodawcy.

Drugorzędowe punkty końcowe

Wśród pozostałych punktów końcowych w subpopulacji PP po 104 tyg. obserwacji istotne różnice zaobserwowano w zakresie:

- redukcji FPG od wartości wyjściowych która była istotnie mniejsza w grupie WIL w porównaniu do grupy SUL, gdzie MD=0,53 mmol/l [0,13; 0,93] (dla populacji ITT MD=0,65 [0,29; 1,01]);
- wzrostu masy ciała który był istotnie mniejszy w grupie WIL w porównaniu do grupy SUL (MD=-0,85 [-1,50; -0,20]);
- stężenia proinsuliny na czczo od wartości wyjściowych gdzie w grupie WIL obserwowano redukcję natomiast w grupie SUL – wzrost, co dało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść SUL (MD=-8,65 [-12,17; -5,13]), natomiast redukcja stosunku proinsulina/insulina była istotnie statystycznie większa w grupie WIL w porównaniu do grupy SUL (MD=-0,06 [-0,12; -0,004]), co świadczy o lepszym funkcjonowaniu komórek beta w grupie WIL w porównaniu do grupy SUL;
- wzrost stężenia insuliny na czczo od wartości wyjściowych w grupie WIL był istotnie statystycznie mniejszy w porównaniu do grupy SUL (MD=-11,94 [-21,18; -2,70]), co świadczy o bardziej korzystnym wpływie SUL na insulinoporność. Jednakże jednocześnie, w grupie WIL obserwowano istotnie statystycznie mniejszy wzrost wskaźnika HOMA-IR w porównaniu do grupy SUL (wg autorów raportu z badania – MD=-0,69 [-1,17; -0,22]; bez istotności w analizie Revman wnioskodawcy), wskazując na bardziej korzystny wpływ WIL w porównaniu do SUL na insulinoporność.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SUL oraz INS+SUL pod względem większości parametrów zmiany poziomu lipidów, tj. poziomów trójglicerydów, cholesterolu (całkowity, LDL, HDL, nie-HDL, VLDL), wolnych kwasów tłuszczowych, apolipoproteiny B. Jedynie w przypadku poziomu apolipoproteiny A w grupie WIL obserwowano wzrost, natomiast w grupie SU redukcję poziomu, co dało istotne statystycznie różnice na korzyść WIL (MD=4,26 [2,25; 6,27]).

Wartości wyników dla tych punktów końcowych podsumowano w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w rozdz. 5.1.1.8. – 5.1.4. AKL wnioskodawcy.

Tabela 14. WIL vs SUL: drugorzędowe punkty końcowe (Foley 2009, okres obserwacji: 104 tyg. – populacja PP)

Punkt końcowy		L. pacj. WIL / SUL	WIL średnia (SD)	SUL średnia (SD)	MD [95% CI]
Średnia zmiana FPG (mmol/l) od wartości wyjściowych		409/409	-0,19 (3,44)	-0,72 (3,24)	0,53 [0,13; 0,93]
Zmiana masy ciała (kg) od wartości początkowych		409/409	0,75 (4,85)	1,60 (4,65)	-0,85 [-1,42; -0,27]
Zmiana poziomu lipidów od wartości wyjściowych	trójglicerydy, mmol/l	408/405	7,58 (57,37)	4,47 (56,15)	3,12 [-3,81; 10,05]
	cholesterol całkowity, mmol/l	408/405	-0,79 (17,98)	-1,84 (17,71)	1,05 [-1,12; 3,22]
	cholesterol LDL, mmol/l	374/374	-2,17 (26,49)	-1,53 (26,11)	-0,63 [-3,95; 2,69]
	cholesterol HDL, mmol/l	396/390	5,67 (19,70)	3,59 (19,35)	2,07 [-0,35; 4,50]
	cholesterol nie-HDL, mmol/l	395/390	-2,22 (22,86)	-2,49 (22,12)	0,27 [-2,52; 3,05]
	cholesterol VLDL, mmol/l	386/385	4,76 (46,76)	5,83 (46,11)	-1,07 [-6,89; 4,75]
	wolne kwasy tłuszczowe, mmol/l	300/294	23,96 (92,32)	25,96 (93,11)	-1,99 [-11,4; 7,37]
	apolipoproteina A, mg/dl	381/387	3,74 (14,25)	-0,52 (14,16)	4,27 [2,48; 6,06]
Parametry oceniające funkcjonowanie komórek beta	Stężenie proinsuliny na czczo, pmol/l	291/299	-2,63 (22,01)	+6,02 (21,61)	-8,65 [-11,7; -5,61]
	Stosunek proinsulina/insulina na czczo	268/275	-0,10 (0,33)	-0,04 (0,33)	-0,06 [-0,10; -0,02]
Parametry oceniające insulinoporność	Stężenie insuliny na czczo, pmol/l	344/352	3,87 (61,76)	15,81 (62,66)	-11,9 [-17,6; -6,30]
	Wskaźnik HOMA-IR	340/351	0,01 (5,16)	0,71 (5,25)	-0,69 [-1,17; -0,22]

HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości; nie-HDL – lipoproteiny z wyjątkiem lipoprotein o wysokiej gęstości; SUL – pochodna sulfonilomocznika; VLDL-C – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości; WIL – wildagliptyna.

➤ **WIL+SUL vs INS+SUL**

W badaniu Forst 2015 porównano stosowanie wildagliptyny w dawce 50 mg/1xd oraz insuliny NPH w dawce 0,3-0,4 mg/k mc. (możliwość zwiększania dawki), jako terapii dodanych do glimepirydu w dawce 4 mg/d lub maksymalnej tolerowanej. Okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie.

Pierwszorzędowe punkty końcowe

Pierwszorzędowym punktem był złożony punkt końcowy zdefiniowany jako odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała $\geq 3\%$ po 24 tyg. leczenia.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SUL oraz INS+SUL w częstości występowania pierwszorzędowego, złożonego punktu końcowego. Podobnie, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych z HbA1c <7% bez potwierdzonej hipoglikemii, jak również w odsetku chorych z HbA1c <7%.

W grupie WIL+SUL istotnie częściej obserwowano brak potwierdzonej hipoglikemii (OR=2,65 [1,19; 5,90], RD=0,16 [0,03; 0,28], NNT=7 [4; 31]) oraz brak wzrostu masy ciała $\geq 3\%$ (OR=2,39 [1,0005; 5,71], RD=0,12 [0,003; 0,23], NNT=9 [5; 287]) w porównaniu do grupy INS+SUL.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. WIL+SUL vs INS+SUL: Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała $\geq 3\%$ po 24 tyg. leczenia (Forst 2015).

Punkt końcowy	WIL+SUL N=82 n (%)	INS+SUL N=79 n (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
Złożony punkt 1	29 (35,4)	27 (34,2)	1,05 [0,55; 2,02]	0,01 [-0,14; 0,16]	-
Złożony punkt 2	31 (37,8)	32 (40,5)	0,89 [0,47; 1,68]	-0,03 [-0,18; 0,12]	-
HbA1c <7%	40 (48,8)	48 (60,8)	0,62 [0,33; 1,15]	-0,12 [-0,27; 0,03]	-
Brak HE	71 (86,6)	56 (70,9)	2,65 [1,19; 5,90]	0,16 [0,03; 0,28]	7 [4; 31]
Brak wzrostu masy ciała $\geq 3\%$	73 (89,0)	61 (77,2)	2,39 [1,0005; 5,71]	0,12 [0,003; 0,23]	9 [5; 287]

Złożony punkt 1 - odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała $\geq 3\%$;
Złożony punkt 2 - odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% bez potwierdzonej hipoglikemii.

Drugorzędowe punkty końcowe

Wśród pozostałych punktów końcowych istotne różnice zaobserwowano w zakresie:

- Zmiany HbA1c, gdzie w grupie WIL+SUL obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję HbA1c w porównaniu do grupy INS+SU (MD=0,32 [0,06; 0,58]),
- w kwestionariuszu TSQM-9 w domenie wygody stosowania gdzie zadowolenie pacjentów było większe w grupie WIL+SUL w porównaniu do terapii alternatywnej (MD=15,20 [8,16; 22,24]).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SUL oraz INS+SUL pod względem:

- średniej zmiany masy ciała w kg od wartości wyjściowych,
- w kwestionariuszu TSQM-9 w zakresie zadowolenia ze skuteczności leczenia oraz ogólnego zadowolenia.

Tabela 16. WIL+SUL vs INS+SUL: drugorzędowe punkty końcowe (Forst 2015, okres obserwacji: 24 tyg.)

Punkt końcowy	L. pacj. WIL+SUL / INS+SUL	WIL+SUL średnia (SD)	INS+SUL średnia (SD)	MD [95% CI]
Zmiana HbA1c od wartości wyjściowych [%]	80/77	-0,48 (0,89)	-0,80 (0,78)	0,32 [0,06; 0,58]
Zmiana masy ciała od wartości wyjściowych [kg]	81/79	-0,09 (3,60)	+0,10 (4,32)	-0,19 [-1,42; 1,04]
Zmiana wyniku kwestionariusza TSQM-9 od wartości wyjściowych	Wygoda stosowania	61/70	9,6 (19,1)	15,20 [8,16; 22,24]
	Skuteczność leczenia	61/70	7,1 (33,2)	-0,20 [-11,15; 10,75]
	Ogólne zadowolenie	61/69	7,7 (21,6)	2,90 [-4,12; 9,92]

Kwestionariusz TSQM-9 (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) – służy do oceny zadowolenia z leczenia, składa się z 9 pytań, po 3 pytania dla każdej z trzech domen: zadowolenie ze skuteczności leczenia, wygoda stosowania, ogólne zadowolenie. Wyniki kwestionariusza TSQM-9 mieszczą się w zakresie od 0 do 100 – wyższy wynik oznacza większe zadowolenie.

➤ **WIL+MET+SUL vs INS+MET+SUL**

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę z insuliną bazową u chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika. W celu porównania analizowanych terapii w AKL wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez wspólny komparator (placebo). Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o 2 badania RCT - Lukashovich 2014 (WIL+MET+SUL vs PLA+MET+SUL) i LEAD-5 (INS+MET+SUL vs PLA+MET+SUL).

Insuliną stosowaną w badaniu LEAD-5 była insulina glargine Na podstawie wydanych wcześniej przez AOTMiT rekomendacji wnioskodawca uznał, że „przewaga wildagliptyny nad insuliną glargine oznacza również przewagę nad insuliną NPH, insuliną detemir i insuliną degludec.”

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

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SUL oraz INS+MET+SUL w redukcji HbA1c oraz odsetku chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% i HbA1c ≤6,5%.
- istotnie statystycznie mniejszą redukcją FPG w grupie WIL+MET+SUL niż w grupie INS+MET+SUL.
- stosowanie WIL+MET+SUL powodowało mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do INS+MET+SUL, jednak dostępne dane nie pozwoliły na ocenę poziomu istotności statystycznej.

Szczegółowe wyniki porównania pośredniego przedstawiono poniżej.

Tabela 17. Skuteczność kliniczna WIL+MET+SUL vs INS+MET+SUL, na podstawie porównania pośredniego wnioskodawcy (badania Lukashovich 2014, LEAD-5)

Punkt końcowy	WIL+MET+SUL vs PLA+MET+SUL MD (95%CI)	INS+MET+SUL vs PLA+MET+SUL MD (95%CI)	Wynik porównania pośredniego WIL+MET+SUL vs INS+MET+SUL MD (95%CI)
HbA1c, średnia zmiana od wartości początkowych [%]	-0,76 (-1,01; -0,51)	-0,85 (-1,13; -0,57)	0,09 (-0,29; 0,47)
FPG, średnia zmiana od wartości początkowych [mmol/l]	-1,13 (-1,70; -0,56)	-2,32 (-2,96; -1,68)	1,19 (0,33; 2,05)
Zmiana masy ciała od wartości początkowych [kg]	0,60 (bd)	2,02 (bd)	1,42 (bd)

Tabela 18. Różnice w odsetkach chorych którzy osiągnęli HbA1c <7% i HbA1c ≤6,5% na podstawie porównania pośredniego wnioskodawcy (badania Lukashovich 2014, LEAD-5)

Punkt końcowy	WIL+MET+SUL vs PLA+MET+SUL OR (95%CI) RD (95%CI)	INS+MET+SUL vs PLA+MET+SUL OR (95%CI) RD (95%CI)	Wynik porównania pośredniego WIL+MET+SUL vs INS+MET+SUL OR (95%CI) RD (95%CI)
HbA1c <7%	6,62 (3,10; 14,15) 0,23 (0,15; 0,31)	4,49 (2,55; 7,90) 0,30 (0,21; 0,39)	1,47 (0,57; 3,80) -0,07 (-0,19; 0,05)
HbA1c ≤6,5%	11,97 (2,75; 52,15) 0,12 (0,06; 0,18)	2,64 (1,35; 5,16) 0,13 (0,05; 0,21)	4,53 (0,9; 22,84) -0,01 (-0,11; 0,09)

➤ **WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET**

Jako komparator dla stosowania WIL+INS(±MET) wnioskodawca wskazał intensyfikację leczenia insuliną (±MET), jednak wnioskodawca nie odnalazł badań RCT bezpośrednio porównujących WIL w połączeniu z INS oraz intensyfikację insulinoterapii. Zgodnie z AKL, z uwagi na „często występujące w praktyce klinicznej odsuwanie w czasie intensyfikacji insulinoterapii z obawy przed wystąpieniem hipoglikemii uznano, że badania z udziałem placebo będą wystarczające do pokazania korzyści z dołączenia wildagliptyny do insulinoterapii przed jej intensyfikacją i zdecydowano o włączeniu badań Fonseca 2007 i Kothny 2013, gdzie komparatorem dla WIL+INS±MET było PLA+INS±MET, tj. brak intensyfikacji insulinoterapii w ramieniu komparatora”.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenie, poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy skuteczności. Dodanie wildagliptyny do terapii INS±MET okazało się IS bardziej skuteczne niż terapia PLA+INS±MET w zakresie:

- średniej zmiany stężenia HbA1c od wartości początkowych,
- odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie,
- odsetka chorych, którzy uzyskali HbA1c (z wyjściowym HbA1c ≥7%) oraz z wyjściowym HbA1c pomiędzy 7 a 8%)

- odsetka chorych którzy uzyskali HbA1c $\leq 6,5\%$,
- redukcji HbA1c o 0,7% (Fonseca 2007: WIL+INS vs PLA+INS),
- redukcji stężenia cholesterolu całkowitego, LDL i nie-HDL (Fonseca 2007: WIL+INS vs PLA+INS)

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

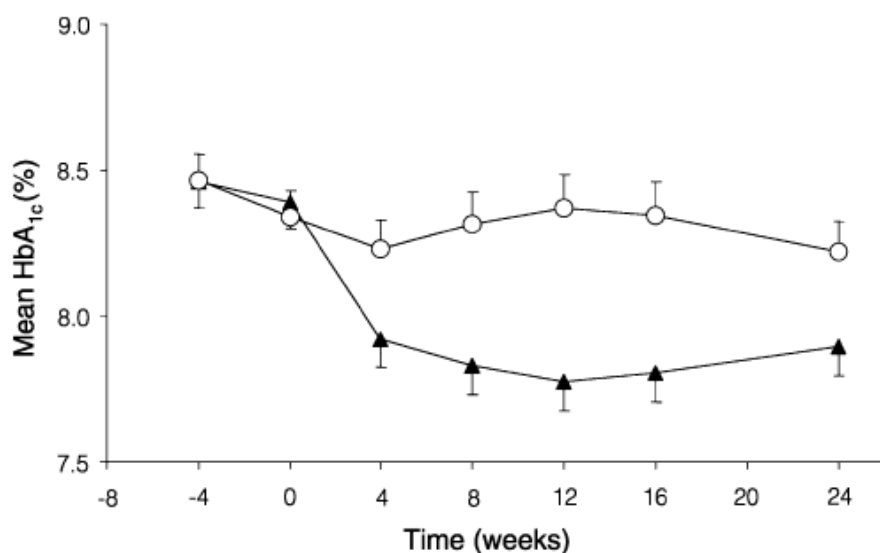
Według autorów badań nie odnotowano różnic w zakresie średniej zmiany stężenia glukozy na czczo, zmiany masy ciała czy zmiany średniej dobowej dawki insuliny, jednak wnioskodawca wskazuje na istotne różnice wg własnych obliczeń (odpowiednio rozdz. 5.4.1.6., 5.4.2. i 5.4.4. AKL wnioskodawcy). W zakresie pozostałych punktów nie wskazano na IS różnice między porównywanymi terapiami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 5.4. AKL wnioskodawcy. W tabelach i rysunkach poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki.

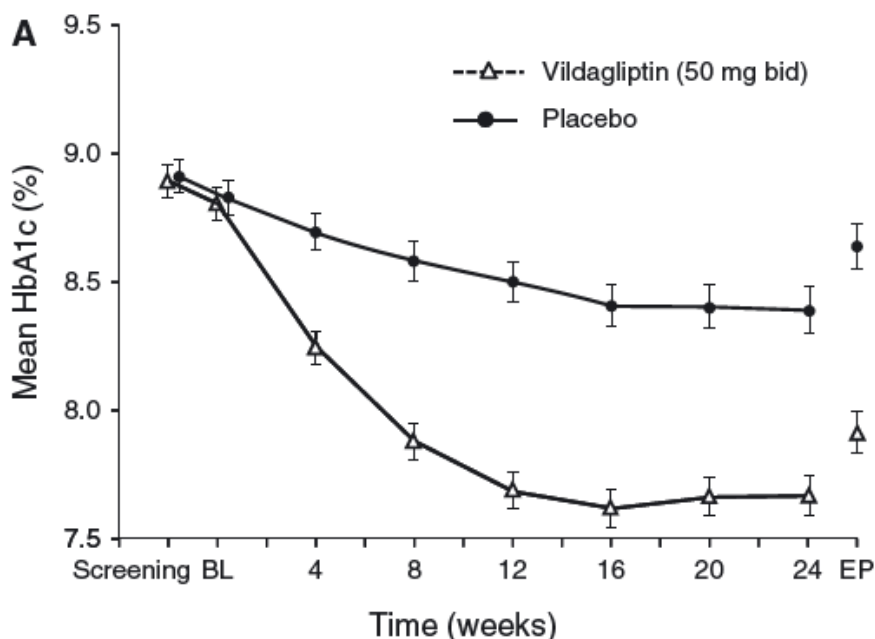
Tabela 19. Zmiana poziomu HbA1c oraz FPG od wartości początkowych (populacja ITT, okres obserwacji: 24 tyg.)

Punkt końcowy	Badanie	WIL+INS±MET średnia (SD)	PLA+INS±MET średnia (SD)	MD (95% CI)
Zmiana HbA1c od wartości początkowych [%]	Kothny 2013	-0,77 (1,19)	-0,05 (1,17)	-0,72 (-0,92; -0,52)
	Fonseca 2007	-0,5 (0,1)	-0,2 (0,1)	-0,3 (-0,32; -0,28)*
Zmiana FPG od wartości wyjściowych [mmol/l]	Kothny 2013	-0,77 (3,58)	-0,18 (3,67)	-0,59 (-1,18; 0,00)
	Fonseca 2007	-0,8 (0,3)	-0,2 (0,4)	-0,2±0,4, p=0,622** -0,60 (-0,69; -0,51)*

*obliczenia wnioskodawcy (Revman), **dane z publikacji



Rysunek 4. Analiza skuteczności WIL+INS vs PLA+INS. Zmiana HbA1c w ciągu 24 tyg. Leczenia (Fonseca 2007).



Rysunek 5. Analiza skuteczności WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET. Zmiana HbA1c w ciągu 24 tygodni leczenia (Kothny 2013).

Tabela 20. Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie, HbA1c <7%, ≤6,5% (populacja ITT, okres obserwacji: 24 tygodni).

Punkt końcowy	Badanie	WIL+INS±MET n/N (%)	PLA+INS±MET n/N (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie	Kothny 2013	49/221 (22,2)	12/215 (5,6)	4,82 (2,48; 9,35)	0,17 (0,10; 0,23)	7 (5; 10)
Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% (Wyjściowe HbA1c ≥7%)	Fonseca 2007	20/121 (16,5)	13/130 (10,0)	1,78 (0,84; 3,76)	0,07 (-0,02; 0,15)	-
	Kothny 2013	49/221 (22,2)	11/214 (5,1)	5,26 (2,65; 10,43)	0,17 (0,11; 0,23)	6 (5; 10)
	Metaanaliza	69/342 (20,2)	24/344 (7,0)	osobna analiza badań (I ² =77%)	0,12 (0,02; 0,22)*	8 (6; 13)
Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% (Wyjściowe HbA1c 7-8%)	Kothny 2013	16/55 (29,1)	5/52 (9,6)	3,86 (1,30; 11,47)	0,19 (0,05; 0,34)	6 (3; 20)
Odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c ≤6,5%	Kothny 2013	17/221 (7,7)	5/215 (2,3)	3,50 (1,27; 9,66)	0,05 (0,01; 0,09)	19 (11; 76)

*model efektów losowych

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

➤ WIL vs SUL (monoterapia)

Analizę bezpieczeństwa w badaniu Foley 2009 przeprowadzono w populacji wszystkich randomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, tj. 545 chorych w grupie WIL oraz 545 chorych w grupie SUL. Okres obserwacji wynosił 104 tygodni. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, powodujących dostosowanie dawki lub zakłócenia w podawaniu leku oraz zgonów.

W grupie WIL w porównaniu do grupy SUL istotnie statystycznie rzadziej występowały astenia (OR=0,40 [95% CI: 0,20; 0,79], RD=-0,03 [-0,05; -0,01]) oraz hipoglikemia 1. stopnia (OR=0,28 [0,09; 0,86], RD=-0,02 [-0,03; -0,003]), nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania: ≥2 epizodów hipoglikemii u 1 pacjenta, zapalenia nosogardła, grypy, bólu głowy i biegunki.

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane dla porównania WIL vs SUL (Foley 2009).

Punkt końcowy	WIL, N=545 n (%)	SUL, N=545 n (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]
AEs łącznie	379 (69,5)	398 (73,0)	0,84 [0,65; 1,10]	-0,03 [-0,09; 0,02]
Poważne AEs	80 (14,7)	66 (12,1)	1,25 [0,88; 1,77]	0,03 [-0,01; 0,07]
AEs prowadzące do przerwania	38 (7,0)	45 (8,3)	0,83 [0,53; 1,30]	-0,01 [-0,04; 0,02]

Punkt końcowy	WIL, N=545 n (%)	SUL, N=545 n (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]
leczenia				
AEs pow. zmiany dawki lub podawania leku	37 (6,8)	38 (7,0)	0,97 [0,61; 1,55]	-0,002 [-0,03; 0,03]
Zgony	6 (1,1)	9 (1,7)	0,66 [0,23; 1,88]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Hipoglikemia (HE- epizod hipoglikemii)				
1. stopnia	4 (0,7)	14 (1,7)	0,28 [0,09; 0,86]	-0,02 [-0,03; -0,003]
≥2 HE	0 (0,0)	2 (0,4)	0,20 [0,01; 4,16]	-0,004 [-0,01; 0,003]
Poszczególne zdarzenia niepożądane				
Zapalenie nosogardła	48 (8,8)	41 (7,5)	1,19 [0,77; 1,83]	0,01 [-0,02; 0,05]
Grypa	46 (8,4)	43 (7,9)	1,08 [0,70; 1,66]	0,01 [-0,03; 0,04]
Ból głowy	42 (7,7)	38 (7,0)	1,11 [0,71; 1,76]	0,01 [-0,02; 0,04]
Biegunka	32 (5,9)	30 (5,5)	1,07 [0,64; 1,79]	0,00 [-0,02; 0,03]
Astenia	12 (2,2)	29 (5,3)	0,40 [0,20; 0,79]	-0,03 [-0,05; -0,01]

Szczegółowe informacje o AEs w podziale na kategorie wg MedDRA występujących z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup znajdują się w rozdz. 6.1.4. AKL wnioskodawcy.

➤ WIL + SUL vs INS + SUL

Analizę bezpieczeństwa w badaniu Forst 2015 przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, tj. 82 chorych w grupie WIL+SUL oraz 79 chorych w grupie INS+SUL. Okres obserwacji wynosił 24 tyg. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zgonów.

Wystąpienie ≥ 1 potwierdzonego epizodu hipoglikemii raportowano u istotnie mniejszego odsetka pacjentów leczonych WIL+SUL niż w grupie INS+SUL (OR=0,38 [0,17; 0,84], RD=-0,16 [-0,28; -0,03], NNT=7 [4; 31]). Szczegółowe dane nt. rocznej częstości występowania hipoglikemii przedstawiono w rozdz. 6.2.2. AKL wnioskodawcy.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SUL oraz INS+SUL w częstości występowania poszczególnych AEs.

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane dla porównania WIL+SUL vs INS+SUL (Forst 2015).

Punkt końcowy	WIL+SUL, N=82 n (%)	INS+SUL, N=79 n (%)	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
AEs łącznie	48 (58,5)	49 (62,0)	0,86 [0,46; 1,63]	-0,03 [-0,19; 0,12]	-
Poważne AEs	11 (13,4)	6 (7,6)	1,88 [0,66; 5,37]	0,06 [-0,04; 0,15]	-
AEs prowadzące do przerwania leczenia	4 (4,8)	1 (1,3)	4,00 [0,44; 36,60]	0,04 [-0,02; 0,09]	-
Zgony	0 (0,0)	1 (1,3)	0,32 [0,01; 7,90]	-0,01 [-0,05; 0,02]	-
Hipoglikemia (HE- epizod hipoglikemii)					
≥1 potwierdzony HE	11 (13,4)	23 (29,1)	0,38 [0,17; 0,84]	-0,16 [-0,28; -0,03]	7 [4; 31]
Poszczególne zdarzenia niepożądane					
Hiperglikemia	10 (12,2)	8 (10,1)	1,23 [0,46; 3,30]	0,02 [-0,08; 0,12]	-
Zapalenie nosogardła	10 (12,2)	8 (10,1)	1,23 [0,46; 3,30]	0,02 [-0,08; 0,12]	-
Nadciśnienie	5 (6,1)	0 (0,0)	11,28 [0,61; 207,53]	0,06 [0,005; 0,12]	16 [8; 210]
Drżenie	2 (2,4)	5 (6,3)	0,37 [0,07; 1,97]	-0,04 [-0,10; 0,02]	-
Zapalenie oskrzeli	2 (2,4)	4 (5,1)	0,47 [0,08; 2,63]	-0,03 [-0,08; 0,03]	-
Nudności	1 (1,2)	4 (5,1)	0,23 [0,03; 2,12]	-0,04 [-0,09; 0,02]	-

Wnioskodawca opisuje, że wykazano trend w kierunku większej częstości występowania nadciśnienia, a także zaburzeń naczyniowych w grupie WIL+SUL w porównaniu do grupy INS+SUL, jednak wyniki OR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Szczegółowe informacje o AEs w podziale na kategorie wg MedDRA znajdują się w rozdz. 6.2.4. AKL wnioskodawcy.

➤ WIL+MET+SUL vs INS+MET+SUL

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących WIL+MET+SUL z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (INS+MET+SUL) u chorych, u których zastosowanie metforminy i pochodne sulfonilomocznika okazało się nieskuteczne. Z tego powodu wnioskodawca dokonał porównania pośredniego

metodą Buchera, przez wspólny komparator (metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i placebo), wykorzystując badania:

- Lukaszewich 2014, badające skuteczność i bezpieczeństwo WIL+MET+SUL vs PLA+MET+SUL,
- LEAD-5, badające skuteczność i bezpieczeństwo INS+MET+SUL vs PLA+MET+SUL.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, iż u pacjentów leczonych terapią z wildagliptyną IS częściej niż u pacjentów leczonych terapią z insuliną występowały zawroty głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych nie wystąpiły IS różnice. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Szczegółowe informacje o AEs w podziale na kategorie wg MedDRA znajdują się w rozdz. 6.3.4. AKL wnioskodawcy.

Tabela 23. Bezpieczeństwo WIL+MET+SUL vs INS+MET+SUL, na podstawie porównania pośredniego wnioskodawcy (badania Lukaszewich 2014, LEAD-5)

Punkt końcowy	WIL+MET+SUL vs PLA+MET+SUL OR (95%CI) RD (95%CI)	INS+MET+SUL vs PLA+MET+SUL OR (95%CI) RD (95%CI)	Wynik porównania pośredniego WIL+MET+SUL vs INS+MET+SUL	
			OR (95%CI)	RD (95%CI)
Zdarzenia niepożądane				
Zdarzenia niepożądane łącznie	1,12 (0,72; 1,74) 0,03 (-0,08; 0,14)	0,94 (0,60; 1,48) -0,01 (-0,13; 0,10)	1,19 (0,63; 2,24)	0,04 (-0,12; 0,20)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwy leczenia	0,51 (0,05; 5,64) -0,01 (-0,03; 0,02)	2,49 (0,29; 21,56) 0,01 (-0,01; 0,04)	0,20 (0,01; 5,01)	-0,02 (-0,06; 0,02)
Poważne zdarzenia niepożądane	1,54 (0,25; 9,34) 0,01 (-0,02; 0,03)	0,98 (0,41; 2,37) -0,001 (-0,06; 0,06)	1,57 (0,21; 11,75)	0,01 (-0,05; 0,08)
Hipoglikemia				
Hipoglikemia łagodna	2,81 (0,73; 10,79) 0,03 (-0,01; 0,07)	2,03 (1,15; 3,58) 0,12 (0,03; 0,21)	1,38 (0,32; 5,97)	-0,09 (-0,19; 0,01)
Hipoglikemia ciężka	3,08 (0,12; 76,10) 0,01 (-0,01; 0,02)	Nie oszacowano 0,00 (-0,01; 0,01)	Nie oszacowano	0,01 (-0,01; 0,03)
Poszczególne zdarzenia niepożądane				
Zawroty głowy	3,94 (1,08; 14,41) 0,05 (0,01; 0,10)	0,24 (0,02; 2,70) -0,01 (-0,04; 0,01)	16,42 (1,02; 262,97)	0,06 (0,01; 0,11)
Zapalenie dróg moczowych	0,77 (0,33; 1,81) -0,02 (-0,07; 0,04)	0,73 (0,12; 4,45) -0,005 (-0,03; 0,02)	1,05 (0,14; 7,77)	-0,02 (-0,08; 0,05)
Ból głowy	1,38 (0,47; 4,07) 0,01 (-0,03; 0,06)	0,69 (0,29; 1,67) -0,02 (-0,08; 0,03)	2,00 (0,50; 8,03)	0,03 (-0,04; 0,10)

➤ WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET

Bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny 50 mg/2xd oraz placebo w połączeniu z insuliną i metforminą lub insuliną bez metforminy oceniono na podstawie danych odpowiednio 371 i 373 pacjentów pochodzących z badań Fonseca 2007 i Kothny 2013. U pacjentów leczonych WIL+INS±MET częściej niż w grupie leczonej placebo występowały zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia czy poważne zdarzenia, jednak różnice nie były IS. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane nt. poszczególnych zdarzeń niepożądanych, występowania epizodów hipoglikemii, oraz AEs ogółem.

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane dla porównania WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET.

Punkt końcowy	Liczba badań/ badanie	WIL+INS±MET n/N (%)	PLA+INS±MET n/N (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
AEs łącznie	2	248/371 (66,8)	231/373 (61,9)	1,22 (0,74; 2,02)*	0,04 (-0,08; 0,16)*
AEs prowadzące do przerwania leczenia	2	18/371 (4,9)	6/373 (1,6)	3,40 (0,63; 18,29)*	0,03 (-0,00; 0,07)*
Poważne AEs	2	21/371 (5,7)	6/373 (1,6)	0,93 (0,50; 1,71)	-0,00 (-0,04; 0,03)
AEs pow. Zmiany dawki lub podawania leku	2	11/371 (3,0)	10/373 (2,7)	1,15 (0,48; 2,76)	0,00 (-0,02; 0,03)
Zgony	2	1/371 (0,3)	2/373 (0,5)	0,61 (0,08; 4,60)	-0,00 (-0,01; 0,01)
AEs prawdopodobnie związane z leczeniem	1	40/144 (28)	55/152 (36)	0,68 (0,41; 1,11)	-0,08 (-0,19; 0,02)
AEs o określonym ryzyku	1	56 (24,7)	38 (17,2)	1,58 (0,99; 2,50)	0,07 (-0,0002; 0,15)
Klin. istotne AEs	1	0/144 (0)	5/152 (3,3)	0,09 (0,01; 1,69)	-0,03 (-0,06; -0,002)

Punkt końcowy	Liczba badań/ badanie	WIL+INS±MET n/N (%)	PLA+INS±MET n/N (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
sercowo-naczyniowe					
Klin. istotne AEs w obszarze narządów wewn.	1	2/144 (1,4)	2/152 (1,3)	1,06 (0,15; 7,60)	0,00 (-0,03; 0,03)
Inne klin. istotne AEs	1	29/144 (20,1)	22/152 (14,5)	1,49 (0,81; 2,74)	0,06 (-0,03; 0,14)
Hipoglikemia (HE- epizod hipoglikemii)					
≥1 HE	Kothny 2013	19 (8,4)	16 (7,2)	1,17 (0,59; 2,34)	0,01 (-0,04; 0,06)
Ciężki HE	Kothny 2013	2 (0,9)	2 (0,9)	0,97 (0,14; 6,97)	-0,0002 (-0,02; 0,02)
Potwierdzona	Fonseca 2007	33 (22,9)	45 (29,6)	0,71 (0,42; 1,19)	-0,07 (-0,17; 0,03)
Poważna	Fonseca 2007	0 (0)	4 (2,6)	0,11 (0,01; 2,14)	-0,03 (-0,05; 0,00)
Poszczególne zdarzenia niepożądane					
Nadpotliwość	2	-	-	0,77 (0,52; 1,16)	-0,03 (-0,08; 0,02)
Zawroty głowy	2	-	-	0,88 (0,55; 1,41)	-0,01 (-0,06; 0,03)
URTI	1	-	-	2,32 (0,93; 5,75)	0,04 (-0,00; 0,08)
Astenia	1	-	-	1,32 (0,69; 2,51)	0,04 (-0,05; 0,12)
Spadek cukru we krwi	1	-	-	2,06 (0,80; 5,31)	0,04 (-0,01; 0,10)
Ból głowy	1	-	-	2,06 (0,80; 5,31)	0,04 (-0,01; 0,10)
Grypa	1	-	-	0,80 (0,34; 1,88)	-0,02 (-0,08; 0,04)
Biegunka	1	-	-	2,92 (0,76; 11,24)	0,04 (-0,01; 0,08)
Nudności	1	-	-	2,18 (0,64; 7,39)	0,03 (-0,02; 0,07)
Drżenie	2	-	-	0,93 (0,43; 1,99)*	-0,02 (-0,12; 0,08)*

* model efektów losowych, AEs – zdarzenia niepożądane

Ponadto, w grupie WIL+INS(±MET) w porównaniu do grupy PLA+INS(±MET) istotnie częściej występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, natomiast istotnie rzadziej raportowano zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Szczegółowe informacje o AEs w podziale na kategorie wg MedDRA znajdują się w rozdz. 6.4.4. AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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

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

Informacje na podstawie ChPL Glypviso

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzą od całkowitej liczby 3 784 pacjentów przyjmujących wildagliptynę w dawce dobowej 50 mg (raz na dobę) lub 100 mg (50 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę) w kontrolowanych badaniach klinicznych trwających co najmniej 12 tygodni. Spośród tych pacjentów, 2264 pacjentów otrzymywało wildagliptynę w monoterapii, a 1520 pacjentów otrzymywało wildagliptynę w skojarzeniu z innym produktem leczniczym. Wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę (50 mg dwa razy na dobę lub 100 mg raz na dobę) leczono 2682 pacjentów, a 1102 pacjentów leczono wildagliptyną w dawce 50 mg raz na dobę.

Działania niepożądane występujące w tych badaniach były w większości łagodne i przemijające i nie wymagały przerwania leczenia. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy występowaniem działań niepożądanych a wiekiem, grupą etniczną pacjenta, czasem leczenia i wielkością dawki dobowej.

Zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby) zgłaszano rzadko. W przypadkach tych, przebiegały one zazwyczaj bezobjawowo, bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia. W kontrolowanych, trwających do 24 tygodni badaniach, w których lek stosowano w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami, częstość zwiększenia AlAT lub AspAT przekraczająca trzy lub więcej razy górną granicę normy (stwierdzona w trakcie co najmniej 2 kolejnych pomiarów lub ostatniej wizyty w czasie leczenia) wynosiła odpowiednio 0,2%, 0,3% i 0,2% dla wildagliptyny w dawce 50 mg raz na dobę, wildagliptyny w dawce 50 mg dwa razy na dobę i wszystkich leków porównywanych. Te zwiększenia aktywności aminotransferaz były zazwyczaj bezobjawowe, z natury nie postępujące i nie związane z cholestazą ani żółtaczką.

Podczas stosowania wildagliptyny rzadko zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego – z częstością porównywalną do grupy kontrolnej. Częściej zgłaszano je, gdy wildagliptyna stosowana była w skojarzeniu z inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitorem ACE). Większość zdarzeń miała łagodny charakter i ustępowała w czasie leczenia wildagliptyną.

Monoterapia

Do działań niepożądanych odnotowanych często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów otrzymujących Glypvilo w dawce 100 mg na dobę w monoterapii w badaniach z podwójnie ślepą próbą ($n=1\ 855$) należały zawroty głowy, natomiast do działań występujących niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) zaliczono: hipoglikemię, ból głowy, obrzęk obwodowy, zaparcia, ból stawów.

Ponadto, w kontrolowanych badaniach z wildagliptyną w monoterapii, całkowita częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych nie była większa u pacjentów leczonych wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę (0,3%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (0,6%) lub leki porównawcze (0,5%).

W kontrolowanych badaniach porównawczych, w których stosowano produkt leczniczy w monoterapii, hipoglikemia występowała niezbyt często; zgłaszano ją u 0,4% (7 spośród 1 855) pacjentów leczonych wildagliptyną w dawce 100 mg na dobę w porównaniu do 0,2% (2 spośród 1 082) pacjentów w grupach leczonych czynnym lekiem porównawczym lub otrzymujących placebo, przy czym nie zgłoszono żadnego poważnego ani ciężkiego działania niepożądanego.

W badaniach klinicznych, masa ciała nie uległa zmianie w odniesieniu do wartości wyjściowej, gdy wildagliptynę w dawce 100 mg na dobę podawano w monoterapii (odpowiednio -0,3 kg i -1,3 kg dla wildagliptyny i placebo).

Badania kliniczne trwające maksymalnie ponad 2 lata nie ujawniły żadnych dodatkowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem stosowania ani nieprzewidzianego ryzyka, kiedy wildagliptyna była stosowana w monoterapii.

W skojarzeniu z sulfonilomocznikiem

Działania niepożądane odnotowane u pacjentów otrzymujących 50 mg produktu leczniczego Glypvilo w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem w badaniach z podwójnie ślepą próbą ($n=170$) występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): hipoglikemia, drżenie, ból głowy, zawroty głowy, osłabienie.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których wildagliptynę w dawce 50 mg podawano w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, całkowita częstość przerwania leczenia spowodowana występowaniem działań niepożądanych wynosiła 0,6% gdy podawano 50 mg wildagliptyny i sulfonilomocznik, w porównaniu do 0% dla grupy otrzymującej placebo i sulfonilomocznik.

W badaniach klinicznych, hipoglikemia występowała z częstością 1,2%, gdy wildagliptynę w dawce 50 mg raz na dobę dodano do glimepirydu, w porównaniu z 0,6%, gdy podawano placebo i glimepiryd. W grupie otrzymującej wildagliptynę nie zgłaszano ciężkich przypadków hipoglikemii.

W badaniach klinicznych, masa ciała nie uległa zmianie w stosunku do wartości wyjściowej, gdy wildagliptynę w dawce 50 mg na dobę dodano do glimepirydu (odpowiednio -0,1 kg i -0,4 kg dla wildagliptyny i placebo).

Leczenie skojarzone z metforminą i sulfonilomocznikiem

Wśród działań niepożądanych odnotowanych często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy Glypvilo w dawce 50 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem ($n=157$) zaobserwowano: hipoglikemię, zawroty głowy, drżenie, nadmierne pocenie się, astenię.

Nie odnotowano żadnych przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych w grupie otrzymującej wildagliptynę plus metforminę, plus glimepiryd w porównaniu z 0,6% przypadków w grupie otrzymującej placebo plus metforminę, plus glimepiryd.

W obu grupach leczenia hipoglikemia występowała często (5,1% w grupie otrzymującej wildagliptynę plus metforminę, plus glimepiryd, w porównaniu z 1,9% w grupie placebo plus metformina, plus glimepiryd). Jedno ciężkie zdarzenie hipoglikemii odnotowano w grupie otrzymującej wildagliptynę.

Pod koniec badania wpływ leczenia na średnią masę ciała pacjentów był obojętny (+0,6 kg w grupie otrzymującej wildagliptynę oraz -0,1 kg w grupie otrzymującej placebo).

Leczenie skojarzone z insuliną

Działania niepożądane zgłaszane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Glypvilo w dawce 100 mg na dobę w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej) w badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby ($n=371$): zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, bóle głowy, dreszcze, nudności, choroba refluksowa przełyku.

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem wildagliptyny w dawce 50 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z insuliną, z jednoczesnym podawaniem metforminy lub bez jej podawania, całkowita częstość

przerwania terapii z powodu działań niepożądanych wyniosła 0,3% w grupie otrzymującej wildagliptynę, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego przypadku.

Częstość występowania hipoglikemii była podobna w obu grupach leczenia (14% w grupie wildagliptyny w porównaniu do 16,4% w grupie placebo). W grupie otrzymującej wildagliptynę dwóch pacjentów zgłosiło wystąpienie ciężkich zdarzeń hipoglikemii, a w grupie otrzymującej placebo 6 pacjentów zgłosiło wystąpienie takich zdarzeń.

Pod koniec badania wpływ leczenia na średnią masę ciała był obojętny (zmiana względem stanu wyjściowego o +0,6 kg w grupie otrzymującej wildagliptynę oraz brak zmian masy ciała w grupie placebo).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Glypviso

Ogólne

Produkt leczniczy Glypviso nie jest środkiem zastępującym insulinę u pacjentów wymagających podawania insuliny. Produktu leczniczego Glypviso nie należy podawać pacjentom z cukrzycą typu 1 lub w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie ze stosowaniem u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) poddawanych hemodializie jest ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Glypviso u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Glypviso u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność AlAT lub AspAT przed zastosowaniem leczenia przekraczała ponad 3 razy ULN.

Monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby) zgłaszano rzadko. W przypadkach tych, przebiegały one zazwyczaj bezobjawowo, bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia. Próby czynnościowe wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Glypviso w celu poznania wartości wyjściowej u danego pacjenta. Czynność wątroby należy monitorować w czasie leczenia produktem leczniczym Glypviso w odstępach trzymiesięcznych w czasie pierwszego roku, a następnie okresowo. U pacjentów, u których wystąpi zwiększona aktywność aminotransferaz, należy wykonać powtórnie próby wątrobowe, w celu potwierdzenia wcześniejszego wyniku. Kolejne badania powinny być wykonywane często, aż do ustąpienia zaburzenia(ń). W razie utrzymywania się aktywności AspAT lub AlAT co najmniej 3 razy większej od górnej granicy normy, zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Glypviso.

Pacjenci, u których wystąpi żółtaczką lub inne objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby powinni przerwać stosowanie produktu leczniczego Glypviso.

Po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Glypviso i uzyskaniu prawidłowych wyników prób czynnościowych wątroby, nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Glypviso.

Produktu leczniczego Glypviso nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Niewydolność serca

W badaniu klinicznym z zastosowaniem wildagliptyny u pacjentów z niewydolnością serca stopnia I-III wg NYHA (ang. New York Heart Association) wykazano, że leczenie wildagliptyną nie wiązało się ze zmianą czynności lewej komory lub nasileniem wcześniej występującej zastoinowej niewydolności serca, w porównaniu z placebo. Doświadczenie kliniczne u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III wg NYHA leczonych wildagliptyną jest nadal ograniczone, a wyniki są niejednoznaczne.

Nie ma doświadczenia z zastosowaniem wildagliptyny w badaniach klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca stopnia IV wg NYHA i dlatego stosowanie wildagliptyny u tych pacjentów nie jest zalecane.

Zaburzenia skóry

W nieklinicznych badaniach toksykologicznych na małpach zgłaszano zmiany chorobowe skóry kończyn, w tym powstawanie pęcherzy i owrzodzeń. Mimo iż w badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej częstości zmian chorobowych skóry, istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące pacjentów ze skórnymi powikłaniami cukrzycowymi. Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki występowania pęcherzowych i złuszczeniowych zmian skórnych. Dlatego też, w ramach rutynowej opieki pacjentów z cukrzycą zaleca się monitorowanie zaburzeń skóry, takich jak powstawanie pęcherzy lub owrzodzeń.

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie wildagliptyny jest związane z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki.

W razie podejrzenia wystąpienia zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie wildagliptyny; w razie potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki, nie należy wznawiać stosowania wildagliptyny. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Hipoglikemia

Znanym działaniem sulfonilomoczników jest wywoływanie hipoglikemii. U pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem może wystąpić ryzyko hipoglikemii. Z tego względu można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii.

Informacje ze stron URPL, EMA

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił szczegółowe informacje na podstawie dokumentów FDA 2015, EMA 2013a i EMA 2013b. W dokumentach EMA opisano doniesienia o podwyższonym ryzyku wystąpienia zapalenia trzustki oraz przedrakowych zmian komórkowych zwanych metaplastą przewodu trzustkowego, oraz o braku ich potwierdzenia, i braku zaleceń dot. zmian przyjmowania leków. Dokument FDA dotyczy ostrzeżenia o lekach z grupy inhibitorów DPP-4, że mogą powodować ból stawów. Opis dokumentów znajduje się w rozdz. 2.4. Aneksu z uzupełnieniem analiz wnioskodawcy.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również informację o zgłoszonych przypadkach zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych wildagliptyną z baz: EudraVigilance prowadzonej przez EMA oraz VigiAccess prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy została zaprezentowana w rozdz. 8. AKL str. 218.

W ramach uzupełnienia, Agencja przeprowadziła wyszukiwanie informacji w dn. 07.02.2022 (komunikatów bezpieczeństwa, ostrzeżeń), na stronach internetowych instytucji: EMA i URPL, dot. bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Glypviso. Nie odnaleziono dodatkowych informacji.

4.3. Komentarz Agencji

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

- w monoterapii u pacjentów, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji;
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.

Do AKL wnioskodawcy włączono 8 przeglądów systematycznych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lub tolerancji leków przeciwcukrzycowych – w tym inhibitorów DPP-4 i wildagliptyny – u chorych na cukrzycę typu 2. Większość wskazanych opracowań wtórnych opiera się na ogół na tych samych badaniach dotyczących wildagliptyny w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 jakie włączono do AKL wnioskodawcy, więc wyniki i wnioski w dużej mierze są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach AKL wnioskodawcy. Włączone do przeglądu opracowania wtórne wskazują na większe ryzyko wystąpienia hipoglikemii i wzrostu masy ciała u chorych przyjmujących pochodną sulfonilomocznika. W opracowaniach wskazano na brak różnic pod względem ryzyka wystąpienia nowotworu i zapalenia trzustki oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych, niewydolności serca i zgonu u chorych leczonych wildagliptyną i pochodną sulfonilomocznika. Stosowanie inhibitorów DPP-4 w połączeniu z insuliną zwiększa znacząco kontrolę glikemii u chorych z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia. Dodanie inhibitorów DPP-4 do insuliny związane jest również z redukcją dawki insuliny, bez istotnego wpływu na zmianę masy ciała czy ryzyko hipoglikemii. Należy mieć na uwadze, że wszystkie te opracowania wtórne w skali AMSTAR 2 oceniono na badania niskiej, lub krytycznie niskiej (2 badania: Farah 2019, Wang 2019) jakości.

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

Tabela 25. Skrókowa charakterystyka badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy)

Publikacja	Metodyka	Główne wyniki i wnioski
Dicembrini 2020a	<p>Metoda badania, cel: Przegląd systematyczny i metaanaliza oceniające wpływ stosowania inh bitorów DPP-4 na częstość występowania nowotworów.</p> <p>Bazy danych, data odcięcia: Medline, Embase, Cochrane z datą odcięcia 30 września 2019 r.</p> <p>Rodzaj badań: RCTs trwające ≥ 24 tyg.</p> <p>Populacja: Chorzy z cukrzycą typu 2</p> <p>Interwencje: DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, omarygliptyna, saksagliptyna, alogliptyna, trelagliptyna, anagliptyna, linagliptyna, gemigliptyna, ewogliptyna, teneligliptyna) vs placebo lub inny lek.</p>	<p>Główne wyniki: Ryzyko wystąpienia nowotworu: <u>WIL+INS vs PLA+INS</u> Fonseca 2007 OR=2,70 [95% CI: 0,52; 14,13], p=ns</p> <p>Wnioski: Dostępne dane nie potwierdziły wpływu stosowania inhibitorów DPP-4 na częstość występowania nowotworów, z wyjątkiem raka okrężnicy i odbytnicy, gdzie wykazano korzystny wpływ inh bitorów DPP-4.</p>
Dicembrini 2020b	<p>Metoda badania, cel: Przegląd systematyczny i metaanaliza oceniające wpływ stosowania inh bitorów DPP-4 na częstość występowania zapalenia i raka trzustki.</p> <p>Bazy danych, data odcięcia: Medline, Embase, Cochrane z datą odcięcia 30 września 2019 r.</p> <p>Rodzaj badań: RCTs trwające ≥ 24 tyg</p> <p>Populacja: Chorzy z cukrzycą typu 2.</p> <p>Interwencje: DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, omarygliptyna, saksagliptyna, alogliptyna, trelagliptyna, anagliptyna, linagliptyna, gemigliptyna, ewogliptyna, teneligliptyna) vs placebo lub inny lek</p>	<p>Główne wyniki: Ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki: <u>WIL+SUL vs INS+SUL</u> Forst 2015: OR=2,89 [95% CI: 0,12; 72,02], p=ns; <u>WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET</u> Kothny 2013: OR=0,97 [95% CI: 0,14; 6,94], p=ns; Brak wyników dla raka trzustki dla analizowanych porównań.</p> <p>Wnioski: Dostępne dane nie potwierdziły wpływu stosowania inhibitorów DPP-4 na częstość występowania raka trzustki. Stosowanie wildagliptyny nie ma również wpływu na częstość występowania zapalenia trzustki.</p>
Farah 2019	<p>Metoda badania, cel: Przegląd systematyczny i metaanaliza, których celem było porównanie bezpieczeństwa i tolerancji inhibitorów DPP-4 oraz SUL w leczeniu cukrzycy typu 2</p> <p>Bazy danych, data odcięcia: PubMed, Embase – artykuły opublikowane do lipca 2017</p> <p>Rodzaj badań: RCTs</p> <p>Populacja: Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2</p> <p>Interwencje: Inhibitory DPP-4 w monoterapii: wildagliptyna, sitagliptyna, gemigliptyna, anagliptyna, alogliptyna. Pochodne sulfonylomocznika w monoterapii: gl klazyd, gl benklamid, glimepiryd, glipizyd. Inhibitory DPP-4 w kombinacji z metforminą: wildagliptyna, sitagliptyna, omarygliptyna, linagliptyna, saksagliptyna, alogliptyna. Pochodne sulfonylomocznika w kombinacji z metforminą: gl klazyd, glimepiryd, glipizyd, glibenklamid</p>	<p>Główne wyniki: W publikacji przedstawiono wyniki badania Foley 2009 włączonego do niniejszego przeglądu, które są zgodne z danymi przedstawionymi w AKL wnioskodawcy</p> <p>Wnioski: Stosowanie inhibitorów DPP-4 powoduje mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym hipoglikemii i wzrostu masy ciała, w porównaniu do SUL.</p>
Jia 2019	<p>Metoda badania, cel: Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa, których celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwcukrzycowych stosowanych w monoterapii w I linii leczenia cukrzycy typu 2</p> <p>Bazy danych, data odcięcia: PubMed, Web of Science, ScienceDirect, the Cochrane Library, EMBASE, clinicaltrial.gov z datą odcięcia 8 stycznia 2018 r.</p> <p>Rodzaj badań: RCTs raportujące wyniki dotyczące HbA_{1c} i/lub FPG.</p> <p>Populacja: Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 dotychczas nieleczeni</p> <p>Interwencje: Wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, repaglinid, nateglinid, metformina, gl benklamid, glipizyd, glimepiryd, gl klazyd, dapagliflozyna vs placebo lub aktywny komparator</p>	<p>Główne wyniki: <u>Zmiana HbA_{1c} (%), MD[95% CI], p:</u> WIL vs GLIK: 0,72 [0,00; 1,44] WIL vs GLIM: 0,33 [-0,13; 0,79] WIL vs GLIP: 0,19 [-0,40; 0,78] WIL vs GLIB: 0,33 [-0,41; 1,06] <u>Zmiana FPG (%), MD[95% CI], p:</u> WIL vs GLIK: 0,04 [-1,24; 1,23] WIL vs GLIM: 0,33 [-0,57; 1,54] WIL vs GLIP: 0,52 [-0,52; 1,51] WIL vs GLIB: 0,52 [-0,71; 1,75]</p> <p>Wnioski: Repaglinid i metformina są najbardziej skuteczne w monoterapii w I linii leczenia cukrzycy typu 2. Zgodnie z rankingiem wildagliptyna uplasowała się na 8 miejscu (HbA_{1c} i FPG), natomiast gliklazyd, glimepiryd, glibenklamid i glipizyd odpowiednio na 2, 4, 5 i 6 (HbA_{1c}) oraz 7, 5, 4 i 3 miejscu (FPG).</p>
Mannucci 2021	<p>Metoda badania, cel: Ocena częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów u chorych leczonych inh bitorami DPP-4 z powodu cukrzycy typu 2</p> <p>Bazy danych, data odcięcia: Medline, Cochrane, Embase,</p>	<p>Główne wyniki: W publikacji przedstawiono wyniki badań Foley 2009, Forst 2015, Lukashevich 2014, Fonseca 2007 i Kothny 2013 włączonych do niniejszego przeglądu, które są zgodne z danymi przedstawionymi w AKL</p>

	<p>clinicaltrials.gov z data odciążenia 1 stycznia 2020 r.</p> <p>Rodzaj badań: RCTs trwające co najmniej 24 tyg.</p> <p>Populacja: Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2</p> <p>Interwencje: Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, omargliptyna, saksagliptyna, alogliptyna, trelagliptyna, anagliptyna, linagliptyna, gemigliptyna, evogliptyna, teneligliptyna) vs placebo lub aktywny komparator</p>	<p>Wnioski:</p> <p>Stosowanie inhibitorów DPP-4 nie powoduje zmiany częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgonów i niewydolności serca</p>
Wang 2019	<p>Metoda badania, cel:</p> <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w porównaniu z placebo/brakiem leczenia jako terapii dodanej do insuliny u chorych z cukrzycą typu 2</p> <p>Bazy danych, data odciążenia: PubMed, Cochrane Library i Embase</p> <p>Rodzaj badań: Randomizowane badania kliniczne</p> <p>Populacja: Pacjenci z potwierdzoną cukrzycą typu 2</p> <p>Interwencje: Inhibitory DPP-4 lub placebo/brak aktywnego leczenia w terapii dodanej do insuliny w połączeniu lub nie z OAD. Inhibitory DPP-4: sitagliptyna, wildagliptyna, alogliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, teneligliptyna</p>	<p>Główne wyniki:</p> <p>W publikacji przedstawiono wyniki badań Fonseca 2007 i Kothny 2013, włączonych do niniejszego przeglądu, które są zgodne z danymi przedstawionymi w AKL</p> <p>Wnioski:</p> <p>Stosowanie inhibitorów DPP-4 w połączeniu z insuliną zwiększa znacząco kontrolę glikemii u chorych z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo lub brakiem leczenia. Dodanie inhibitorów DPP-4 do insuliny związane jest również z redukcją dawki insuliny, bez istotnego wpływu na zmianę masy ciała czy ryzyko hipoglikemii</p>
Yang 2020	<p>Metoda badania, cel:</p> <p>Przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów DPP-4 w porównaniu z placebo/brakiem leczenia jako terapii dodanej do insuliny u chorych z cukrzycą typu 2</p> <p>Bazy danych, data odciążenia: PubMed, Cochrane Library i Embase</p> <p>Rodzaj badań: Randomizowane badania kliniczne</p> <p>Populacja: Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2</p> <p>Interwencje: Inhibitory DPP-4 lub placebo/brak aktywnego leczenia w terapii dodanej do insuliny lub terapia insuliną w połączeniu lub nie z OAD. Inhibitory DPP-4: sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna, teneligliptyna, alogliptyna, linagliptyna</p>	<p>Główne wyniki:</p> <p>W publikacji przedstawiono wyniki badań Fonseca 2007 i Kothny 2013, włączonych do niniejszego przeglądu, które są zgodne z danymi przedstawionymi w AKL</p> <p>Wnioski:</p> <p>Stosowanie inhibitorów DPP-4 w połączeniu z insuliną zwiększa kontrolę glikemii i zmniejsza dzienną dawkę insuliny, bez zwiększania ryzyka hipoglikemii i masy ciała w porównaniu do analizowanych grup kontrolnych</p>
Zhang 2021	<p>Metoda badania, cel:</p> <p>Przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa, których celem była ocena wpływu leków przeciwcukrzycowych na ryzyko złamań.</p> <p>Bazy danych, data odciążenia: Embase, Medline, ClinicalTrials.gov, Cochrane CENTRAL z datą odciążenia 1 maja 2021 r</p> <p>Rodzaj badań: RCTs trwające ≥ 12 mies przedstawiające wyniki dla złamań</p> <p>Populacja: Chorzy z cukrzycą typu 2</p> <p>Interwencje: Leki przeciwcukrzycowe: inhibitory DPP-4 (w tym wildagliptyna), SGLT-2, agoniści GLP-1, meglitynidy, inhibitory α-glukozydazy, tiazolidynediony, biguanidy, insulina, pochodne sulfonilomocznika, bromokryptyna QR, placebo</p>	<p>Główne wyniki:</p> <p>Ryzyko złamań, RR [95% CI], WIL vs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glipizyd: 1,74 [0,50; 6,15], p=ns; - Glimepiryd: 2,56 [0,96; 7,23], p=ns; - Gl benklamid: 1,18 [0,51; 2,87], p=ns; - Gl klazyd: 1,55 [0,15; 20,06], p=ns; - Insulina: 1,72 [0,57; 5,43], p=ns. <p>Wnioski:</p> <p>Wyniki metaanalizy wskazują na tendencję w kierunku wzrostu ryzyka złamań u chorych przyjmujących wildagliptynę w porównaniu do SUL i insuliny, jednak żaden wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej</p>

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Glypvilo, preparatu zawierającego substancję czynną wildagliptyna, w postaci tabletek, w leczeniu pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy glikemii:

- w monoterapii – u pacjentów, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji;
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, jeśli produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.

Wskazania te są rozszerzeniem aktualnego wskazania refundacyjnego dla wildagliptyny, tj. „w doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% przez co najmniej 3 miesiące” (obwieszczenie MZ).

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie:

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

Porównywane interwencje

Za komparatory dla terapii lekiem Glypvilo (WIL) uznano następujące technologie lekowe:

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

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

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

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

Horyzont czasowy

W przypadku analizy:

- kosztów-użyteczności – przyjęto 2-letni horyzont czasowy;
- minimalizacji kosztów – uwzględniono roczny horyzont czasowy.

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

Dyskontowanie

Przyjęto roczną stopę dyskontowania kosztów w wysokości 5% oraz stopę dyskontowania efektów zdrowotnych w wysokości 3,5%.

Model elektroniczny

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

- *Opracowany model szacuje w ustalonym horyzoncie czasowym częstość występowania zdarzeń niepożądanych (hipoglikemia i ciężka hipoglikemia) lub ich nasilenie (zmiana masy ciała). Następnie zdarzeń niepożądanych przypisywane są odpowiednie koszty i zmiany użyteczności. Parametry kosztowe obejmują koszty terapii (koszty substancji czynnych, koszty igieł i koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi, tj. pasków i lancetów), koszt zmiany masy ciała oraz koszty epizodów hipoglikemii, których całkowitą liczbę w analizowanym horyzoncie czasowym oszacowano jako iloczyn częstości występowania i średniej liczby zdarzeń u jednego chorego. W przypadku zmiany masy ciała koszty szacowano jedynie w przypadku wzrostu masy ciała. Spadek użyteczności uwzględniano w przypadku wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego, bez względu na liczbę zdarzeń.*

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

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

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Nie uwzględniono charakterystyki wyjściowej pacjentów, w tym wyjściowego poziomu HbA1c, FPG, masy ciała, wieku pacjentów.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. W przypadku populacji stosującej insulinoterapię, w której porównywane jest WIL vs intensyfikacja dawek insuliny przyjęto dane względem ramienia placebo, wskazując równocześnie na różnice w ilości stosowanej insuliny w porównywanych ramionach badania. Badanie nie było zaprojektowane pod kątem oceny skuteczności względem intensyfikacji leczenia.

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

Uwzględnione koszty

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

- Koszty leków;
- Koszty monitorowania stężenia glukozy;
- Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszt leków oraz igieł do insuliny

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono zaktualizowane (względem oszacowań przedstawionych w tabeli 6 [str.32-33] AE wnioskodawcy) wartości oszacowane w modelu zgodnie z nową propozycją cenową przedstawioną równoległe z aktualizacją analiz. Przedstawione oszacowania dotyczą wariantu podstawowego analizy.

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

Tabela 26. Zestawienie kosztów substancji czynnych oraz igieł do insulinoterapii uwzględniony w analizie (opracowanie własne na podstawie oferty cenowej oraz modelu wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	DDD	Koszt, zł/DDD	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
I linia leczenia			
WIL	2x50 mg		
SUL (BC)	4,8 mg/144,5 mg/24,1 mg	0,40	1,40
II linia leczenia			
WIL	2x50 mg*		
SUL	4,0 mg/120,0 mg/20,0 mg	0,16	0,58
INS (BC)	24 IU	1,34	1,87
Igły - INS	1	0,13	0,22
III linia leczenia			
WIL	2x50 mg		
MET	2 000 mg	0,37	0,63
SUL	4,0 mg/120,0 mg/20,0 mg	0,16	0,58
INS (BC)	24 IU	1,34	1,87
Igły - INS	1	0,13	0,22
Insulinoterapia			
WIL	2x50 mg		
MET	2 000 mg	0,37	0,63
INS – WIL+MET (BC)	38,9 IU	2,42	3,03
INS – MET (BC)	41,9 IU	2,61	3,26
Igły - INS	3	0,14	0,66

* stwierdzono niezgodność względem ChPL Glypviso – w tej subpopulacji dawkowanie powinno wynosić 50 mg „Gdy produkt leczniczy stosowany jest w terapii dwulekowej, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, zalecana dawka wildagliptyny to 50 mg raz na dobę, podawana rano. W tej populacji pacjentów wildagliptyna stosowana w dawce 100 mg na dobę nie była bardziej skuteczna niż wildagliptyna w dawce 50 mg raz na dobę.”

Koszt monitorowania stężenia glukozy

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

Tabela 27. Zestawienie kosztów monitorowania stężenia glukozy we krwi (AE wnioskodawcy, dane skorygowane o model aktualny na 05.01.2023 r.)

Wyszczególnienie	DDD	Koszt, zł/DDD	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
I linia leczenia			
Paski – WIL/SUL	1,4	0,75	1,08
Nakłuwacze – WIL / SUL	1,4	0	0,46
II linia leczenia			
Paski – WIL+SUL	1,4	0,75	1,08
Paski – INS+SUL	2	1,04	1,50
Nakłuwacze – WIL+SUL	1,4	0	0,46
Nakłuwacze – INS+SUL	2	0	0,64
III linia leczenia			
Paski – WIL+MET+SUL	1,4	0,75	1,08
Paski – INS+MET+SUL	2	1,04	1,50
Nakłuwacze - WIL+MET+SUL	1,4	0	0,46
Nakłuwacze - INS+MET+SUL	2	0	0,64
Insulinoterapia			

Paski	5	3,43	3,77
Nakłuwacze	5	0	1,62

Przybliżony miesięczny koszt monitorowania glukozy, w zależności od linii leczenia oraz perspektywy, przedstawiono w AE wnioskodawcy (tabl. 7, str. 33-34).

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

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

Tabela 28. Zestawienie kosztów zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem cukrzycy typu 2 (AE wnioskodawcy).

Wyszczególnienie	Koszt, zł	Źródło
Wzrost masy ciała (za 1 kg)		
Epizod hipoglikemii	0	Założono samoopiekę
Epizod ciężkiej hipoglikemii-	2 599,00	Zarządzenie Prezesa NFZ 127/2022/DSOZ

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

Użyteczności stanów zdrowia

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

Tabela 29. Zestawienie współczynników korygujących użyteczności stanów zdrowia (AE wnioskodawcy)

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

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

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

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

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

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

5.2.1.1. I linia leczenia

Wyniki ekonomiczne

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

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ (AX wnioskodawcy)

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

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

Poniżej przedstawiono dodatkowo oszacowanie z perspektywy NFZ+pacjenta.

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna (AX wnioskodawcy)

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

Ze względu na stwierdzone nieprawidłowości w funkcjonowaniu modelu przeprowadzono obliczenia własne – oszacowania przedstawiono w rozdziale 5.3.4 niniejszej AWA.

5.2.1.2. II linia leczenia

Wyniki ekonomiczne

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

Tabela 32. Porównanie kosztów terapii w II linii leczenia – perspektywa NFZ [w zł] (AX wnioskodawcy)

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

Tabela 33. Porównanie kosztów terapii w II linii leczenia – perspektywa wspólna [w zł] (AX wnioskodawcy)

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

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

Ze względu na stwierdzone nieprawidłowości w funkcjonowaniu modelu przeprowadzono obliczenia własne – oszacowania przedstawiono w rozdziale 5.3.4. niniejszej AWA

5.2.1.3. III linia leczenia

Wyniki ekonomiczne

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

Tabela 34. Porównanie kosztów terapii w II linii leczenia – perspektywa NFZ [w zł] (AX wnioskodawcy)

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

Tabela 35. Porównanie kosztów terapii w II linii leczenia – perspektywa wspólna [w zł] (AX wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	WIL+SUL+MET	INS+SUL+MET	Wartość inkrementalna
------------------	-------------	-------------	-----------------------

Koszt zakupu substancji czynnych:			
• W tym WIL			
Koszt podania i monitorowania leczenia			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Łącznie koszty			

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

5.2.1.4. Insulinoterapia

Wyniki ekonomiczne

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

Tabela 36. Porównanie kosztów terapii w II linii leczenia – perspektywa NFZ [w zł] (AX wnioskodawcy)

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

Tabela 37. Porównanie kosztów terapii w II linii leczenia – perspektywa wspólna [w zł] (AX wnioskodawcy)

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

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy stosowanie wildagliptyny jest tańsze względem stosowania insuliny.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

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

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

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



Tabela 38. Zestawienie cen progowych leku Glypviso dla poszczególnych subpopulacji (AX wnioskodawcy)

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

ns- nie szacowano, * - przeliczono z CZN

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

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

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

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

5.2.3.1. I linia leczenia

Deterministyczna analiza wrażliwości

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

Dla perspektywy wspólnej największą zmienność stwierdzono dla . Wyniki analizy deterministycznej nie wpływają na wnioskowanie z analizy

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

A)

B)

Rysunek 6. Wykres rozrzutu wyników (A) oraz akceptowalności kosztowej (B) dla porównania WIL vs SUL. (AX wnioskodawcy)

W przypadku perspektywy wspólnej nie stwierdzono istotnych różnic wnioskowania względem oszacowań z perspektywy NFZ. Oszacowania przedstawiono na ryc. 4. i 5. w AX wnioskodawcy.

5.2.3.2. II linia leczenia

Poniżej przedstawiono wartości zaktualizowane – zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziale 5.3.4. W przypadku subpopulacji pacjentów WIL+SUL vs INS+SUL największe różnice z perspektywy NFZ stwierdzono dla:

Z perspektywy wspólnej największe różnice stwierdzono dla:

Uwzględnione warianty analizy nie wpływają na wnioskowanie dot. kosztowej efektywności terapii.

5.2.3.3. III linia leczenia

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

Z perspektywy wspólnej największe różnice stwierdzono dla:

Uwzględnione warianty analizy nie wpływają na wnioskowanie dot. kosztowej efektywności terapii. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 7.1.3. AX wnioskodawcy.

5.2.3.4. Insulinoterapia

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

Z perspektywy wspólnej największe różnice stwierdzono dla:

Uwzględnione warianty analizy nie wpływają na wnioskowanie dot. kosztowej efektywności terapii. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 7.1.4. AX wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Wnioskuje się o refundację w pełnym zakresie wskazań zarejestrowanych
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Interwencja została opisana jako zgodna z ChPL podczas gdy we wniosku uwzględniono stosowanie WIL w terapii dwulekowej z SUL w ilości 100 mg/dzień (str. 32 AE) – w ChPL wskazano 50 mg/dzień)
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Nie przedstawiono porównań względem wszystkich refundowanych na dzień złożenia wniosku technologii.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/NIE	W przypadku I linii leczenia, w pozostałych podgrupach zastosowano technikę minimalizacji kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W przypadku części porównań przyjęto założenia dot. skuteczności terapii.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	NIE	Przyjęty horyzont analizy kosztów-użyteczności nie pozwala na ocenę długookresowej użyteczności kosztowej technologii.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	?	Dyskontowanie nie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT - ze względu na zastosowane formuły, przyjęte wartości dla oceny efektów zdrowotnych (3,5%), nie są naliczane w poprawny sposób.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy: deterministyczną – jednokierunkową oraz probabilistyczną (dla I linii)

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

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

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

- Wyniki porównania wildagliptyny z intensyfikacją leczenia insuliną wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść analizowanej interwencji w zakresie kontroli glikemii. Uznano jednak, że lepsza skuteczność wildagliptyny wynika z niewielkiej różnicy w przyjmowanej dawce insuliny pomiędzy ramionami, co może mieć wpływ na redukcję HbA1c. W związku z powyższym, akceptując ograniczenia włączonych badań (tj. Fonseca 2007 i Kothny 2013; patrz opis powyżej), założono konserwatywnie brak różnic pomiędzy analizowanymi terapiami, tj. wildagliptyną i intensyfikacją leczenia insuliną.

Komentarz Agencji:

Prawdopodobną przyczyną istotnych różnic w zakresie skuteczności wyjaśnić można innym mechanizmem działania inhibitorów DPP-4 względem insuliny, a nie, jak wskazano, różnic w dawkowaniu insuliny.

- W analizie wykorzystano model zbudowany na potrzeby niniejszej oceny, w którym wykorzystano dane pochodzące z przeprowadzonej Analizy klinicznej. Na podstawie dostępnych badań klinicznych o dość krótkim okresie obserwacji nie jest możliwe oszacowanie długoterminowych powikłań będących wynikiem stosowania analizowanych terapii oraz ich wpływu na kontrolę glikemii. Wydaje się więc, że modelowanie długoterminowe nie jest wskazane. W związku z tym model przygotowano w oparciu o dane dotyczące występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii, biorąc pod uwagę fakt, że analizowane leki zwiększają ryzyko zdarzeń niepożądanych wpływających na jakość życia. W analizie kosztów-użyteczności horyzont czasowy przyjęto na podstawie okresu obserwacji w dostępnym badaniu klinicznym, natomiast w analizach minimalizacji kosztów - roczny horyzont czasowy (założenie).
- Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych pochodzących z badań klinicznych nie jest możliwe wykazanie przewag w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa wildagliptyny w porównaniu do insuliny bazowej (w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika). W populacji chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonilomocznika (ze względu na przeciwwskazania do stosowania metforminy) wykazano istotnie statystycznie większą redukcję HbA1c (po 24 tygodniach leczenia) u chorych przyjmujących insulinę bazową, przy większym odsetku chorych ze wzrostem masy ciała $\geq 3\%$ oraz zwiększonej częstości występowania hipoglikemii (różnice istotne statystycznie na korzyść wildagliptyny), tym samym nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania pierwszorzędowego, złożonego punktu końcowego, składającego się z odsetka chorych, którzy osiągnęli HbA1c $< 7\%$ bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała $\geq 3\%$. Ponieważ nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania pierwszorzędowego, złożonego punktu końcowego, uwzględniającego podstawowe miary skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwcukrzycowych, takie jak kontrola glikemii, zmiana masy ciała i częstość występowania hipoglikemii, w niniejszej analizie założono porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo obu terapii.

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- W ramach analizy I linii leczenia (monoterapia) w modelu założono brak różnic w zakresie skuteczności terapii w redukcji stężenia hemoglobiny glikowanej w zależności od wyjściowego poziomu HbA1c – w publikacji Foley 2009 wskazano, iż istotne różnice (na korzyść pochodnych sulfonilomocznika) występowały w populacji z wyjściowym poziomem HbA1c $> 9\%$.

- W strukturze modelu nie uwzględniono wtórnych zdarzeń klinicznych, mających wpływ zarówno na przeżycie całkowite, jak i jakość życia pacjentów jak np. zdarzenia sercowo-naczyniowe, uszkodzenie nerek (prowadzące dalej do hemodializ lub przeszczepu), uszkodzenie wzroku, itp. (Cavero-Redondo 2017, Eeg-Olofsson 2010, Bash 2008, Lind 2019). Uwzględnienie wtórnych zdarzeń niepożądanych w istotny sposób uzupełniłoby model o dane pozwalające na pełniejsze wnioskowanie dot. efektywności kosztowej technologii.
- W strukturze modelu nie uwzględniono przeżywalności pacjentów, charakterystyki populacji wejściowej, czasu do włączenia kolejnego leku przeciwcukrzycowego/ dostosowania dawki (SUL). Należy tutaj zaznaczyć, iż w badaniu Foley 2009 wskazano, iż tylko 22% pacjentów w grupie WIL i 28% pacjentów w grupie SUL mających początkowe HbA1c >7% spełniło cel terapeutyczny wskazany w PTD 2022, tj. brak konieczności włączenia kolejnego leku przeciwcukrzycowego w przypadku utrzymywania się hemoglobiny glikowanej powyżej 7% (8% dla pacjentów w zaawansowanym wieku z zaawansowaną cukrzycą i wielochorobowością). Założenie braku elementu dodatkowej terapii ratunkowej lub wyłączenia pacjenta z kohorty ze względu na brak skuteczności monoterapii wpływa negatywnie na wnioskowanie z przeprowadzonej analizy. Brak uwzględnienia wyjściowej charakterystyki pacjentów nie pozwala na określenie dawki sulfonilomocznika koniecznej do zapewnienia kontroli glikemii przy równoczesnym zachowaniu bezpieczeństwa stosowania. W przypadku pacjentów z wyjściowym HbA1c <8% 56% pacjentów stosowało sulfonilomocznik w dawkach powyżej 240 mg/dzień (27% pacjentów stosowało 80 mg/dzień) natomiast w populacji osób z wyjściowym HbA1c >9% – 69% (15% pacjentów stosowało 80 mg/dzień).
- W nawiązaniu do braku podziału subpopulacji należy wskazać, iż różnica w zmianie masy ciała była istotna tylko w podgrupie z wyjściowym HbA1c <8%. W publikacji wskazano, iż mogło to się wiązać z „defensywną strategią zapobiegającą hipoglikemii”. Brak uwzględnienia tego parametru w modelu istotnie wpływa na wnioskowanie.
- Przyjęto modelowanie w horyzoncie czasu badania potwierdzającego skuteczność dla analiz kosztów-użyteczności. Wskazany w analizach horyzont czasowy nie jest wystarczający, aby przedstawić pełne spektrum efektywności i kosztowności technologii. W przypadku innych ocenianych technologii nie insulinowych wykorzystano przykładowo:
 - Dożywni horyzont czasowy – analiza kosztów-użyteczności – Trulicity (40 lat)^{3, 4}, Victoza (40 lat)⁵, Invokana⁶, Ozempic (50 lat)^{7, 8} Jardiance⁹, Forxiga (40 lat)¹⁰, Januvia¹¹, Ristaben [sitagliptyna w terapii 2-lekowej] (50 lat)¹², Galvus¹³, Vipidia (50 lat)¹⁴;
 - Roczny – Forxiga¹⁵ (CMA),
 - Mniejszy niż rok - Ristaben [sitagliptyna w terapii 3-lekowej] (26 tyg.)¹⁶ (CMA).

Cukrzyca stanowi chorobę przewlekłą, chorzy są pacjentami stosującymi leczenie przez wiele lat, często do końca życia. Leczenie farmakologiczne w pierwszej linii ma zwykle charakter suplementacyjny względem zaleceń behawioralnych (dieta oraz aktywność fizyczna) w celu utrzymania niskiego poziomu HbA1c, zbliżonego do naturalnego – remisji choroby (Ko 2022) – stąd należy przypuścić, iż zarówno skuteczność kliniczna, compliance (oraz szerzej adherence i persistence [Zozulińska-Ziółkiewicz 2016]), a także efekty zdrowotne w horyzoncie dożywnim będą odmienne względem obserwacji poczynionych w ramach badania klinicznego. Należy dodatkowo wskazać, iż dostępne są badania dot. wildagliptyny i jej bezpieczeństwa w horyzoncie dłuższym niż 2 lata (badanie VERIFY – porównanie terapii skojarzonej

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/113/AW/113_AW_OT.4230.17.2021_Trulicity_AE.pdf

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AW/078_AW_OT_4350_11_2017_Trulicity_AE.pdf

⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/AW/80_AW_4350_12_Victoza_liraglutyd_AE.pdf

⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/001/AW/1_AW_OT.4230.1.2021_Invokana_AE.pdf

⁷ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/298/AW/298_AW_OT.4330.18.2020_Ozempic_AE.pdf

⁸ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/056/AW/56_%20aw_ot.%204330.9.2019_ozempic_ae_30.04.2019.pdf

⁹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/056/AW/56_WS.4230.2022_Jardiance_AE.pdf

¹⁰ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/068/AW/CEA_bez.pdf

¹¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/125/AW/125_AW_OT_4350_18_Januvia_cukrzyca_CUA_2014.07.18.pdf

¹² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/143/AWA/143_AWA_OT_4350_25_Ristaben_cukrzyca_2014.08.22.pdf

¹³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/254/AW/254_AW_OT_4350_20_Galvus_cukrzyca_typu_2_CUA_2013.10.24.pdf

¹⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/096/AW/96_AW_OT_4350_14_Vipidia_AE_5.10.2017.pdf

¹⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/036/AW/36_OT.4330.6.2019_Forxiga_AE_17.04.2019.pdf

¹⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/143/AW/143_AW_OT_4350_25_Ristaben_cukrzyca_CMA_2014.08.22.pdf

z metforminą (WIL+MET) vs (PLC+MET) trwające 5 lat). Stąd należy przyjąć, iż w analizie podstawowej horyzont analizy powinien być dożywotni, natomiast ograniczony horyzont obserwacji – uwzględniony w analizie wrażliwości.

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

- o W przypadku publikacji Evans 2014 (metaanaliza) większość pacjentów (Gough 2013/Zinman 2012 – 72,4%, Onishi 2013 – 87,5%) stosowała wcześniej co najmniej 2 OAD. Analiza Ericsson 2013 opiera się na zbieżnym przeglądzie literatury (Ratner 2013), do którego odwołanie bibliograficzne znajduje się również w publikacji Evans 2014.
- o Założeniem analiz było oszacowanie rocznego kosztu związanego ze stosowaniem insuliny w stanie stabilnym. Należy zaznaczyć, iż w przypadku insulinoterapii dostosowywanie dawki w celu osiągnięcia poprawnej kontroli glikemii jest prostsze względem technologii doustnych. W ramach ocenianej technologii możliwa jest rozbudowa schematu terapeutycznego o kolejne leki, co nie zostało zaplanowane w ramach modelu przedstawionego w publikacjach.
- W ramach analizy III i dalszych linii leczenia (w tym schematu uproszczonego/ intensyfikacji insulinoterapii) przyjęto tożsamą skuteczność wszystkich insuliny, niezależnie od typu (bazalna/bolus) i czasu trwania (krótko-, długodziałające oraz premixy), co może mieć wpływ na wnioskowanie związane ze skutecznością oraz efektywnością kosztową terapii (Fichna 2012, Fichna 2013).
- Struktura modelu jest mało transparentna – analiza poszczególnych formuł oraz stwierdzone wielokrotne przenoszenie danych (model dotyczy 4 wniosków refundacyjnych) wskazują na potencjalne ryzyko związane z poprawnością funkcjonowania modelu.
- Stwierdzono brak uzasadnienia dla przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów w przypadku porównania z intensyfikacją insulinoterapii – przedstawione badania nie miały na celu wykazania skuteczności (a w szczególności terapeutycznej równorzędności - §5 ust. 3 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych) względem insulinoterapii, a względem placebo. Ze względu na brak danych klinicznych w niniejszej populacji celowym byłoby przeprowadzenie analizy kosztów-konsekwencji lub pełnej analizy kosztów-użyteczności, uwzględniającej szeroki wachlarz parametrów dot. efektywności i bezpieczeństwa terapii.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

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

- W niniejszej analizie ekonomicznej wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (patrz Analiza kliniczna). Do dnia 5 września 2022 r. zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne dla wildagliptyny: 1 badanie porównujące bezpośrednio stosowanie wildagliptyny ze stosowaniem pochodnej sulfonylomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych (badanie Foley 2009), 1 badanie porównujące bezpośrednio stosowanie wildagliptyny z insuliną bazową w populacji chorych leczonych pochodną sulfonylomocznika oraz 2 badania porównujące bezpośrednio stosowanie wildagliptyny z placebo w populacji chorych leczonych insuliną z metforminą lub bez (badania Fonseca 2007 i Kothny 2013).
- Badania Fonseca 2007 i Kothny 2013 dotyczyły porównania wildagliptyny z placebo, a nie intensyfikacją leczenia insuliną, która stanowi komparator w populacji chorych leczonych insuliną w stałej dawce. W badaniu Kothny 2013 chorzy przyjmowali długodziałające analogi insuliny, analogi o pośrednim czasie działania lub mieszanki insulinowe (ponad 60%). Badania Fonseca 2007 i Kothny 2013 włączono jako badania przeprowadzone w populacjach zbliżonych do wnioskowanej, w których ramię placebo w pewnym stopniu odpowiada intensyfikacji leczenia insuliną.

Komentarz Agencji:

Badanie Kothny 2013 nie odwzorowuje schematu intensyfikacji leczenia – zgodnie z przedstawionymi wynikami w obu ramionach badania liczba stosowanych jednostek insuliny była niższa od wartości początkowych, w związku z czym niemożliwe jest ocenienie różnic w skuteczności/bezpieczeństwie terapii w przypadku zwiększenia zużycia insuliny.

Podobnie – w badaniu Fonseca 2007 różnica między średnią dawką insuliny porównywanych grup nie była istotnie różna ($p=0,315$), badacze wskazali, iż „Thus, insulin therapy in both groups remained essentially stable” (str. 1 152). Większe różnice obserwowano w przypadku chorych poniżej 65 r.ż względem chorych powyżej 65 r.ż. ($-4,2\pm 3,3$ U/dzień vs $-0,3\pm 5,7$ U/dzień).

- Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie wildagliptyny ze stosowaniem insuliny bazowej po nieskuteczności terapii metforminą w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika. Przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie zidentyfikowanych badań pośrednich:
 - badanie Lukashevich 2014 porównujące stosowanie wildagliptyny z placebo;
 - badanie LEAD-5 (Russel-Jones 2009) porównujące stosowanie insuliny glargine z placebo.
- W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty terapii (koszty zakupu leków, koszty podania leków i koszty monitorowania leczenia) oraz koszty zdarzeń niepożądanych. Dawkowanie substancji czynnych przyjęto w oparciu o Charakterystykę Produktu Lecniczego (wildagliptyna), badania kliniczne (pochodne sulfonylomocznika, insulina bazowa, insulina podawana w ramach intensyfikacji leczenia) oraz dane WHO (metformina). Ze względu na brak odpowiednich danych w badaniu klinicznym Forst 2015 dotyczącym porównania wildagliptyny z insuliną bazową (w terapii dodanej do pochodnej sulfonylomocznika) dawkowanie insuliny bazowej przyjęto na podstawie badania LEAD-5 (Russel-Jones 2009). Zużycie pasków i lancetów przyjęto w oparciu o Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD). W celu zachowania spójności pomiędzy wszystkimi analizami, pomimo uznania kosztów metforminy oraz pochodnych sulfonylomocznika (w populacji chorych leczonych uprzednio pochodną sulfonylomocznika lub metforminą i pochodną sulfonylomocznika) oraz kosztów podania i monitorowania cukrzycy (w populacji chorych wcześniej nieleczonych lub leczonych insuliną w stałej dawce) jako nieróżnicujących, zostały one przedstawione w analizie.
- Wartości użyteczności w analizach kosztów-użyteczności przyjęto na podstawie opracowania Beaudet 2014. Przyjęte wartości użyteczności są zgodne z wartościami użytecznościami przyjętymi w opracowaniu ERG 2012 i analizie ekonomicznej dla insuliny detemir (CEA Levemir 2014), które zostały wykorzystane w obliczeniach przez analityków Agencji zgodnie z analizą weryfikacyjną dla linagliptyny z 2014 r. (AWA Trajenta 2014). Wykorzystanie danych z jednego badania daje możliwość wiarygodnego porównania wyników dla różnych ocenianych w modelu leków.

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- Przyjęte dane dotyczące wartości użyteczności stanów zdrowia nie są wartościami, które można przyjąć jako odpowiadające chorym z Polski (w modelu elektronicznym wnioskodawcy przyjęto, iż są to wartości dla populacji polskiej (arkusz „Użyteczności” - komórka „B17”). Nie są to również dane odpowiadające aktualnemu standardowi leczenia cukrzycy typu 2, w szczególności:
 - dane dot. wartości podstawowej pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 pochodzą z publikacji Clarke 2002, w której przedstawiono dane z roku 1996 z Wielkiej Brytanii (badanie UKPDS prowadzone w latach 1977-1997, mediana czasu w badaniu przed wypełnieniem ankiety wynosiła 10,3 lat). Przedstawiona wartość dotyczy pacjentów bez chorób współistniejących (w publikacji wskazano: zawał mięśnia sercowego, choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, niewydolność serca, amputacja z powodu cukrzycy, utrata wzroku w jednym oku). W publikacji przedstawiono wartości estymacji punktowej z modelu oszacowanego metodą najmniejszych kwadratów (OLS, ang. *ordinary least squares*), gdzie wskazano na bardzo słabe dopasowanie danych do modelu ($Pseudo-R^2 = 0,07$);
 - dane dot. stanów hipoglikemii pochodzą z publikacji z Currie 2006, w której przedstawiono dane zebrane w 2000 i 2004 roku w Wielkiej Brytanii (odpowiedzi uzyskano od 1 305 z 5 200 osób, współczynnik odpowiedzi ~31,4%, w tym 68,7% wyników pochodzi z 2004 r.). Co więcej, w przeglądzie wskazano roczny współczynnik utraty użyteczności na -0,012 i -0,004 odpowiednio dla ciężkiej i standardowej hipoglikemii. Współczynnik modelu predykcyjnego $R^2 = 0,23$;
 - dane dot. zmiany jakości względem masy ciała pochodzą z publikacji Bagust 2005, w której uwzględniono 4 798 pacjentów z 5 krajów Europy Zachodniej (w tym: Belgia – 5,8%, Włochy – 27%, Niderlandy – 29,3%, Hiszpania – 20,6%, Szwecja – 17,3%), 86,7% pacjentów stosowało leczenie farmakologiczne (tabletki lub insulinoterapia), średnia (SD) HbA1c wynosiła 7,4% (1,7%). Dane zgromadzono w 1998 roku w ramach badania CODE-2 (ang. *The Cost of Diabetes in Europe – Type 2*). Przedstawiona wartość stanowi estymację punktową z modelu szacowanego metodą OLS na liczbie 4 183 obserwacji (R^2 dla modelu = 0,214), w którym uwzględniono 18 zmiennych mających istotny (na poziomie $p < 0.1$) wpływ na oszacowanie (plus stała = 1,027). Około połowa pacjentów cierpiała na poważne choroby współistniejące (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, krąncowa niewydolność nerek, stopa cukrzycowa/amputacja z powodu cukrzycy, częściowa utrata wzroku).

Dodatkowo – przedstawione dane, jeśli miałyby być zastosowane w warunkach polskich, powinny uwzględniać odmienną taryfę użyteczności związaną z warunkami polskimi – różnice dot. zastosowanych zestawów współczynników omówiono w literaturze (przykładowo w publikacji Golicki 2010, Zrubka 2019,

Kiadaliri 2015). Przyjmując ewentualne mapowanie użyteczności należy wskazać na ograniczenia związane z dalszym przekształcaniem danych.

- W przypadku terapii dwulekowej przyjęto dawkowanie 100 mg, natomiast w ChPL oraz badaniu klinicznym dot. tej linii leczenia uwzględniono 50 mg, tj. połowę dawki wildagliptyny.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

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

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AX, str. 21):

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

W ramach weryfikacji stwierdzono dalsze problemy związane z dyskontowaniem wartości i horyzontem analizy, w szczególności:

- zdyskontowana różnica inkrementu efektów zdrowotnych jest wyższa niż wartość niezdyskontowana – stwierdzono błąd w formule;
- zmiana horyzontu analizy powoduje utratę możliwości wnioskowania z przeprowadzonej analizy – wartości dyskontowane są dla pierwszego roku oraz roku analizy wprowadzonego w komórkach `Analiza podstawowa` C24 lub D24;

Powyższe problemy rozwiązano i przeprowadzono ponowne oszacowania – wyniki w rozdziale 5.3.4.

Stwierdzono również problem z naliczeniem kosztu związanym ze wzrostem masy ciała - naliczany jest jednokrotnie, niezależnie od horyzontu analizy, pomimo iż

Co do zasady nie jest znana dynamika zmiany masy ciała u losowych pacjentów (zależy to od wielu czynników, między innymi płci, wieku, zatrudnienia, jednakże zmienność ta może również charakteryzować się wysoką amplitudą dobową, tygodniową lub miesięczną (Turicchi 2020).

Walidacja konwergencji

W ramach oceny konwergencji odnaleziono publikację Permsuwan 2016 dot. analizy kosztów-użyteczności wildagliptyny w porównaniu z pochodnymi sulfonilomocznika przeprowadzoną na podstawie danych tajskich za pomocą modelu IMS CORE Diabetes Model. W ramach AE wnioskodawcy wskazano, iż stosowanie wildagliptyny wiązało się z wyższą korzyścią kliniczną w postaci QALY względem pochodnych sulfonilomocznika.

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

Walidacja zewnętrzna

W ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca wskazał iż:

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

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

Zgodnie z Wytycznymi HTA „Walidacja zewnętrzna (...) może polegać na np. porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowymi badań (rozdział 4.5).”

Przykładowym badaniem weryfikującym zewnętrznie założenia modelu, które mają wpływ na wynik jest badanie Yavropoulou 2015, w którym przedstawiono 12-miesięczną skuteczność terapii WIL, w tym w szczególności kontrolę poziomu hemoglobiny glikowanej (<7%). Zgodnie z przedstawionymi wynikami, jedynie 35% pacjentów do końca badania pozostawało na monoterapii, pozostali wymagali terapii 2-lekowej (z metforminą) lub 3-lekowej (z MET i SUL). Spośród pacjentów wykazujących odpowiedź po 4 miesiącach 90% utrzymywało ją do końca badania. Wskazuje to, iż założenie dot. braku uwzględnienia czasu do włączenia kolejnego leku wpływa negatywnie na wnioskowanie.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Dyskontowanie

Ze względu na stwierdzone błędy w formułach dyskontowania przeprowadzono obliczenia własne. Zaimplementowano funkcję dyskonta miesięcznego na podstawie Drummond 2015, w postaci wzoru:

$$PV = FV * \left(\frac{1}{1 + \frac{r}{n}}\right)^{(n*m)}$$

gdzie:

- PV – wartość aktualna,
- FV – wartość przyszła
- r – uwzględniona stopa dyskonta kosztów lub efektów zdrowotnych
- n – liczba okresów, w których dokonuje się naliczenie dyskonta (w przypadku niniejszej analizy 12 równych okresów miesięcznych)
- m – liczba lat trwania analizy

Poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki.

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ (obliczenia własne)

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

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

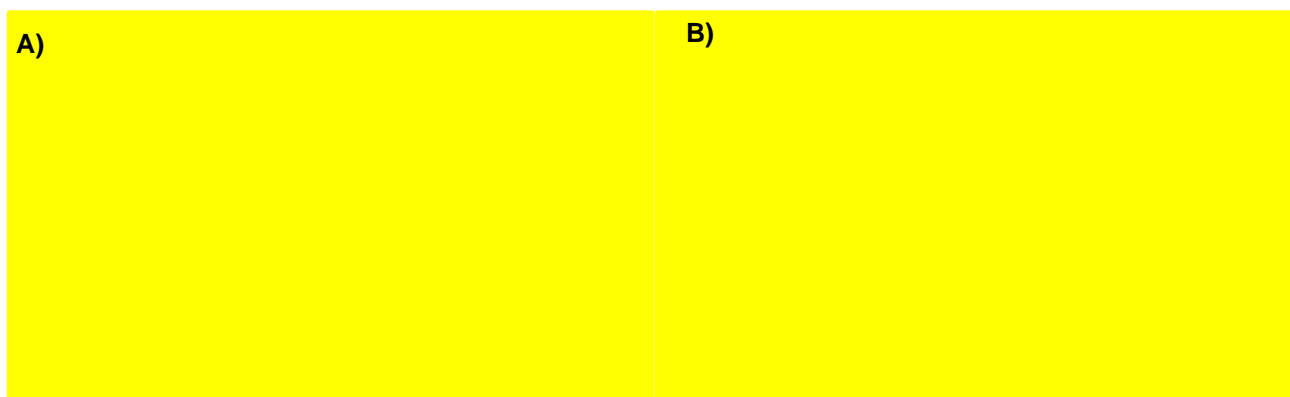
Poniżej przedstawiono dodatkowo oszacowanie z perspektywy NFZ+pacjenta.

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna (obliczenia własne)

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

W ramach przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości nie stwierdzono zmiany wnioskowania dot. opłacalności technologii – najwyższa otrzymana wartość ICUR wyniosła dla scenariusza [redacted] zł/QALY.

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



Rysunek 7. Wykres rozrzutu wyników (A) oraz akceptowalności kosztowej (B) dla porównania WIL vs SUL. (opracowanie własne)

Dawkowanie w II linii

Ze względu na stwierdzone różnice w dawkowaniu terapii dwulekowej względem pozostałych wskazań terapeutycznych przeprowadzono obliczenia własne skorygowane o ten aspekt. Poniżej przedstawiono zaktualizowane wyniki.

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

Tabela 42. Porównanie kosztów terapii w II linii leczenia – perspektywa NFZ [w zł] (oszacowania własne)

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

Tabela 43. Porównanie kosztów terapii w II linii leczenia – perspektywa wspólna [w zł] (oszacowania własne)

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

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy stosowanie wildagliptyny jest [nie] względem stosowania insuliny w obu przedstawionych perspektywach analizy. Oszacowana progowa urzędowa cena zbytu z perspektywy wspólnej wyniosła [nie] zł/opak., co jest wartością [nie] niż zaproponowana.

5.4. Komentarz Agencji

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

- w monoterapii – u pacjentów, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji;
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, jeśli produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.

Wskazania te są rozszerzeniem aktualnego wskazania refundacyjnego dla wildagliptyny, tj. „w doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% przez co najmniej 3 miesiące” (obwieszczenie MZ).

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

- w przypadku porównania WIL vs SUL **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3. Ustawy o refundacji (przedstawiono randomizowane badanie, którego wyniki wskazują na lepszą skuteczność technologii wnioskowanej);
- w przypadku pozostałych porównań **zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji.

Dla celów analizy przyjęto techniki:

- analizy kosztów-użyteczności (CUA) – w przypadku I linii leczenia;
- analizy minimalizacji kosztów – dla pozostałych linii leczenia.

W opinii Agencji w przypadku porównania z insulinoterapią w schemacie WIL+INS vs intensyfikacja INS zastosowanie techniki analizy minimalizacji kosztów nie jest uzasadnione ze względu na brak dowodów naukowych potwierdzających tożsamą (czy też zbliżoną) skuteczność analizowanych schematów terapeutycznych.

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

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

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

- II linia leczenia (vs INS) – oszczędności w wysokości [redacted] zł
- III linia leczenia (vs INS) – oszczędności w wysokości [redacted] zł
- porównanie z intensyfikacją insulinoterapii – wzrost wydatków w wysokości [redacted] zł.

W związku z aktualnym Obwieszczeniem MZ istnieje grupa limitowa dla leków DPP-4 (258.0), do której kwalifikuje się wnioskowana technologia, ze względu na przedstawione wyniki nie szacowano progowych/urzędowych cen zbytu w ramach perspektywy NFZ w przypadku, gdyby cena wildagliptyny przekraczała wielkość limitu – [redacted]

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

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

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

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

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

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2. Wnioskowane rozszerzenie wskazań dla wildagliptyny polega na:

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

W analizie ujęto następujące subpopulacje: chorzy wcześniej nieleczeni, chorzy leczeni wcześniej pochodną sulfonylomocznika (z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy), chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonylomocznika oraz chorzy leczeni wcześniej insuliną w stałej dawce.

Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

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

Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym obejmujący okres od 2023 r.

Kluczowe założenia

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

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

W scenariuszu nowym założono, że wildagliptyna będzie finansowana ze środków publicznych w docelowej populacji chorych zgodnie z proponowanym wskazaniem refundacyjnym w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.

Tabela 44. Linie leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym

	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
I LINIA	SUL	SITA/WILDA
II LINIA	SUL+MET	SITA/WILDA+MET
	INS+SUL	SITA/WILDA+SUL
III LINIA	INS+MET+SUL	SITA/WILDA+MET+SUL
INS	INS+/-MET	SITA/WILDA+INS+/-MET

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

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

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

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

Udziały w rynku

Udziały w rynku leku Glypvilo i komparatorów określono na podstawie danych wnioskodawcy.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: koszt pochodnej sulfonilomocznika, DDD pochodnych sulfonilomocznika, koszt insuliny bazowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

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

Udziały w rynku

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów zostały określone na podstawie danych wnioskodawcy. Założono stopniową kwalifikację chorych do leczenia wildagliptyną i przejmowanie udziałów w rynku leków z terapii zdefiniowanych w ramach scenariusza istniejącego.

Tabela 45. Liczebność populacji i udziały w rynku.

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

Koszty

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

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

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

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji (wariant prawdopodobny)

Populacja	I rok	II rok
Wszyscy pacjenci, u których technologia może być zastosowana	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	[REDACTED]	[REDACTED]

Populacja		I rok	II rok
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię (wildagliptyna) scenariuszu nowym (liczba pacjentolat)	łącznie		
	subpopulacja chorych wcześniej nieleczonych		
	subpopulacja chorych leczonych wcześniej MET		
	subpopulacja chorych leczonych wcześniej SUL		
	subpopulacja chorych leczonych wcześniej MET i SUL		
	subpopulacja chorych leczonych wcześniej insuliną (z lub bez MET)		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię (sitagliptyna/wildagliptyna) scenariuszu nowym (liczba pacjentolat)	łącznie		
	subpopulacja chorych wcześniej nieleczonych		
	subpopulacja chorych leczonych wcześniej MET		
	subpopulacja chorych leczonych wcześniej SUL		
	subpopulacja chorych leczonych wcześniej MET i SUL		
	subpopulacja chorych leczonych wcześniej insuliną (z lub bez MET)		

Źródło: model Wnioskodawcy rozdz. 3.2; ^Aneks Wnioskodawcy rozdz. 7.2.1.1.

Komentarz:

Wyniki dla całej populacji docelowej

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet (wszystkie subpopulacje łącznie): oszacowania wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej, wariant prawdopodobny [zł]

Kategoria	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
scenariusz istniejący				
Koszty zakupu substancji czynnych				
- w tym koszt WIL				
Koszty podania i monitorowania leczenia				
Koszty zdarzeń niepożądanych				
Koszty łącznie				
scenariusz nowy				
Koszty zakupu substancji czynnych				

Kategoria	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
scenariusz istniejący				
- w tym koszt WIL				
Koszty podania i monitorowania leczenia				
Koszty zdarzeń niepożądanych				
Koszty łącznie				
wydatki inkrementalne				
Koszty zakupu substancji czynnych				
- w tym koszt WIL				
Koszty podania i monitorowania leczenia				
Koszty zdarzeń niepożądanych				
Koszty łącznie				

*Źródło: Model Wnioskodawcy

Prognozowany wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z wprowadzeniem finansowania wildagliptyny w analizowanym wskazaniu wyniesie odpowiednio w I i II roku analizy, z perspektywy płatnika publicznego.

Prognozowany wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z wprowadzeniem finansowania wildagliptyny w analizowanym wskazaniu wyniesie odpowiednio w I i II roku analizy, z perspektywy wspólnej.

Wyniki w podziale na analizowane subpopulacje chorych

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet (z podziałem na subpopulacje): oszacowania wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego, wariant prawdopodobny [zł]

Grupa	I linia		II linia (+SUL)		III linia (+MET+SUL)		III linia (+INS+/-MET)	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY								
Koszty zakupu substancji czynnych								
w tym koszt WIL			0					
Koszty podania i monitorowania leczenia								
Koszty zdarzeń niepożądanych								
Koszty łącznie								
SCENARIUSZ NOWY								
Koszty zakupu substancji czynnych								
w tym koszt WIL								
Koszty podania i monitorowania leczenia								
Koszty zdarzeń niepożądanych								
Koszty łącznie								
RÓŻNICA								

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

źródło: model Wnioskodawcy

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet (z podziałem na subpopulacje): oszacowania wnioskodawcy, z perspektywy wspólnej, wariant prawdopodobny [zł]

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

źródło: model Wnioskodawcy

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ i wspólnej w wariancie minimalnym i maksymalnym zaprezentowano w Aneksie Wnioskodawcy rozdz. 7.2.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z NFZ. W oszacowaniach populacji docelowej wnioskodawca nie uwzględnił opinii ekspertów klinicznych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	„Mając na uwadze 2-letnie obowiązywanie decyzji refundacyjnej i spodziewane dynamiczne zmiany rynkowe ocena zachowania rynku w dłuższym horyzoncie jest obciążona dużym błędem. Stąd w analizie przyjęto horyzont 2-letni. Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2023.” (BIA Wnioskodawcy rozdz. 3.4)
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	Nie przedstawiono porównań względem wszystkich refundowanych na dzień złożenia wniosku technologii
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Udziały w rynku technologii wnioskowanej zostały określone na podstawie danych wnioskodawcy i przedstawione w rozdz. 6.1.2. Dane wejściowe do modelu. Nie przedstawiono danych pozwalających na weryfikację założeń wnioskodawcy. W analizie wrażliwości nie testowano scenariusza dotyczącego udziałów w rynku.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Nie przedstawiono porównań względem wszystkich refundowanych na dzień złożenia wniosku technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Oszacowano liczbę dorosłych chorych z cukrzycą stosujących farmakoterapię w 3 180 550 w I roku i 3 292 700 w II roku na podstawie danych pochodzących z raportu NFZ. Z danych pozyskanych z bazy SWIAD NFZ wynika, że z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 w okresie 2014 – 2021 rozpoznano 3 612 142 pacjentów. Należy zwrócić uwagę, że liczba pacjentów pozyskana z bazy SWIAD NFZ jest wyższa niż liczba pacjentów stanowiąca punkt wyjścia dla obliczeń populacji docelowej przez wnioskodawcę. Dane dotyczące praktyki klinicznej pozyskane od NFZ zostały przedstawione w rozdziale 3.3.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym roczna wielkość dostaw, wyrażona w liczbie opakowań leku Glypvilo wynosi [REDAKOWANE] W analizach wnioskodawca nie przedstawił oszacowania wielkości przyszłej sprzedaży w odniesieniu do liczby opakowań.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Komentarz w Rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz w Rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	Przeprowadzono analizę wrażliwości. Wybór testowanych parametrów był znacznie ograniczony. Szczegóły przedstawiono w rozdziale Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

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

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca określił na podstawie danych pochodzących z NFZ. W oszacowaniach populacji docelowej wnioskodawca nie uwzględnił opinii ekspertów klinicznych. Analitycy zwracają uwagę, że oszacowania populacji docelowej według wnioskodawcy opierają się wyłącznie na jednym źródle. Technologię alternatywną stanowią także agonści receptora GLP-1, inhibitory SGLT2 oraz akarboza, które nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy (rozdz. 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę).

Udziały w rynku technologii wnioskowanej zostały określone na podstawie danych wnioskodawcy. W oszacowaniach udziałów rynkowych wnioskodawca nie uwzględnił opinii ekspertów klinicznych. Także w analizie wrażliwości nie uwzględniono scenariusza dotyczącego udziałów w rynku.

W analizie wrażliwości testowano parametry kosztowe (insuliny bazowej, pochodnej sulfonilomocznika, insuliny w oparciu o koszt najtańszego preparatu) a także DDD pochodnych sulfonilomocznika oraz dawkę insuliny bazowej. W analizie wrażliwości nie uwzględniono scenariusza dotyczącego szacowania wielkości populacji oraz udziałów w rynku.

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

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

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

cukrzycy (w populacji chorych wcześniej nieleczonych lub leczonych wcześniej insuliną w stałej dawce) jako nieróżnicujących, zostały one przedstawione w analizie.”

- „Dawkowanie substancji czynnych przyjęto w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (wildagliptyna), badania kliniczne (pochodne sulfonylomocznika, insulina bazowa, insulina podawana w ramach intensyfikacji leczenia) oraz dane WHO (metformina). Ze względu na brak odpowiednich danych w badaniu klinicznym Forst 2015 dotyczącym porównania wildagliptyny z insuliną bazową (w terapii dodanej do pochodnej sulfonylomocznika) dawkowanie insuliny bazowej przyjęto analogicznie jak w populacji chorych po niepowodzeniu leczenia metforminą i pochodną sulfonylomocznika. Zużycie pasków i lancetów przyjęto w oparciu o Wytuczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD).”
- „Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

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

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Wyniki analizy wrażliwości w wariancie prawdopodobnym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51. Wydatki płatnika publicznego w wariancie podstawowym - analiza wrażliwości, perspektywa NFZ, zł

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

źródło: model Wnioskodawcy

Tabela 52. Wydatki płatnika publicznego w wariancie podstawowym - analiza wrażliwości, perspektywa wspólna, zł

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

źródło: model Wnioskodawcy

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

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

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Glypvilo

Ograniczenia analizy wskazane przez Agencję:

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

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązania:

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

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

Uwolnione środki mogą zostać wykorzystane na finansowanie ze środków publicznych inhibitorów DPP-4, w tym wildagliptyny.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Glypviso w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 01.02.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: glypviso i vildagliptin. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje¹⁷ dla produktów leczniczych innych niż Glypviso zawierających wildagliptynę, tj. Galvus i Jalra: 15 rekomendacji pozytywnych i 5 rekomendacji negatywnych. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zmniejszanie przez wildagliptynę poziomu HbA1c czy nie gorszą skuteczność w porównaniu z komparatorami (hipoteza „non-inferiority”) oraz zbliżony koszt w porównaniu do komparatorów. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na nieustaloną skuteczność wildagliptyny w niektórych populacjach oraz błędy metodologiczne w analizach wnioskodawców, jak nieprawidłowo dobrany komparator. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla produktów leczniczych Galvus/Jalra (zawierające wildagliptynę)

Organizacja, rok	Treść i ewentualne uzasadnienie
HAS 2021 ¹⁸	Ponowna ocena leków stosowanych w cukrzycy, m.in. wildagliptyny. Komisja podtrzymała rekomendację pozytywną w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika oraz potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i insuliną. We wskazaniach, które wcześniej nie były zalecane do refundacji, komisja podtrzymała rekomendację negatywną , tj.: w monoterapii lub terapii dwulekowej z insuliną. Rekomendacja pozytywna w terapii trzylekowej w skojarzeniu z insuliną i metforminą. Uzasadnienie: niska skuteczność w terapii trzylekowej Rekomendacja negatywna w terapii dwulekowej w skojarzeniu z insuliną. Uzasadnienie: brak miejsca dla wildagliptyny w ścieżce terapeutycznej (brak danych pozwalających na ustalenie skuteczności klinicznej)
HAS 2015 ¹⁹	Oceniane wskazanie: Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 z niewystarczająco kontrolowaną glikemią podczas stosowania diety i ćwiczeń fizycznych oraz maksymalnej tolerowanej dawki metforminy lub pochodnej sulfonilomocznika (gdy metformina jest nieodpowiednia z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji) lub metforminy i pochodnej sulfonilomocznika lub metforminy i insuliny. Rekomendacja pozytywna w terapii podwójnej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika oraz potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika lub metforminą i insuliną. Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 z niewystarczająco kontrolowaną glikemią dotychczas stosujący dietę i ćwiczenia fizyczne, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu przeciwwskazań/nietolerancji lub podczas stosowania stałej dawki insuliny.

¹⁷ Dodatkowo wobec braku wniosku ze strony podmiotu odpowiedzialnego dla leku Galvus, jego stosowanie we wskazaniu: „leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych jako potrójna terapia doustna w połączeniu z sulfonilomocznikiem i metforminą, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz podwójna terapia tymi środkami nie zapewniają odpowiedniej kontroli glukemii; lub w połączeniu z insuliną (z metforminą lub bez), gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stała dawka insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glukemii” nie może być zatwierdzona do stosowania w ramach NHS Wales - <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/vildagliptin-galvus2/> (dostęp: 01.02.2023).

W przypadku Nowej Zelandii, uwzględnienie rekomendacji agencji PHARMAC nie było możliwe z uwagi na nieaktywny link do dokumentu - <https://www.pharmac.govt.nz/news/notification-2018-09-06-multiproduct-novartis/> (dostęp: 01.02.2023)

Z zestawienia wykluczono rekomendację niderlandzką, z uwagi na niedostępność dokumentu w języku angielskim - <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zin/documenten/rapport/2007/12/17/vildagliptine-galvus-bij-diabetes-mellitus-type-2/Vildagliptine+%28Galvus%29+bij+diabetes+mellitus+type+2.pdf> (dostęp: 01.02.2023)

¹⁸ Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis 21 juillet 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19187_GLIPTINES_REEVAL_PIC_%20Avis%20def_CTEVAL520.pdf

¹⁹ Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis 20 mai 2015. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13267_GALVUS-JALRA_PIS_RI_Avis2_CT13267.pdf

Organizacja, rok	Treść i ewentualne uzasadnienie
	Rekomendacja negatywna w monoterapii lub terapii dwulekowej z insuliną.
HAS 2014a ²⁰	Oceniane wskazanie: Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 z niewystarczająco kontrolowaną glikemią podczas stosowania insuliny z metforminą lub bez metforminy. Rekomendacja pozytywna w terapii trzylekowej w skojarzeniu z insuliną i metforminą. Rekomendacja negatywna w terapii dwulekowej w skojarzeniu z insuliną.
HAS 2014b ²¹	Oceniane wskazanie: Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 z niewystarczająco kontrolowaną glikemią podczas stosowania diety i ćwiczeń fizycznych oraz metforminy i pochodnej sulfonilomocznika. Rekomendacja pozytywna w terapii potrójnej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.
HAS 2012 ²²	Oceniane wskazanie: Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 z niewystarczająco kontrolowaną glikemią podczas stosowania diety i ćwiczeń fizycznych, dla których metformina jest nieodpowiednia z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji. Rekomendacja negatywna w monoterapii.
HAS 2011 ²³	Oceniane wskazanie: Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 z niewystarczająco kontrolowaną glikemią podczas stosowania diety i ćwiczeń fizycznych oraz maksymalnej tolerowanej dawki metforminy lub pochodnej sulfonilomocznika (u chorych, dla których metformina jest nieodpowiednia z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji). Pomimo wskazania, nie jest zalecane stosowanie tiazolidynodionu u chorych z cukrzycą typu 2 przez HAS. Rekomendacja pozytywna w terapii dwulekowej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika.
HAS 2008 ²⁴	Oceniane wskazanie: Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 z niewystarczająco kontrolowaną glikemią podczas stosowania diety i ćwiczeń fizycznych oraz maksymalnej tolerowanej dawki metforminy lub pochodnej sulfonilomocznika (u chorych, dla których metformina jest nieodpowiednia z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji) lub tiazolidynodionu, gdy jest to właściwe. Rekomendacja pozytywna w terapii dwulekowej w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika lub tiazolidynodionem.
PBAC 2017	Rekomendacja pozytywna PBAC zarekomendował pozytywnie refundację wildagliptyny do stosowania w skojarzeniu z insuliną. <u>Kryteria kliniczne refundacji:</u> Leczenie musi być w połączeniu z insuliną oraz Pacjent musi mieć lub miał pomiar HbA1c większy niż 7% przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4 (gliptyny), tiazolidynodionu (glitazonu), GLP-1 lub inhibitora SGLT2 pomimo leczenia insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub samą insuliną, gdy metformina jest przeciwwskazana; lub Pacjent musi mieć lub miał, w przypadku, gdy pomiar HbA1c jest niemożliwy z klinicznego punktu widzenia, stężenie glukozy we krwi przekraczające 10 mmol/l w ponad 20% badań w okresie 2 tyg. przed rozpoczęciem stosowania gliptyny, glitazonu, GLP-1 lub inhibitora SGLT2, pomimo leczenia insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub samą insuliną, jeśli metformina jest przeciwwskazana. <u>Uzasadnienie:</u> porównywalna skuteczność (hipoteza non-inferiority) vs inne inhibitory DPP-4
PBAC 2016	Rekomendacja pozytywna PBAC zarekomendował pozytywnie refundację wildagliptyny w ramach doustnej terapii trójlekowej w połączeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem. <u>Kryteria kliniczne refundacji:</u> Leczenie musi być w połączeniu z metforminą oraz Leczenie musi być stosowane w połączeniu z sulfonilomocznikiem oraz Pacjenci muszą mieć lub mieli pomiar HbA1c większy niż 7% przed rozpoczęciem stosowania inhibitora peptydazy dipeptydowej 4 (gliptyny), tiazolidynodionu (glitazonu), glukagonopodobnego peptydu-1 lub ko-transportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) pomimo leczenia optymalnymi dawkami podwójnej terapii doustnej; lub Pacjenci muszą mieć lub mieli, w przypadku, gdy pomiar HbA1c jest klinicznie właściwy, stężenie glukozy we krwi większe niż 10 mmol na L w ponad 20% badań w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem stosowania gliptyny, glitazonu, glukagonopodobnego peptydu-1 lub inhibitora SGLT2 pomimo leczenia optymalnymi dawkami podwójnej terapii doustnej. <u>Uzasadnienie:</u> PBAC uznał, że uzasadnione jest twierdzenie kliniczne o nie gorszej skuteczności porównawczej i bezpieczeństwie pomiędzy wildagliptyną a dapaglifloziną, sitagliptyną i saksagliptyną w przypadku stosowania w potrójnej terapii doustnej z metforminą i sulfonilomocznikiem.
PBAC 2013	Rekomendacja negatywna PBAC odrzucił wpisanie na listę wildagliptyny terapii trójlekowej (terapia skojarzona z metforminą i sulfonilomocznikiem, gdy terapia skojarzona z obydwojema środkami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii), z powodu niewłaściwego komparatora. PBAC nie zaakceptował pioglitazonu jako odpowiedniego komparatora ze względu na obawy dotyczące niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz jego coraz mniejsze zastosowanie w algorytmie leczenia klinicznego cukrzycy typu 2.

²⁰ Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis 29 octobre 2014. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12728_GALVUS_JALRA_AVIS3postaud_CT12728.pdf

²¹ Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis 29 octobre 2014. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13727_GALVUS_JALRA_PIC_EITTriT_Avis2_CT13727.pdf

²² Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis 21 novembre 2012. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/galvus_ei_monotherapie_avis2_ct12484.pdf

²³ Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis 7 septembre 2011. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/jalra - ct9789.pdf>

²⁴ Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis 10 décembre 2008. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-02/galvus - ct-5731.pdf>

Organizacja, rok	Treść i ewentualne uzasadnienie
	PBAC uznał, że odpowiednim komparatorem może być insulina. Uzasadnienie: niewłaściwy dobór komparatora (pioglitazon)
PBAC 2010	<p>Rekomendacja pozytywna PBAC zarekomendował refundację wildagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2, w połączeniu z metforminą lub sulfonilomocznikiem, u pacjentów, u których HbA1c jest większa niż 7% pomimo leczenia metforminą lub sulfonilomocznikiem i gdy skojarzenie metforminy i sulfonilomocznika jest przeciwwskazane lub nie jest tolerowane.</p> <p>Kryteria kliniczne (najważniejsze): Doustna terapia dwulekowa z metforminą lub sulfonilomocznikiem. Cukrzyca typu 2, w połączeniu z metforminą lub sulfonilomocznikiem, u pacjenta, u którego HbA1c jest większa niż 7% przed rozpoczęciem stosowania inhibitora DPP-4 (gliptyny) lub tiazolidynodionu (glitazon), pomimo leczenia a bo metforminą lub sulfonilomocznikiem i gdy skojarzenie metforminy i sulfonilomocznika jest przeciwwskazane lub nie jest tolerowane.</p> <p>Monitorowanie stężenia glukozy we krwi może być stosowane jako alternatywna ocena dla poziomu HbA1c w następujących okolicznościach: (a) stany kliniczne ze zmniejszoną przeżywalnością krwinek czerwonych, w tym anemie hemolityczne i hemoglobinopatie; i/lub (b) przetoczenie krwinek czerwonych w ciągu ostatnich 3 miesięcy.</p> <p>Pacjent w tych okolicznościach będzie kwalifikował się do leczenia, gdy monitorowanie stężenia glukozy we krwi przez okres 2 tygodni wykazuje stężenie glukozy we krwi większe niż 10 mmol/l w więcej niż 20% badań.</p> <p>Uzasadnienie: na podstawie wyników analizy minimalizacji kosztów z sitagliptyną</p>
SMC 2013	<p>Rekomendacja pozytywna wildagliptyna (Galvus) zostaje dopuszczona do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland.</p> <p>Wskazanie objęte przeglądem: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych jako trójlekowa terapia doustna w połączeniu z sulfonilomocznikiem i metforminą, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne plus dwulekowa terapia tymi produktami leczniczymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</p> <p>Ograniczenie SMC: jako alternatywna opcja inhibitora DPP-4.</p> <p>Leczenie wildagliptyną zmniejsza poziom HbA1c w stopniu istotnie większym niż placebo, gdy jest stosowane w połączeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem. Metaanaliza sieciowa sugerowała podobną skuteczność do innego inhibitora DPP-4</p>
SMC 2012	<p>Rekomendacja pozytywna Wildagliptyna (Galvus) została dopuszczona do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland.</p> <p>Wskazanie podlegające przeglądowi: leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych jako monoterapia u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą samej diety i ćwiczeń fizycznych, u których metformina jest nieodpowiednia ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję.</p> <p>Ograniczenie SMC: do stosowania u pacjentów, u których zarówno metformina, jak i sulfonilomocznik są niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.</p> <p>W dwóch kontrolowanych badaniach porównawczych nie wykazano niższej skuteczności (<i>non-inferiority</i>) wildagliptyny w stosunku do doustnych leków przeciwcukrzycowych pierwszego rzutu.</p> <p>Metaanaliza sieciowa wykazała podobne zmniejszenie stężenia HbA1c w ciągu 24 tyg. w przypadku wildagliptyny w porównaniu z innym inhibitorem DPP-4.</p>
SMC 2009	<p>Rekomendacja pozytywna Wildagliptyna (Galvus) jest dopuszczona do stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu cukrzycy typu 2 jako dwulekowa terapia doustna w połączeniu z sulfonilomocznikiem u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki sulfonilomocznika lub u których metformina jest niewłaściwa ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję.</p> <p>Po dodaniu do sulfonilomocznika, wildagliptyna miała umiarkowanie korzystny wpływ na stężenie HbA1C.</p> <p>Wildagliptyna jest również zarejestrowana do stosowania w połączeniu z metforminą lub lekami z grupy tiazolidynodionów w leczeniu cukrzycy typu 2. SMC wydał już rekomendację dotyczącą stosowania w skojarzeniu z metforminą. Ponieważ niniejszy wniosek producenta dotyczył wyłącznie stosowania wildagliptyny w połączeniu z sulfonilomocznikiem, SMC nie może zalecić stosowania wildagliptyny w połączeniu z lekami z grupy tiazolidynodionów.</p>
SMC 2007	<p>Rekomendacja pozytywna Wildagliptyna (Galvus) jest dopuszczona do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu cukrzycy typu 2 jako dwulekowa terapia doustna w połączeniu z metforminą u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo maksymalnej tolerowanej dawki monoterapii metforminą.</p> <p>Ograniczenie do stosowania u pacjentów tylko wtedy, gdy dodanie sulfonilomocznika nie jest właściwe i stanowi alternatywę dla innych środków, takich jak tiazolidynodiony. Skuteczność, oceniana na podstawie pomiaru HbA1c, jest podobna do leków tiazolidynodionowych dodawanych na tym etapie terapii. Wydaje się, że ma minimalny wpływ na masę ciała.</p> <p>Wildagliptyna jest również zarejestrowana do stosowania w połączeniu z sulfonilomocznikiem lub lekami tiazolidynodionowymi w leczeniu cukrzycy typu 2. Wniosek producenta dotyczył jedynie stosowania wildagliptyny w połączeniu z metforminą. SMC nie może zalecić stosowania wildagliptyny w połączeniu z tymi środkami.</p>
AWMSG 2013	<p>Rekomendacja pozytywna Wildagliptyna (Galvus) jest zalecana jako opcja do stosowania w ramach NHS Wales w leczeniu cukrzycy typu 2 w monoterapii u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych za pomocą samej diety i ćwiczeń fizycznych, u których metformina jest nieodpowiednia ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję.</p>
AWMSG 2012	<p>Rekomendacja pozytywna Wildagliptyna (Galvus) jest zalecana jako opcja do stosowania w ramach NHS Wales w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.</p>

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

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

- Glypvilo (wildagliptyna) 50 mg, tabletki, 60 tabl., kod GTIN: 05909991372385

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

W dniu 18 listopada 2022 r., pismem znak OT.070.1.2022.JC.1 Prezes Agencji zwrócił się do Ministra Zdrowia z prośbą o wyrażenie zgody na przesunięcie terminu rozpoczęcia prac m.in. dla ww. zlecenia z uwagi na dużą liczbę zleceń. Dnia 29 grudnia 2022 r. Minister Zdrowia wyraził zgodę na przesunięcie terminu realizacji zlecenia oraz przedłużył dostęp do dokumentacji dla Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w systemie SOLR. Za nową datę wpływu zlecenia do Agencji uznano 02.12.2022 r.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.12.2022 r., znak OT.4230.15.2022.BLu.2. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 13.01.2023 r.

Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 132), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: metformina, acarbosum, glukagon, gliclazidum, glimepiridum, glipizidum, canagliflozinum, dapagliflozinum, dulaglutidum, empagliflozinum, insulinum aspartamum, insulinum glulisinum, insulinum humanum, insulinum lisprum, insulinum degludecum + insulinum aspartum, insulinum detemirum, insulinum glarginum, semaglutidum, sitagliptinum, sitagliptinum + metformini hydrochloridum i vildagliptinum.

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

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

Skuteczność kliniczna i praktyczna

WIL vs SUL

W zakresie zmiany poziomu HbA1c od wartości wyjściowych do końca badania w populacji PP nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL oraz SUL pod względem stopnia redukcji, natomiast w populacji ITT wykazano istotnie statystycznie niższą redukcję HbA1c w grupie WIL w porównaniu do grupy SUL (MD=0,19% [95% CI: 0,02; 0,36]). W obu populacjach górna granica przedziału ufności była wyższa niż predefiniowany próg 0,3% - nie potwierdzono hipotezy *non-inferiority*.

Odpowiedź na leczenie (osiągnięcie poziomu HbA1c <7% lub redukcja HbA1c o $\geq 0,5\%$ po 104 tyg. leczenia) osiągnął istotnie statystycznie mniejszy odsetek chorych w grupie WIL w porównaniu do grupy SUL w obu analizowanych populacjach, tj. PP (OR=0,71 [95% CI: 0,54; 0,94], RD=-0,08 [-0,15; -0,02]), oraz ITT (OR=0,71 [0,56; 0,91], RD=-0,08 [-0,14; -0,02]).

Odsetek chorych z wyjściowym HbA1c $\geq 7\%$, którzy osiągnęli HbA1c <7% po 104 tyg. leczenia w grupie WIL w porównaniu do grupy SUL był istotnie statystycznie niższy w obu populacjach – PP oraz ITT (odpowiednio: OR=0,72 [0,52; 0,99], RD=-0,06 [-0,12; -0,00], oraz OR=0,72 [0,54; 0,95], RD=-0,06 [-0,12; -0,01]). Natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych z wyjściowym HbA1c 7-8%, którzy osiągnęli poziom HbA1c <7%, a także nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych z wyjściowym HbA1c >6,5%, którzy osiągnęli HbA1c $\leq 6,5\%$.

Wśród pozostałych punktów końcowych w subpopulacji PP po 104 tyg. obserwacji istotne różnice zaobserwowano w zakresie:

- redukcji FPG od wartości wyjściowych która była istotnie mniejsza w grupie WIL w porównaniu do grupy SUL, gdzie MD=0,53 mmol/l [0,13; 0,93] (dla populacji ITT MD=0,65 [0,29; 1,01]);
- wzrostu masy ciała który był istotnie mniejszy w grupie WIL w porównaniu do grupy SUL (MD=-0,85 [-1,50; -0,20]);
- stężenia proinsuliny na czczo od wartości wyjściowych, gdzie w grupie WIL obserwowano redukcję natomiast w grupie SUL – wzrost, co dało istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść SUL (MD=-8,65 [-12,17; -5,13]), natomiast redukcja stosunku proinsulina/insulina była istotnie statystycznie większa w grupie WIL w porównaniu do grupy SUL (MD=-0,06 [-0,12; -0,004]);
- wzrost stężenia insuliny na czczo w grupie WIL był istotnie statystycznie niż w grupie SUL (MD=-11,94 [-21,18; -2,70]), jednocześnie, w grupie WIL obserwowano istotnie statystycznie mniejszy wzrost wskaźnika HOMA-IR w porównaniu do grupy SUL (wg autorów raportu z badania – MD=-0,69 [-1,17; -0,22]; bez istotności w analizie RevMan wnioskodawcy).

WIL+SUL vs INS+SUL

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SUL oraz INS+SUL w częstości występowania pierwszorzędownego, złożonego punktu końcowego (odsetek chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% bez potwierdzonej hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała $\geq 3\%$ po 24 tyg.). Podobnie, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odsetku chorych z HbA1c <7% bez potwierdzonej hipoglikemii, jak również w odsetku chorych z HbA1c <7%.

W grupie WIL+SUL istotnie częściej obserwowano brak potwierdzonej hipoglikemii (OR=2,65 [1,19; 5,90], RD=0,16 [0,03; 0,28], NNT=7 [4; 31]) oraz brak wzrostu masy ciała $\geq 3\%$ (OR=2,39 [1,0005; 5,71], RD=0,12 [0,003; 0,23], NNT=9 [5; 287]) w porównaniu do grupy INS+SUL.

Wśród pozostałych punktów końcowych istotne różnice zaobserwowano w zakresie: zmiany HbA1c, gdzie w grupie WIL+SUL obserwowano istotnie statystycznie mniejszą redukcję HbA1c w porównaniu do grupy INS+SU (MD=0,32 [0,06; 0,58]), oraz w kwestionariuszu TSQM-9 w domenie wygody stosowania, gdzie zadowolenie pacjentów było większe w grupie WIL+SUL w porównaniu do terapii alternatywnej (MD=15,20 [8,16; 22,24]).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SUL oraz INS+SUL pod względem: średniej zmiany masy ciała w kg od wartości wyjściowych i w kwestionariuszu TSQM-9 w zakresie zadowolenia ze skuteczności leczenia oraz ogólnego zadowolenia.

WIL+MET+SUL vs INS+MET+SUL

Nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę z insuliną bazową u chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika. W celu porównania analizowanych terapii w AKL wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera poprzez wspólny komparator (placebo). Porównanie pośrednie przeprowadzono w oparciu o 2 badania RCT - Lukaszewich 2014 (WIL+MET+SUL vs PLA+MET+SUL) i LEAD-5 (INS+MET+SUL vs PLA+MET+SUL).

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

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET+SUL oraz INS+MET+SUL w redukcji HbA1c oraz odsetku chorych, którzy osiągnęli HbA1c <7% i HbA1c ≤6,5%.
- istotnie statystycznie mniejszą redukcją FPG w grupie WIL+MET+SUL niż w grupie INS+MET+SUL.

stosowanie WIL+MET+SUL powodowało mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do INS+MET+SUL, jednak dostępne dane nie pozwoliły na ocenę poziomu istotności statystycznej.

WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET

Wnioskodawca nie odnalazł badań RCT bezpośrednio porównujących WIL w połączeniu z INS oraz intensyfikację insulinoterapii. Zgodnie z AKL, z uwagi na „często występujące w praktyce klinicznej odsuwanie w czasie intensyfikacji insulinoterapii z obawy przed wystąpieniem hipoglikemii uznano, że badania z udziałem placebo będą wystarczające do pokazania korzyści z dołączenia wildagliptyny do insulinoterapii przed jej intensyfikacją i zdecydowano o włączeniu badań Fonseca 2007 i Kothny 2013, gdzie komparatorem dla WIL+INS±MET było PLA+INS±MET, tj. brak intensyfikacji insulinoterapii w ramieniu komparatora”.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenie, poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy skuteczności. Dodanie wildagliptyny do terapii INS±MET okazało się IS bardziej skuteczne niż terapia PLA+INS±MET w zakresie:

- średniej zmiany stężenia HbA1c od wartości początkowych,
- odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie,
- odsetka chorych, którzy uzyskali HbA1c (z wyjściowym HbA1c ≥7%) oraz z wyjściowym HbA1c pomiędzy 7 a 8%)
- odsetka chorych którzy uzyskali HbA1c ≤ 6,5%,
- redukcji HbA1c o 0,7% (Fonseca 2007: WIL+INS vs PLA+INS),
- redukcji stężenia cholesterolu całkowitego, LDL i nie-HDL (Fonseca 2007: WIL+INS vs PLA+INS)

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

Analiza bezpieczeństwa

WIL vs SUL

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, powodujących dostosowanie dawki lub zakłócenia w podawaniu leku oraz zgonów.

W grupie WIL w porównaniu do grupy SUL istotnie statystycznie rzadziej występowały astenia (OR=0,40 [95% CI: 0,20; 0,79], RD=-0,03 [-0,05; -0,01]) oraz hipoglikemia 1. stopnia (OR=0,28 [0,09; 0,86], RD=-0,02 [-0,03; -0,003]), nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania: ≥2 epizodów hipoglikemii u 1 pacjenta, zapalenia nosogardła, grypy, bólu głowy i biegunki.

WIL+SUL vs INS+SUL

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz zgonów.

Wystąpienie ≥1 potwierdzonego epizodu hipoglikemii raportowano u istotnie mniejszego odsetka pacjentów leczonych WIL+SUL niż w grupie INS+SUL (OR=0,38 [0,17; 0,84], RD=-0,16 [-0,28; -0,03], NNT=7 [4; 31]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+SUL oraz INS+SUL w częstości występowania poszczególnych AEs.

Wnioskodawca opisuje, że wykazano trend w kierunku większej częstości występowania nadciśnienia, a także zaburzeń naczyniowych w grupie WIL+SUL w porównaniu do grupy INS+SUL, jednak wyniki OR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

WIL+MET+SUL vs INS+MET+SUL

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, iż u pacjentów leczonych terapią z wildagliptyną IS częściej niż u pacjentów leczonych terapią z insuliną występowały zawroty głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania. W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych nie wystąpiły IS różnice.

WIL+INS±MET vs PLA+INS±MET

U pacjentów leczonych WIL+INS±MET częściej niż w grupie leczonej placebo występowały zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia czy poważne zdarzenia, jednak różnice nie były IS. Ponadto, w grupie stosującej wildagliptynę w porównaniu do grupy placebo istotnie częściej występowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, natomiast istotnie rzadziej raportowano zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

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

- w monoterapii – u pacjentów, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji;
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, jeśli produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.

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

- w przypadku porównania WIL vs SUL **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3. Ustawy o refundacji (przedstawiono randomizowane badanie, którego wyniki wskazują na lepszą skuteczność technologii wnioskowanej);
- w przypadku pozostałych porównań **zachodzą** okoliczności art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji.

Dla celów analizy przyjęto techniki:

- analizy kosztów-użyteczności (CUA) – w przypadku I linii leczenia,
- analizy minimalizacji kosztów – dla pozostałych linii leczenia.

W opinii Agencji w przypadku porównania z insulinoterapią w schemacie WIL+INS vs Intensyfikacja INS zastosowanie techniki analizy minimalizacji kosztów nie jest uzasadnione ze względu na brak dowodów naukowych potwierdzających tożsamą (czy też zbliżoną) skuteczność analizowanych schematów terapeutycznych.

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

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

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

- II linia leczenia (vs INS) – [redacted] w wysokości [redacted] zł
- III linia leczenia (vs INS) – [redacted] w wysokości [redacted] zł
- intensyfikacja insulinoterapii – [redacted] w wysokości [redacted] zł.

W związku z aktualnym Obwieszczeniem MZ istnieje grupa limitowa dla leków DPP-4 (258.0), do której kwalifikuje się wnioskowana technologia, ze względu na przedstawione wyniki nie szacowano progowych/urzędowych cen zbytu w ramach perspektywy NFZ w przypadku, gdyby cena wildagliptyny przekraczała wielkość limitu – [redacted]

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

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

- o nie uwzględniono czasu do włączenia kolejnej terapii/ zamiany leczenia;
- o nie uwzględniono szeregu zdarzeń niepożądanych, w tym wtórnych, związanych z niewłaściwie kontrolowaną glikemią;
- o nie uwzględniono charakterystyki wejściowej modelowanej populacji (różna skuteczność terapii).

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Glypviso

Ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje dla produktów leczniczych innych niż Glypviso zawierających wildagliptynę, tj. Galvus i Jalra: 15 rekomendacji pozytywnych i 5 rekomendacji negatywnych. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na zmniejszanie przez wildagliptynę poziomu HbA1c czy nie gorszą skuteczność w porównaniu z komparatorami (hipoteza „non-inferiority”) oraz zbliżony koszt w porównaniu do komparatorów. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na nieustaloną skuteczność wildagliptyny w niektórych populacjach oraz błędy metodologiczne w analizach wnioskodawców, jak nieprawidłowo dobrany komparator.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

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

Tabela 55. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

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

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1) Analiza nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. c Rozporządzenia)</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W ramach analizy nie przedstawiono oszacowań dla populacji, w której oceniana technologia (wildagliptyna) jest refundowana (na dzień złożenia wniosku). Przedstawione oszacowania liczby pacjentów (czy też pacjentolat) uwzględniają tą grupę pacjentów w dalszych oszacowaniach (nie są to zatem pacjenci dodatkowi względem scenariusza aktualnego, zawyzając nową populację).</p>	NIE	<p>Uzasadnienie wnioskodawcy:</p> <p>„Nie przedstawiono oszacowań dla populacji, w której oceniana technologia (wildagliptyna) jest refundowana, ponieważ na dzień złożenia wniosku nie było dostępnych danych sprzedażowych, dotyczących sprzedaży wildagliptyny, gdyż jej refundację rozpoczęto dnia 1 września 2022 r. (informacje o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–wrzesień 2022 r. dostępne są dopiero od dnia 02.12.2022 r.). Pomijając wyżej nadmieniony fakt, zgodnie z aktualnie dostępnymi danymi sprzedażowymi (za okres wrzesień–październik 2022 r.; DGL styczeń–wrzesień 2022, DGL styczeń–październik 2022) wildagliptynę stosuje 957 chorych. Dane te dotyczą jednak wildagliptyny refundowanej jedynie we wskazaniu w terapii skojarzonej z metforminą, które nie jest przedmiotem niniejszej analizy. Z uwagi na to, uwzględnienie dostępnych danych sprzedażowych wildagliptyny w scenariuszu istniejącym jest niezasadne.”</p>

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Dicembrini 2020a** Dicembrini I, Monterecci C, Nreu B, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer in patients treated with Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors: An extensive and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 159:107981.
- Dicembrini 2020b** Dicembrini I, Nreu B, Monterecci C, et al. Risk of cancer in patients treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: an extensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2020; 57(6):689-96.
- Farah 2019** Farah D, Leme GM, Eliaschewitz FG, et al. A safety and tolerability profile comparison between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulfonylureas in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 149:47-63.
- Foley 2009** Foley JE, Sreenan S. Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2009;41(12):905-9.
Raport Novartis: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000540-24/results>
- Fonseca 2007** Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50(6):1148-55.
Raport Novartis: <https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=2277>
- Forst 2015** Forst T, Koch C, Dworak M. Vildagliptin versus insulin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with sulfonylurea: results from a randomized, 24 week study. *Curr Med Res Opin* 2015;31(6):1079-84.
Raport Novartis: <https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=12643>
- Jia 2019** Jia Y, Lao Y, Zhu H, et al. Is metformin still the most efficacious first-line oral hypoglycaemic drug in treating type 2 diabetes? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2019; 20(1):1-12.
- Kothny 2013** Kothny W, Foley J, Kozlovski P et al. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(3):252-7
Raport Novartis: <https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=7264>
- LEAD-5** Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O et al. Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs. insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52(10):2046-55.
- Lukashevich 2014** Lukashevich V, Del Prato S, Araga M, Kothny W. Efficacy, and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(5):403-9.
Raport Novartis: <https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=7383>
- Mannucci 2021** Mannucci E, Nreu B, Monterecci C, et al; SID-AMD joint panel for Italian Guidelines on Treatment of Type 2 Diabetes. Cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: An extensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021 22; 31(10):2745-55.
- Wang 2019** Wang, N., et al., Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.: Targets Ther.*, 2019; 12: 1513-26.
- Yang 2020** Yang, J., et al., Effect of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors Used in Combination with Insulin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic review and Meta-analysis. *Diabetes Ther* 2020; 11(10): 2371-2382.
- Zhang 2021** Zhang YS, Zheng YD, Yuan Y, et al. Effects of Anti-Diabetic Drugs on Fracture Risk: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12:735824.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ADA 2023** El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al., American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes - 2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1):S140–S157
- ADA-EASD 2022** Davies JM et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* (2022) 65:1925–1966. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
- AWMSG 2012** All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation. Advice No: 3012 – September 2012. Vildagliptin (Galvus®) 50 mg tablets. Limited submission by Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. <https://awttc.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-vildagliptin-galvus-1393/> [dostęp: 01.02.2023].
- AWMSG 2013** All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation. Advice No: 0213 – February 2013. Vildagliptin (Galvus®) 50 mg tablets. Submission by Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. <https://awttc.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-vildagliptin-galvus-1531/> [dostęp: 01.02.2023].
- HAS 2008** Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis 10 décembre 2008. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-02/galvus_-_ct-5731.pdf [dostęp: 01.02.2023].

HAS 2011 Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis 7 septembre 2011. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/jalra_-_ct9789.pdf [dostęp: 01.02.2023].

HAS 2012 Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis 21 novembre 2012. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/galvus_ei_monotherapie_avis2_ct12484.pdf

HAS 2014a Haute Autorité de Santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Avis 29 octobre 2014. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12728_GALVUS_JALRA_AVIS3postaud_CT12728.pdf [dostęp: 01.02.2023].

HAS 2014b Haute Autorité de Santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Avis 29 octobre 2014 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13727_GALVUS_JALRA_PIC_EITTriT_Avis2_CT13727.pdf [dostęp: 01.02.2023].

HAS 2015 Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis 20 mai 2015. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13267_GALVUS-JALRA_PIS_RI_Avis2_CT13267.pdf [dostęp: 01.02.2023].

HAS 2021 Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis 21 juillet 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19187_GLIPTINES_REEVAL_PIC_%20Avis%20def_CTEVAL520.pdf [dostęp: 01.02.2023].

NICE 2015/2022 Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline. Published: 2 December 2015. www.nice.org.uk/guidance/ng28 [dostęp: 01.02.2023].

PBAC 2010 https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-03/vildagliptin_GALVUS.pdf [dostęp: 01.02.2023].

PBAC 2013 <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/vildagliptin-psd-07-2013.pdf> [dostęp: 01.02.2023].

PBAC 2016 <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/vildagliptin-psd-march-2016.pdf> [dostęp: 01.02.2023].

PBAC 2017 <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/vildagliptin-psd-november-2017.pdf> [dostęp: 01.02.2023].

PTD 2022 Czupryniak L, Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E et al. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Curr Top Diabetes, 2022; 2 (1): 1–134. <https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/CTID-1-2022-pl.pdf> [dostęp: 13.12.2022].

SMC 2007 Scottish Medicines Consortium. Vildagliptin 50mg tablets (Galvus®) No. (435/07). Novartis. 7 December 2007 (Issued March 2008) https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2478/vildagliptin_50mg_tablets_galvus_final_issued_march_08_amended_010408_for_website.pdf [dostęp: 01.02.2023].

SMC 2009 Scottish Medicines Consortium. Vildagliptin 50mg tablets (Galvus®) No. (571/09). Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. 04 September 2009. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2479/vildagliptin_galvus_final_september_2009_for_website.pdf [dostęp: 01.02.2023].

SMC 2012 Scottish Medicines Consortium. Vildagliptin 50mg tablets (Galvus®) SMC No. (826/12). Novartis. 07 December 2012. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2480/vildagliptin_galvus_final_december_2012_for_website.pdf [dostęp: 01.02.2023].

SMC 2013 Scottish Medicines Consortium. Vildagliptin 50mg tablets (Galvus®) SMC No. (875/13) Novartis Europharm Limited 08 November 2013 https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2481/vildagliptin_galvus_final_november_2013_for_website.pdf [dostęp: 01.02.2023].

Pozostałe publikacje

Cavero-Redondo 2017 Cavero-Redondo I, Peleteiro B, Álvarez-Bueno C, Rodríguez-Artalejo F, Martínez-Vizcaíno V. Glycated haemoglobin A1C as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: A systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017;7(7).

ChPL Glypvido Charakterystyka Produktu Leczniczego Glypvido (03.2022) <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37836/characteristic>

Drummond 2015 Drummond M, Torrance G, Stoddart G, Claxton K, Sculpher M. Methods for the economic evaluation of Health Care Programmes. 4th ed. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2015.

Eeg-Olofsson 2010 Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Svensson A-M, Gudbjörnsdóttir S, et al. New aspects of hba1c as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes: An observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). Journal of Internal Medicine. 2010;268(5):471–82.

EMA 2013a <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-investigates-findings-pancreatic-risks-glp-1-based-therapies-type-2> (data publikacji 26.03.2013)

EMA 2013b <https://www.ema.europa.eu/en/news/investigation-glp-1-based-diabetes-therapies-concluded> (data publikacji: 26.07.2013)

Ericsson 2013 Ericsson Å, Pollock RF, Hunt B, Valentine WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. Journal of Medical Economics. 2013;16(12):1442–52.

Evans 2014 Evans M, Wolden M, Gundgaard J, Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin from the UK Health Care Cost Perspective. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2014;16(4):366–75.

- FDA 2015** <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-dpp-4-inhibitors-type-2-diabetes-may-cause-severe-joint-pain> (data publikacji: 28.08.2015)
- Fichna 2012** Fichna P, Franek E, Gajos G, Gumprecht J, Koblik T, Krętownski A, et al. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny analogowej Novo Nordisk z preparatami insuliny ludzkiej na podstawie dowodów Evidence Based Medicine (EBM). *Diabetologia Kliniczna*. 2012;1(3):121-5
- Fichna 2013** Fichna P, Franek E, Gajos G, Gumprecht J, Koblik T, Krętownski A, et al. Wskazówki dotyczące stosowania analogów insuliny firmy Novo Nordisk u pacjentów z cukrzycą typu 2. *Diabetologia Kliniczna*. 2013;2(4):150-7
- Golicki 2010** Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJV. Valuation of EQ-5D health states in Poland: First TTO-based social value set in central and Eastern Europe. *Value in Health*. 2010;13(2):289-97.
- Gough 2013** Gough SCL, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/ML once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2536-42.
- Ko 2022** Ko JH, Kim TN. Type 2 diabetes remission with significant weight loss: Definition and evidence-based interventions. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. 2022;31(2):123-33.
- Lind 2019** Lind M, Pivodic A, Svensson A-M, Ólafsdóttir AF, Wedel H, Ludvigsson J. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based Cohort Study. *BMJ*. 2019;:l4894.
- Onishi 2013** Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo SJ, Clauson P, Tamer SC, Park S. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: 26-week, randomized, controlled Pan-Asian, treat-to-target trial. *Journal of Diabetes Investigation*. 2013;4(6):605-12.
- Ratner 2013** Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: A pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;15(2):175-84.
- Turicchi 2020** Turicchi J, O'Driscoll R, Horgan G, Duarte C, Palmeira AL, Larsen SC, et al. Weekly, seasonal and holiday body weight fluctuation patterns among individuals engaged in a European multi-centre behavioural weight loss maintenance intervention. *PLOS ONE*. 2020;15(4).
- Yavropoulou 2015** Yavropoulou MP, Pikilidou M, Kotsa K, Michopoulos A, Papakonstantinou E, Yovos JG. Efficacy and tolerability of vildagliptin as first line treatment in patients with diabetes type 2 in an outpatient setting. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2015;14(1).
- Zinman 2012** Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012;36(12):2464-71.
- Zozulińska-Ziólkiewicz 2016** Zozulińska-Ziólkiewicz D, Wolnik B, Wender-Ożegowska E, Malecki M, Krętownski A, Koblik T, et al. Compliance in diabetes — target or way to success? *Clinical Diabetology*. 2016;5(1):32-9.
- Zrubka 2019** Zrubka Z, Golicki D, Prevornik-Rupel V, Baji P, Rencz F, Brodsky V, et al. Towards a central-Eastern European EQ-5D-3L population norm: Comparing data from Hungarian, Polish and Slovenian Population Studies. *The European Journal of Health Economics*. 2019;20(S1):141-54.

13. Załączniki

Załącznik 1. Wykaz leków refundowanych w cukrzycy typu 2 (grupy limitowe uwzględnione w rozdziale 3.5)