

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4230.15.2022
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Glypviso (wildagliptyna) do stosowania jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2: <ul style="list-style-type: none"><li>• w monoterapii u pacjentów, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji;</li><li>• w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.</li></ul>

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

**W przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.**

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:** .....Witold Wrona, HealthQuest.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

.....Wniosek o objęcie refundacją leku Glypviso.....

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021, poz. 1285 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

~~nie zachodzą~~ okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.);

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), tj.:

~~pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;~~

~~pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~

~~pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~

~~posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....brak.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

14.02.2023 r., Witold Wrona

**Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie 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).**

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

14.02.2023 r., Witold Wrona

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi												
Rozdz. 3,6 str. 23; Rozdz. 4.1.1, str. 25, tab. 9; Rozdz. 10, str. 81	<p><b>Poprawny wybór komparatorów (technologii, które lek Glypviso może zastąpić) – wykluczenie leków z grupy iSGLT-2, aGLP-1 oraz akarbozy:</b></p> <p>Ze względu na zapisy o braku porównania z dodatkowymi technologiami i wynikającymi z tego ograniczeniami analiz prosimy o przyjęcie poniższego:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wildagliptyna (niezależenie od połączenia z metforminą) oraz inne inhibitory DPP-4 nie są alternatywą dla chorych, którzy kwalifikują się do stosowania leków z innych grup (iSGLT-2, aGLP-1). Pozycjonowanie kliniczne leków z grup iDPP-4 i SGLT-2, GLP-1 jest całkowicie rozbieżne. W przypadku bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, leki z grup iSGLT-2 i aGLP-1 są preferowane i nie ma dla nich alternatywnej opcji terapeutycznej. iDPP-4 są lekami do stosowania w początkowym okresie leczenia, jako alternatywa dla SU, względem których podobnie obniżają HbA1c (w badaniach bezpośrednio porównujących te opcje). Leki z grupy iDPP-4 nie będą zastępować leków z grupy iSGLT-2 ani aGLP-1, stosowanych na kolejnych etapach leczenia. Sprowadzenie 3 grup lekowych (iDPP-4, iSGLT-2 i aGLP-1) do jednego koszyka lekowego, stosowanego wymiennie, jest niezgodne ze specyfiką skuteczności i bezpieczeństwa tych grup lekowych i z wytycznymi klinicznymi.</li> <li>2. W żadnym ze zidentyfikowanych raportów HTA dla leków stosowanych w cukrzycy, akarboza nie stanowi opcji terapeutycznej, przyjętej jako komparator. Również w analizach ocenianych historycznie przez AOTMiT dla oryginalnego produktu Eucreas® wildagliptyna + metformina (AWA do zlecenia 253/2013), akarboza nie była oczekiwana jako komparator. Tym bardziej aktualnie nie jest to odpowiedni komparator, ze względu na usunięcie leku z wytycznych PTD i zmniejszające się z roku na rok realne zużycie (dane prezentowane przez analityków AOTMiT). Wskazuje to na co najwyżej historyczne znaczenie akarbozy jako komparatora. Zgodnie z zaprezentowanym w AWA rysunkiem nr 1 (<i>Stosowane opcje terapeutyczne w leczeniu cukrzycy – rozpowszechnienie</i>) – akarboza stanowi 1,9%, pochodne sulfonilomocznika – 26,3%; tym samym brak akarbozy jako komparatora nie może wpływać na ocenę wartości klinicznej wildagliptyny w połączeniu z metforminą. Hipotetyczne porównanie wildagliptyny z akarbozą oferuje chorym skuteczne i rekomendowane leczenie oraz generuje oszczędności dla płatnika oraz chorego. Na każdego pacjenta, który zamieni terapię akarbożą na wildagliptynę zostaną wygenerowane oszczędności na poziomie 87,44 PLN z perspektywy NFZ.</li> </ol> <table border="1" data-bbox="464 1536 1358 1697"> <thead> <tr> <th>Substancja czynna</th> <th>Perspektywa NFZ</th> <th>Perspektywa NFZ + pacjent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>WIL</td> <td>378,62</td> <td>540,88</td> </tr> <tr> <td>Akarboza</td> <td>466,06</td> <td>726,76</td> </tr> <tr> <td>Różnica</td> <td>-87,44</td> <td>-185,88</td> </tr> </tbody> </table> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Zestawienie argumentów przedstawiono poniżej:</li> </ol>	Substancja czynna	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	WIL	378,62	540,88	Akarboza	466,06	726,76	Różnica	-87,44	-185,88
Substancja czynna	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent											
WIL	378,62	540,88											
Akarboza	466,06	726,76											
Różnica	-87,44	-185,88											

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="389 197 644 304">Komparator oczekiwany przez AOTMiT</td> <td data-bbox="644 197 1385 304">Argumenty za wykluczeniem leków jako komparatorów</td> </tr> <tr> <td data-bbox="389 304 644 472">akarboza</td> <td data-bbox="644 304 1385 472">Od 2021 r. lek nierekomendowany w wytycznych. Najmniejsza siła działania hipoglikemizującego wśród leków wymienianych w wytycznych PTD do 2020 roku. Konsekwentnie zmniejszający się udział w rynku. Koszt terapii wyższy niż w przypadku leczenia wildagliptyną.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="389 472 644 607">iSGLT-2, aGLP-1</td> <td data-bbox="644 472 1385 607">Refundacja wyłącznie u chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Od 2020 r. leki preferowane w wytycznych w przypadku ChSN lub PChN. Duża siła działania hipoglikemizującego.</td> </tr> </table>	Komparator oczekiwany przez AOTMiT	Argumenty za wykluczeniem leków jako komparatorów	akarboza	Od 2021 r. lek nierekomendowany w wytycznych. Najmniejsza siła działania hipoglikemizującego wśród leków wymienianych w wytycznych PTD do 2020 roku. Konsekwentnie zmniejszający się udział w rynku. Koszt terapii wyższy niż w przypadku leczenia wildagliptyną.	iSGLT-2, aGLP-1	Refundacja wyłącznie u chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Od 2020 r. leki preferowane w wytycznych w przypadku ChSN lub PChN. Duża siła działania hipoglikemizującego.
Komparator oczekiwany przez AOTMiT	Argumenty za wykluczeniem leków jako komparatorów						
akarboza	Od 2021 r. lek nierekomendowany w wytycznych. Najmniejsza siła działania hipoglikemizującego wśród leków wymienianych w wytycznych PTD do 2020 roku. Konsekwentnie zmniejszający się udział w rynku. Koszt terapii wyższy niż w przypadku leczenia wildagliptyną.						
iSGLT-2, aGLP-1	Refundacja wyłącznie u chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Od 2020 r. leki preferowane w wytycznych w przypadku ChSN lub PChN. Duża siła działania hipoglikemizującego.						
Rozdz. 4.1.4, str. 31	<p><b>Porównanie skuteczności WIL+INS vs intensyfikacja INS:</b></p> <p>Nie zidentyfikowano badań porównujących wildagliptynę z komparatorem który formalnie zdefiniowano jako „intensyfikacja leczenia insuliną”. Nie należy się spodziewać, żeby tego typu badania pojawiły się w przyszłości. Wildagliptyna zgodnie z wytycznymi i praktyką kliniczną, będzie skierowana głównie do chorych na wczesnym etapie leczenia cukrzycy. Badania Fonseca 2007 i Kothny 2013 są badaniami, w których wildagliptyna jest dodawana do insuliny vs porównanie z kontynuacją leczenia insuliną. Upraszczając założono, że tego typu badania będą dla analizowanego problemu decyzyjnego najlepszą alternatywą do oceny leczenia skojarzonego WIL+INS. Ze względu na ograniczenia takich danych w analizie ekonomicznej analizowano wyłącznie koszty obu terapii.</p>						
Rozdz. 5.3.1, str. 57	<p><b>Ocena ekonomiczna WIL+INS vs intensyfikacja INS w kontekście ograniczenia danych klinicznych:</b></p> <p>W analizie ekonomicznej przyjęto uproszczone, ale realne klinicznie założenie o podobnych efektach hipoglikemizujących analizowanych strategii terapeutycznych, które mogą ujawnić się przez modyfikacje dawki INS. Inne punkty końcowe ocenione w badaniach Fonseca 2007 i Kothny 2013 nie dały podstaw do uwzględnienia ich w analizie kosztów-konsekwencji. W efekcie wykluczono analizę kosztów-konsekwencji. Przeprowadzono konserwatywną analizę minimalizacji kosztów, porównując koszt wildagliptyny z insuliną w zmodyfikowanej dawce. Takie podejście jest zgodne z intuicją kliniczną, gdzie dodanie leku do insulinoterapii pozwala na uniknięcie koniecznego wzrostu dawki INS.</p>						
Rozdz. 5.3.1, str. 56	<p><b>Poprawny horyzont czasowy w modelu CUA (1 z 4 analiz ekonomicznych):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (rozdz. 4.3 Horyzont czasowy, str. 32):</b> „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów”; stąd oczekiwanie modelowania efektów w dożywotnim horyzoncie w momencie, kiedy dane kliniczne nie obejmują długofalowych różnic lub gdy założono, że takich różnic nie ma, nie jest uzasadnione.</li> <li>W żadnym z badań dla leków z grupy iDPP-4 nie wykazano wpływu na przeżycie całkowite chorych.</li> <li>Badania dla wildagliptyny miały maksymalny okres obserwacji 104 tyg. i taki został zaimplementowany do modelu. W modelu uwzględniono dwa parametry kliniczne (spadek masy ciała oraz zmniejszenie ryzyka epizodów hipoglikemii), dla których wykazano przewagę kliniczną. Dało to podstawy do konstrukcji uproszczonego modelu ekonomicznego w horyzoncie 2 lat.</li> <li>W uproszczonym modelu nie adresowano parametru przeżycia ze względu na brak danych klinicznych dotyczących wpływu wildagliptyny na przeżycie</li> </ol>						

	<p>całkowite. Dostępne w tym momencie dojrzałe dane dla całej grupy leków iDPP-4 wskazują na brak wpływu na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego i tym samym modelowanie długofalowych efektów w tym zakresie nie różnicuje porównywanych ramion w czasie – inkrement wartości jest równy zero. Historyczne modelowanie tych efektów (na przykład w analizach z 2013 roku) wynikało z oczekiwanego wpływu leków na ryzyko sercowo-naczyniowe (badanie TECOS nie potwierdziło takiego wpływu).</p> <p>Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Jul 16;373(3):232-42.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Przyjęcie założeń o długofalowym rozwoju ścieżek terapeutycznych i odległych konsekwencjach stosowania wildagliptyny lub innych leków z grupy iDPP-4 jest obciążone bardzo dużą niepewnością. Należy podkreślić, że potencjalny różnicujący wpływ na rozwój choroby (przeżycie całkowite), rozumiany jako ryzyko rozwoju powikłań cukrzycowych faktycznie wpływających na przeżycie całkowite, jest głównie związane z istotnym zróżnicowaniem poziomu wyrównania glikemii (wpływ na stężenie HbA1c). Leki z grupy iDDP-4 mają ugruntowaną pozycję leków alternatywnych dla SU przy zbliżonej sile hipoglikemizującej (pierwsza rejestracja FDA w 2006 r.), a przewagi w zakresie wpływu na przeżycie całkowite nie zostały wykazane, stąd w sposób naturalny nie zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej, jako element różnicujący.</li> <li>6. Przyjęcie hipotetycznych założeń o zróżnicowanym wpływie na przeżycie nie zwiększa jakości oraz wiarygodności analiz, a tym samym nie ma wartości w podejmowaniu decyzji przez Prezesa AOTMiT, a potem Ministra Zdrowia.</li> <li>7. W domenie publicznej są dostępne opublikowane analizy ekonomiczne przeprowadzane u chorych z cukrzycą w krótkim horyzoncie czasowym lub ograniczone do modelowania jedynie zdarzeń niepożądanych (Pollock 2018, Ericsson 2013, Langer 2013, Evans 2014) i wskazują, że uproszczone podejście jest uznane.</li> </ol> <p>Pollock RF, Chubb B, Valentine WJ, et al. Evaluating the cost-effectiveness of insulin detemir versus neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes in the UK using a short-term modeling approach. <i>Diabetes Metab Syndr Obes.</i> 2018 May 16;11:217-226.  Ericsson Å., Pollock R.F., Hunt B., et al. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. <i>J Med Econ.</i> 2013,16(12):1442-52.; Evans M., Wolden M., Gundgaard J., .. et al. 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. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014, 16(4):366-75; Langer, J., Hunt, B., Valentine, W.J.: Evaluating the short-term cost-effectiveness of liraglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes failing metformin monotherapy in the United States. <i>J Manag. Care Pharm.</i> 19(3), 237–246 (2013).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>8. Należy zauważyć, że ograniczone horyzonty czasowe (nie dożywotnie) były praktyką w niektórych analizach ekonomicznych w obszarze diabetologii i nie były podważane przez analityków AOTMiT: Tresiba (insulina degludec) - roczny horyzont czasowy – pozytywna ograniczona REK z 18 października 2016 r.; Ryzodeg (insulinum degludecum) – 5-letni horyzont czasowy – pozytywna REK z 30 kwietnia 2019 r.</li> <li>9. Podsumowując: mając na uwadze dwa kluczowe parametry skuteczności i brak długofalowego wpływu na przeżycie przyjęto, że w jednym z porównań uproszczony model ekonomiczny w horyzoncie dwuletnim będzie wystarczający. Dla pozostałych dwóch porównań przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.</li> </ol>
<p>Rozdz. 5.3.1, str. 56</p>	<p><b>Brak możliwości wykorzystania danych ze specyficznego badania VERIFY:</b></p> <p>Wskazywane badanie VERIFY 2019 dotyczy innego problemu decyzyjnego i nie spełnia kryteriów włączenia do żadnego z analizowanych porównań. Specyfika badania VERIFY polega na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• włączeniu populacji chorych dotychczas nieleczonych;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• porównywaniu leczenia wildagliptyną z placebo (WIL+MET vs PLA+MET);</li> <li>• uwzględnieniu bardzo niskiego wyjściowego poziomu HbA1c – średnio 6,7%;</li> <li>• rozpoczynaniu terapii od razu od WIL+MET, co nie jest opisywane w ChPL jako właściwe.</li> </ul> <p>Mając na uwadze powyższe, sam długi horyzont obserwacji w badaniu VERIFY 2019 nie jest wystarczający do wykorzystania tego badania w analizach.</p> <p>Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2019 Oct 26;394(10208):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31542292.</p>								
<p>Rozdz. 5.3.2, str. 58</p>	<p><b>Użyteczności stanów zdrowia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zgodnie z opisem na stronie 28 analizy ekonomicznej wnioskodawcy, bazową użyteczność chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce przyjęto na podstawie opracowania Beudet 2014. W analizie Nie zostało nigdzie stwierdzone, że jest to użyteczność uzyskana na podstawie danych polskich. W modelu pacjent niezależnie od przyjmowanej terapii ma taką samą użyteczność wyjściową (podstawową), która nie wpływa na różnice w efekcie zdrowotnym między analizowanymi terapiami. Podstawowa użyteczność w modelu mogła być wyzerowana i model również generowałby takie same wyniki.</li> <li>2. Poniżej przedstawiono przykładowe zestawienie wartości użyteczności w modelu z powszechnie akceptowanymi wartościami wykorzystywanymi w ramach modelu IQVIA Core Diabetes Model 9.0.</li> </ol> <table border="1" data-bbox="392 1041 1394 1207"> <thead> <tr> <th></th> <th>BC</th> <th>SA</th> <th>CORE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej</td> <td>-0,0470</td> <td>-0,006</td> <td>-0,055</td> </tr> </tbody> </table> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. W oparciu o powyższy przykład widać, że przyjęte w analizie wartości już w scenariuszu podstawowym są poniżej wartości wykorzystywanych w IQVIA Core Diabetes Model oraz są jeszcze niższe w analizie wrażliwości. Tym samym podejście autorów modelu można uznać za konserwatywne i niedoszacowujące efektów zdrowotnych.</li> <li>4. W analizie dla leku Glypviso zostały wykorzystane identyczne dane jak w analizie dla leku Vimetso (AWA 30.01.2023 r.), do których analitycy nie zgłaszali zastrzeżeń.</li> </ol>		BC	SA	CORE	ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej	-0,0470	-0,006	-0,055
	BC	SA	CORE						
ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej	-0,0470	-0,006	-0,055						
<p>Rozdz. 5.3.2, str. 59</p>	<p><b>Dawkowanie dotyczy porównania WIL+SU vs INS+SU:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dziękujemy za wskazanie pomyłki. W analizowanej populacji porównanie dotyczy kosztów leczenia wildagliptyną vs INS. Zgodnie z przyjętymi założeniami i analizą minimalizacji kosztów w porównaniu wykazano istotne oszczędności dla płatnika. W przypadku uwzględnienia dawki 50 mg oszczędności zostałyby pogłębione.</li> <li>2. Korekta dodatkowo poprawia wyniki (działa na korzyść wildagliptyny) i nie wpływa na wnioski wskazujące na przewagę kosztową wildagliptyny w tym porównaniu.</li> </ol>								
<p>Rozdz. 5.3.2, str. 60</p>	<p><b>Uzasadniony brak sekwencji leczenia:</b></p> <p>Wildagliptyna jest pozycjonowana jako terapia alternatywna dla pochodnej sulfonilomocznika – leku o podobnej sile leczenia hipoglikemizującego przy lepszym profilu bezpieczeństwa. Wskazywana przez analityków AOTMIT konieczność</p>								

	intensyfikacji leczenia jako kolejny etap leczenia cukrzycy (badanie Yavropoulou 2015), wynika z postępu choroby i konieczności dołączenia leków dla wzmocnienia siły hipoglikemizującej. Z dużym prawdopodobieństwem można wskazać, że sekwencja lekowa i okresy stosowania poszczególnych technologii będą podobne w grupie leczonej wildagliptyną i pochodną sulfonylomocznika. Podobna sekwencja dla obu grup lekowych (szczególnie na początkowych etapach leczenia cukrzycy) nie będzie różnicować leków i wpływać na wnioski.
Rozdz. 6.1.2, str. 64	<p><b>Poprawne wykorzystanie najbardziej wiarygodnych źródeł danych:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wnioskodawca ani wykonawca raportu nie dysponują alternatywnymi źródłami danych, które byłyby bardziej wiarygodne niż wykorzystane w raporcie HTA. Prezentowane przez analityków dane pochodzące z nieopublikowanych baz danych mogą stanowić element walidacyjny, ale analitycy agencji nie wskazują sposobu ani źródeł, które mogłyby być wykorzystane alternatywnie.</li> <li>2. Przytaczane przez analityków dane wskazują, że wyjściowa liczba chorych z cukrzycą wynosi 3 612 142 i jest wyższa od przyjętej w analizie 3 292 700 (różnica 9,7%). Testowane warianty maksymalne pokrywają wskazywany wzrost raportowania cukrzycy w danych NFZ.</li> </ol>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.