



Maysiglu (sitagliptyna[®]) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych

Uzupełnienie analiz HTA względem
minimalnych wymagań

Warszawa, 2023

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

1	Aktualność przedstawionej dokumentacji	4
1.1	Uwaga 1.....	4
2	Analiza kliniczna (AKL).....	6
2.1	Uwaga 2.....	6
2.2	Uwaga 3.....	7
2.3	Uwaga 4.....	10
2.4	Uwaga 5.....	12
2.5	Uwaga 6.....	13
3	Analiza ekonomiczna (AE)	15
3.1	Uwaga 6.....	15
3.2	Uwaga 7.....	18
3.3	Uwaga 8.....	19
3.4	Uwaga 9.....	19
3.5	Uwaga 10	20
4	Analiza wpływu na budżet (BIA).....	23
4.1	Uwaga 11.....	23
4.2	Uwaga 12	24
4.3	Uwaga 13	24
4.4	Uwaga 14	25
4.5	Uwaga 15	27
4.6	Uwaga 16	28
4.7	Uwaga 17	29
4.8	Uwaga 18	30
4.9	Uwaga 19	31
5	Wskazanie źródeł danych.....	34
5.1	Uwaga 20	34
5.2	Uwaga 21	34
5.3	Uwaga 22	35
6	Dodatkowe uwagi	36
6.1	Uwaga 23	36
6.2	Uwaga 24	36
6.3	Uwaga 25	37
6.4	Uwaga 26	37
6.5	Uwaga 27	37
7	Aneks	39
7.1	Analiza kliniczna	39
7.1.1	Dodatkowa populacja	39
7.1.2	Oszacowania aktualnych rocznych wydatków.....	40

7.2	Analiza ekonomiczna	41
7.2.1	SITA vs SUL (w monoterapii)	42
7.2.2	SITA vs INS (w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika)	48
7.2.3	SITA vs INS (w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika)	53
7.2.4	SITA vs intensyfikacja INS.....	58
7.3	Analiza wpływu na budżet	63
7.3.1	Wyniki analizy z perspektywy NFZ.....	63
7.3.2	Wyniki analizy z perspektywy wspólnej	73
	Spis tabel	84
	Spis rycin	87
	Bibliografia	88

1 Aktualność przedstawionej dokumentacji

1.1 Uwaga 1

Uwaga:

Informacje zawarte nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

W analizach wnioskodawcy stwierdzono nieaktualność danych:

- refundacyjnych - wskazano, iż oceniana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w żadnym wskazaniu w żadnej grupie limitowej (rozdział 3 APD, AE i BIA wnioskodawcy); zgodnie z obwieszczeniem technologia ta jest refundowana oraz istnieje określona grupa limitowa.
- kosztowych, w szczególności uwzględnienie cen jednostkowych ocenianych komparatorów na podstawie komunikatu DGL dot. kosztu leków dostępnych w ramach refundacji aptecznej za okres styczeń-maj 2022, pomimo dostępności nowszych danych (do lipca 2022 r.) na dzień złożenia wniosku <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8272.html>
- wykorzystanych źródeł prawa - nieaktualne zarządzenie Prezesa NFZ (dostępne 127/2022/DSOZ);
- danych sprzedażowych na podstawie komunikatów o refundacji aptecznej za okres styczeń-maj 2022, podczas gdy dostępne są komunikaty za okres styczeń-wrzesień 2022 <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/refundacja-apteczna-programy-lekowe-i-chemioterapia-zai-ix-2022>
- nt. skuteczności i bezpieczeństwa, tj. odnaleziono badania opublikowane przed datą złożenia wniosku, a po dacie zakończenia wyszukiwania w przeglądzie systematycznym:
 - Nathan DM, Lachin JM, Balasubramanyam A, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Glycemic Outcomes. *N Engl J Med* Sep 2022; 387(12): 1063-74. DOI: 10.1056/NEJMoa 2200433.
 - Nathan DM, Lachin JM, Bebu I, et al. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Microvascular and Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* Sep 2022; 387(12): 1075-88. DOI: 10.1056/NEJMoa2200436.

Odpowiedź:

W przytoczonych rozdziałach (rozdział 3 APD, AE i BIA) wskazano, iż „sitagliptyna (Maysiglu®) nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w żadnym wskazaniu w żadnej grupie limitowej”, co na dzień złożenia wniosku było zgodne z prawdą, ponieważ preparat Maysiglu® pojawił się na liście leków refundowanych dopiero od dnia 1 stycznia 2023 r.

(Obwieszczenie MZ). Przedstawiona informacja miała na celu ukazanie sytuacji refundacyjnej jedynie w odniesieniu do preparatu Maysiglu®, a nie innych preparatów zawierających sitagliptynę.

Wyniki analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet po aktualizacji modelu, w tym uwzględnieniu najnowszego obwieszczenia MZ (styczeń-luty 2023), komunikatu DGL (styczeń-listopad 2022) oraz zarządzenia Prezesa NFZ (21/2023/DSOZ) przedstawiono w aneksie (rozdz. 7).

Odnalezione przez analityków AOTMiT publikacje Nathan 2022a i Nathan 2022b dotyczą stosowania terapii dwulekowych w skojarzeniu z metforminą. Maysiglu® jest już refundowane w populacji chorych nieskutecznie leczonych metforminą (od 1 stycznia 2023 roku) i wskazanie to nie było przedmiotem analizy, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia wyników tych badań.

2 Analiza kliniczna (AKL)

2.1 Uwaga 2

Uwaga:

Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

Kryteria selekcji w AKL dotyczące populacji są niezgodne z zapisami z wniosku refundacyjnego, populacja docelowa przeglądu jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.

Poniżej zamieszczono tabelę zestawiającą porównanie populacji wg PICO i wniosku refundacyjnego.

PICO	Wniosek refundacyjny - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
<p>Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję; • u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji; • u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii; • u których dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką 	<p><u>Opis zarejestrowanych wskazań z wniosku:</u> Produkt leczniczy Maysiglu jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji. • w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji; • w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii; • w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z <u>agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPAR) (tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPAR jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii;</u> • w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii; • w trójskładnikowej doustnej w skojarzeniu z <u>agonistą receptora PPAR i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPAR jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami</u>

<p><i>insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</i></p>	<p><u><i>leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii.</i></u> <i>Produkt leczniczy Maysiglu jest także wskazany do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.</i></p>
---	---

Odpowiedź:

Sitagliptyna, w tym lek Maysiglu®, jest już refundowana w populacji chorych po nieskuteczności metforminy, w związku z czym w analizach nie uwzględniono terapii dwulekowej SITA+MET.

W analizie nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPARγ) w monoterapii i w połączeniu z metforminą ze względu na brak refundacji tiazolidynodionów w Polsce, a więc również istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów do leków z tej grupy, potwierdzony danymi sprzedażowymi - chorzy leczeni pioglitazonem stanowią ok. [REDAKTOR] chorych z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą, pochodnymi sulfonylomocznika lub pioglitazonem, a sprzedaż opakowań pioglitazonu stanowi ok. [REDAKTOR] sprzedaży pioglitazonu, metforminy i pochodnych sulfonylomocznika łącznie¹ (przytoczone dane Wnioskodawcy dołączono do niniejszego uzupełnienia). Mając na uwadze niskie zużycie pioglitazonu w Polsce uznano, że jego połączenia z sitagliptyną będą stanowiły marginalną część rynku, a takich połączeń nie uwzględniano w raporcie.

2.2 Uwaga 3

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).

Uzasadnienie:

Proszę o przeprowadzenie porównań z nw. komparatorami stanowiącymi refundowane technologie opcjonalne w poszczególnych subpopulacjach:

- 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;*
- Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz pochodnej sulfonylomocznika w monoterapii, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję: akarboza;*
- Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz metforminy w skojarzeniu z pochodną*

¹ Na podstawie danych sprzedażowych pioglitazonu (dane Wnioskodawcy) oraz danych sprzedażowych metforminy i pochodnych sulfonylomocznika (dane NFZ: raport NFZ z 2019 r. i Komunikat DGL 2021).

sulfonylomocznika: akarboza, SGLT2 (flozyny) + MET + pochodna SU, GLP-1 (analogi glukagonopodobnego peptydu 1) + MET + pochodna SU;

- Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz insuliny w ustalonej dawce (z metforminą lub bez metforminy): akarboza, SGLT2 + INS ± MET, GLP-1 + INS ± MET.

Odpowiedź:

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

Leki należące do agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitory SGLT-2 finansowane są ze środków publicznych w Polsce w bardzo ściśle określonej populacji, tj. u chorych z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² (tylko agoniści GLP-1) oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 (2 w przypadku agonistów GLP-1) lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość (tylko flozyny). Wskazania refundacyjne dla agonistów receptora GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2 są znacznie węższe niż wnioskowane wskazanie dla sitagliptyny. Pozycjonowanie kliniczne leków z grupy inhibitorów DPP-4 oraz inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 jest całkowicie rozbieżne. W przypadku bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego leki z grup iSGLT-2 i aGLP-1 są preferowane i nie ma dla nich alternatywnej opcji terapeutycznej. Inhibitory DPP-4 są lekami do stosowania w początkowym okresie leczenia, jako alternatywa dla pochodnych sulfonylomocznika, w porównaniu do których podobnie obniżają poziom HbA1c (w badaniach bezpośrednio porównujących te opcje). Leki z grupy inhibitorów DPP-4 nie będą zastępować leków z grupy iSGLT-2 ani aGLP-1 stosowanych na kolejnych etapach leczenia. Sprowadzenie 3 grup lekowych (iDPP-4, iSGLT-2 i aGLP-1) do jednego koszyka lekowego stosowanego wymiennie jest niezgodne z profilem skuteczności i bezpieczeństwa tych grup lekowych oraz wytycznymi klinicznymi. W związku z całkowicie odmiennym profilem docelowego pacjenta, **agoniści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2 nie stanowią komparatora dla sitagliptyny**.

Zgodnie z zaprezentowanym w AWA Vimetso rysunkiem nr 1 (*Stosowane opcje terapeutyczne w leczeniu cukrzycy - rozpowszechnienie*), akarboza stanowi 1,87% rynku, a pochodne sulfonylomocznika - 26,26%. Według danych DGL za 2021 r. (DGL 2021) sprzedaż akarbozy stanowi ok. 0,8% wszystkich OADs (w tym GLP-1) w odniesieniu do liczby sprzedanych DDD. Wyniki badania Witek 2012, dotyczącego Narodowego Rejestru Chorych na cukrzycę w Polsce (program pilotażowy), również sugerują niskie zużycie akarbozy w Polsce. Zgodnie z danymi NFZ opublikowanymi w raporcie NFZ z listopada 2019 r. „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” (NFZ 2019) w latach 2013-2018 obserwowano spadek (o ok. 16%) liczby pacjentów przyjmujących akarbozę (z 84,5 tys. w 2013 r. do 70,9 tys. w 2018 r.). **Dodatkowo, należy zaznaczyć, że**

aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022), podobnie jak wytyczne z 2021 roku (PTD 2021), nie uwzględniają stosowania akarbozy na żadnym etapie leczenia cukrzycy typu 2. Akarboza nie była definiowana jako komparator w żadnym ze zidentyfikowanych raportów HTA opublikowanych na stronie AOTMiT dla interwencji stosowanych w cukrzycy typu 2, w tym również w analizach ocenianych przez AOTMiT dla oryginalnego produktu Januvia® (AWA do zlecenia 125/2014) akarboza nie była oczekiwana jako komparator. Tym bardziej aktualnie, nie jest to odpowiedni komparator, ze względu na usunięcie leku z wytycznych PTD i zmniejszające się z roku na rok realne zużycie (AWA Vimetso). Wskazuje to na co najwyżej historyczne znaczenie akarbozy jako komparatora. Z uwagi na powyższe fakty, można wnioskować, że w praktyce akarboza nie będzie zastępowana przez inne leki przeciwcukrzycowe, w tym sitagliptynę, a brak akarbozy jako komparatora nie może wpływać na ocenę wartości klinicznej sitagliptyny. Hipotetyczne porównanie leku Maysiglu z akarbozą oferuje chorym skuteczne i rekomendowane leczenie oraz generuje oszczędności dla płatnika oraz chorego. Poniżej przedstawiono roczne koszty terapii z uwzględnieniem DDD wg WHO. Na każdego pacjenta, który zamieni terapię akarbozą na lek Maysiglu zostaną [REDAKTOWANE]

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

Substancja czynna	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Maysiglu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Akarboza	466,06	726,76
Różnica	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

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

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 leku Maysiglu.
iSGLT-2 i aGLP-1	Refundacja wyłącznie u chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Od 2020 r. leki preferowane w wytycznych w przypadku ChSN lub PChN. Duża siła działania hipoglikemizującego.

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

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

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

2.3 Uwaga 4

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

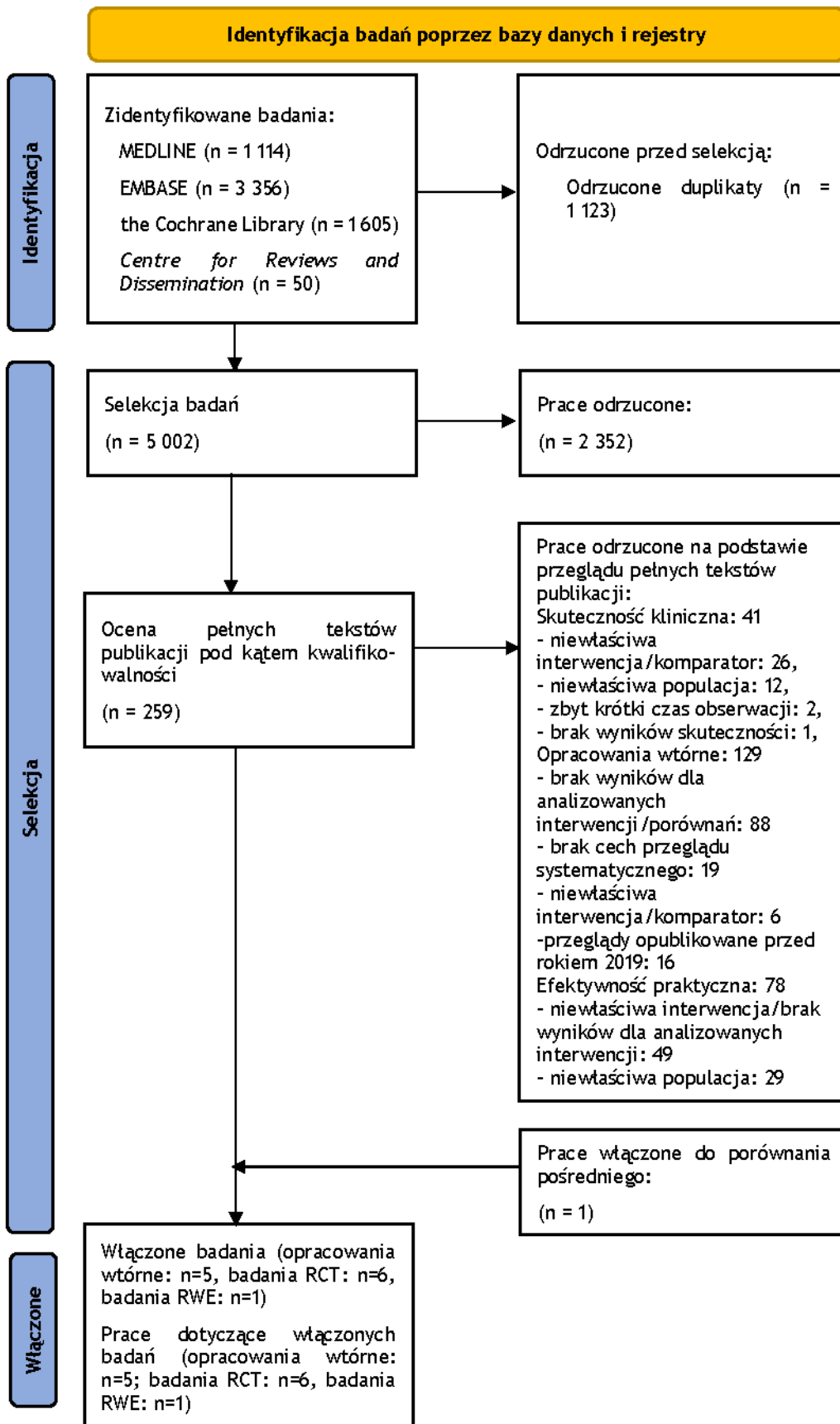
Uzasadnienie:

Aktualnie obowiązuje wzór diagramu PRISMA opublikowany na stronie https://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA_2020_flow_diagram_new_SRs_v1.docx, natomiast w analizie klinicznej wykorzystano poprzedni wzór diagramu.

Odpowiedź:

Przeprowadzono opis selekcji badań z uwzględnieniem liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci proponowanego, aktualnego diagramu PRISMA.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 (diagram PRISMA).



2.4 Uwaga 5

Opis metodyki badania zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia informacji wskazanych w punktach § 4. ust. 3 pkt 5 lit. A - c, e-f, h **Rozporządzenia dla badania Mamza 2016 oraz Tamez-Pérez 2015** (brak opisu w postaci tabelarycznej).

Odpowiedź:

Opis badania Tamez-Pérez 2015, obejmujący informacje wskazane w punktach § 4. ust. 3 pkt 5 przedstawiono w: lit. a - Tab. 14 (rozdz. 4.2.1), b - Tab. 17 (rozdz. 4.2.3), c - Tab. 15 (rozdz. 4.2.2), e - Tab. 12 (rozdz. 4.2.1), f - Tab. 20 (rozdz. 4.2.5), h - Tab. 14 (rozdz. 4.2.1) w Analizie klinicznej. Poniżej przedstawiono charakterystykę badania Mamza 2015 w postaci tabelarycznej.

Tab. 3. Charakterystyka badania Mamza 2015 włączonego do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
Mamza 2015	Retrospektywne badanie kohortowe	400 ośrodków w Anglii i Walii	9 802	Max. 52 tyg., średnio 38 tyg.	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 z HbA1c \geq 53 mmol/mol [7%] po 6 miesiącach terapii MET, SU lub MET+SU	SITA+MET, N=3 364 SITA+SU, N=509 SITA+SU+MET, N=5 929 SITA w dawce 100 mg/d

Tab. 4. Charakterystyka badania Mamza 2015 włączonego do opracowania, cz.2.

Badanie	Sposób przypisania pacjentów do grupy	Metody statystyczne	Sponsor badania	Hipoteza
Mamza 2015	Dobór pacjentów z bazy The Health Improvement Network (THIN) zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia.	Opisane	bd	Superiority

Tab. 5. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu Mamza 2015.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Mamza 2015	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli chorzy w wieku ≥ 18 lat z cukrzycą typu 2 z HbA1c ≥ 53 mmol/mol (7%) po 6 miesiącach terapii MET, SU lub MET+SU, zarejestrowani w ośrodku co najmniej 12 miesięcy przed datą indeksowania (od 1 stycznia 2006 r. do 30 maja 2013 r.); dozwolone stosowanie leków obniżających stężenie lipidów we krwi, aspiryny i leków hipotensyjnych. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci stosujący jednocześnie inne leki hipoglikemizujące, takie jak tiazolidynodiony, agoniści GLP-1, inhibitory SGLT-2, glinidy lub akarbozę pacjenci stosujący kiedykolwiek insulinę pacjenci stosujący sitagliptynę w monoterapii lub inny inhibitor DPP-4.

Tab. 6. Zestawienie punktów końcowych w badaniu Mamza 2015.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Mamza 2015	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana HbA1c w 52 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowych. 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych; skuteczność oceniono jako średni efekt leczenia (ATE, ang. <i>average treatment effect</i>) w porównaniu z grupą referencyjną, tj. grupą, w której terapię dodaną do sitagliptyny stanowiła metformina.

2.5 Uwaga 6

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących w szczególności ze stron internetowych URPL, EMA oraz FDA (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

Zidentyfikowano na stronie EMA komunikaty dotyczące grupy inhibitorów DPP-4, których nie opisano w AKL wnioskodawcy, m.in.: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-investigates-findings-pancreatic-risks-qlp-1-based-therapies-type-2> (data publikacji 26.03.2013) oraz <https://www.ema.europa.eu/en/news/investigation-qlp-1-based-diabetes-therapies-concluded> (data publikacji: 26.07.2013).

Odpowiedź:

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono 2 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania sitadagliptyny.

W jednym z nich EMA ocenia wyniki grupy niezależnych badaczy, które sugerują że u chorych z cukrzycą typu 2 (stosujących terapie oparte na agonistach GLP-1 i inhibitorach DPP-4) istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia zapalenia trzustki oraz przedrakowych zmian komórkowych zwanych metaplazją przewodu trzustkowego. EMA nadmienia także, że jak dotychczas doniesień tych nie potwierdzono, a co za tym idzie nie wprowadzono zmian w zaleceniach dotyczących stosowania tych leków i nie ma potrzeby, aby pacjenci przerywali

ich przyjmowanie. Lekarze powinni kontynuować ich przepisywanie zgodnie z aktualnymi wytycznymi (EMA 2013a).

W drugim komunikacie, zidentyfikowanym na stronie EMA, *The European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use* w świetle aktualnej wiedzy medycznej nie potwierdza wcześniejszych, niepokojących doniesień dotyczących podwyższonego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z trzustką podczas stosowania agonistów GLP-1 u inhibitorów DPP-4 (EMA 2013b)

Na stronie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*) odnaleziono komunikat, w którym FDA ostrzega, że leki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2, tj. sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna i alogliptyna mogą powodować ból stawów (niekiedy ciężki i prowadzący do niepełnosprawności). Przedstawione ostrzeżenie zostało umieszczone na etykietach wszystkich leków należących do klasy inhibitorów DPP-4 (FDA 2015).

3 Analiza ekonomiczna (AE)

3.1 Uwaga 6

Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (konsekwentnie analizy wrażliwości) (§ 5 ust. 1 oraz ust. 2 pkt 1, 5 oraz 6 Rozporządzenia)

Uzasadnienie:

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. pkt 2)*

b) *W rozdziale 2 wskazano (str. 17):*

„Zakres analizy - minimalne wymagania

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ): »W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.«. W związku z powyższym w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);*
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).*

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.*

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy których różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa).

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy jedynie do kosztów związanych ze stosowaniem technologii (analiza minimalizacji kosztów). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ: »W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania

technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3«.

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.”

W dalszej części analiz prezentowane są jednak zarówno porównania kosztów-użyteczności jak i probabilistyczna analiza wrażliwości.

c) Pominięto istotną populację, tzn. u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy, po monoterapii sitagliptyną oraz skojarzeniu dwulekowym terapii z sulfonylomocznikiem 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 4 scenariusze porównań w CUA jest liczbą niepozwalającą na określenie stabilności wyników przedstawionych w AE wnioskodawcy. Proszę o uwzględnienie dodatkowych, alternatywnych scenariuszy analizy wrażliwości, przykładowo:

- dawkowania insuliny - bazowej oraz w ramach intensyfikacji;
- dawkowania metforminy (u pacjentów spełniających kryteria);
- adherence/compliance;
- masa ciała / BMI na podstawie polskich danych epidemiologicznych/ badań lokalnych;
- lokalne dane dot. użyteczności stanów zdrowia.

Odpowiedź:

a) Nie przeprowadzono oceny efektywności kosztowej względem refundowanych na dzień złożenia wniosku akarbozy, iSGLT-2 oraz aGLP-1, ponieważ nie stanowią one odpowiednich komparatorów dla sitagliptyny (Maysiglu®) w analizowanym wskazaniu - szczegółowe uzasadnienie zamieszczono w odpowiedzi do uwagi 3 (patrz rozdz. 2.2). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 4.1 Analizy problemu decyzyjnego. W celu uniknięcia zbędnych powtórzeń zrezygnowano z przedstawienia w każdej części raportu, w tym analizie ekonomicznej, uzasadnienia dla braku przeprowadzenia analiz w przypadku leków nieuznanych za komparatory.

b) Przedstawiony fragment dotyczył jedynie porównań SITA+SUL vs INS+SUL, SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL, SITA+INS+/-MET vs intensyfikacja INS+/-MET, w których przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Przytoczony fragment nie jest adekwatny dla porównania SITA vs SUL, w przypadku którego przeprowadzono CUA.

c) W przeciwieństwie do sitagliptyny, substancje czynne należące do grupy SGLT-2 oraz GLP-1, zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym, stosowane są jedynie u znacznie zawężonej populacji chorych tj. u chorych z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5$ %, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² (tylko agoniści GLP-1) oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub

3) obecność 3 (2 w przypadku agonistów GLP-1) lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość (tylko flozyny). W związku z całkowicie odmiennym profilem docelowego pacjenta, **agoniści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2 (zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej) nie stanowią komparatora dla sitagliptyny** - szczegółowe uzasadnienie zamieszczono w odpowiedzi do uwagi 3 (patrz rozdz. 2.2). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 4.1 Analizy problemu decyzyjnego. W celu uniknięcia zbędnych powtórzeń zrezygnowano z przedstawienia w każdej części raportu, w tym w analizie ekonomicznej, uzasadnienia dla braku przeprowadzenia analiz w przypadku leków nieuznanych za komparatory.

d) Zgodnie z prośbą analityków Agencji rozszerzono analizę wrażliwości. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku porównania SITA+SUL vs INS+SUL, SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL oraz SITA+INS+/-MET vs. intensyfikacja INS+/-MET możliwości wariantów analizy wrażliwości są ograniczone ze względu na przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów oraz brak wpływu niektórych kosztów na wyniki analizy.

W przypadku porównania SITA vs SUL w monoterapii nie dodano nowych wariantów analizy wrażliwości. Pierwotnie testowano 4 różne warianty, dwa pierwsze przykłady alternatywnych scenariuszy analizy wrażliwości wskazane przez analityków Agencji nie były adekwatne do zastosowania w przypadku tego porównania, natomiast dla pozostałych przykładów nie zidentyfikowano wiarygodnych danych.

W przypadku porównania SITA+SUL vs INS+SUL uwzględniono dodatkowo następujące warianty analizy wrażliwości:

- koszt insuliny bazowej w oparciu o koszt najtańszego preparatu (SA 2),
- dawka insuliny bazowej powiększona o 10% (SA 3),
- dawka insuliny bazowej pomniejszona o 10% (SA 4).

W przypadku porównania SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL uwzględniono dodatkowo następujące warianty analizy wrażliwości:

- koszt insuliny w oparciu o koszt najtańszego preparatu (SA 2),
- dawka insuliny bazowej +10% (SA 3),
- dawka insuliny bazowej -10% (SA 4).

W przypadku porównania SITA+INS+/-MET vs. intensyfikacja INS+/-MET uwzględniono dodatkowo następujące warianty analizy wrażliwości:

- koszt insuliny w oparciu o koszt najtańszego preparatu (SA 1),
- intensyfikacja leczenia insuliną - dawka insuliny +10% (SA 2),
- intensyfikacja leczenia insuliną - dawka insuliny -5% (SA 3).

Wyniki analiz wrażliwości, w tym dodatkowych wariantów opisanych powyżej, po zaktualizowaniu całego modelu przedstawiono w aneksie (rozdz. 7.2).

3.2 Uwaga 7

Dokument elektroniczny zawiera błędy uniemożliwiające weryfikację wszystkich kalkulacji przeprowadzonych w analizie. (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia)

Uzasadnienie:

W ramach weryfikacji struktury modelu stwierdzono wizualne błędy związane z probabilistyczną analizą wrażliwości. Przeprowadzenie oszacowań z wielokrotnym wykorzystaniem arkusza, z uwzględnieniem alternatywnych wartości liczby powtórzeń prowadzi do błędnego przedstawienia wykresów płaszczyzny opłacalności i krzywych efektywności kosztowej.

Stwierdzono również błędy w formułach dotyczących dyskontowania wyników zdrowotnych oraz kosztów - proszę o weryfikację przeprowadzonego dyskontowania, ponieważ zaproponowane formuły nie spełniają kryteriów przedstawionych w § 5 ust. 7 Rozporządzenia (zgodnie z przedstawionymi formułami efekty zdrowotne po 2 i po 10 latach będą dyskontowane o ten sam ułamek [np. komórka `Analiza podstawowa`!D31], natomiast koszty w kolejnych latach nie będą dyskontowane w odpowiedni sposób - dyskonto z czasem powinno się akumulować, co nie ma miejsca zgodnie z zaproponowaną formułą dyskonta). Stwierdzono również rozbieżne formuły dla danych w ramieniu SIT i SUL (odpowiednio dzielenie przez czas w badaniu i stałą).

W ramach odpowiedzi do pism: OT.4230.12.2022KD.10 z dnia 15 grudnia 2022 r. oraz OT.4230.15.2022.BLu.2. z dnia 23 grudnia 2022 r. (model CEA_CMA_BIA_WILDA_05.01.2023) uzupełniono część wymienionych błędów, nadal jednak dyskontowanie przeprowadzone jest w sposób niepoprawny - nie jest możliwe, aby zdyskontowana różnica inkrementalnego QALY była wyższa niż różnica niezdykontowana (może być co najwyżej równa). Ponadto przeprowadzone oszacowanie nie pozwala na zmianę horyzontu analizy - w przypadku horyzontu przekraczającego rok (zgodnie z formułą JEŻELI) suma kosztów podzielona jest przez stałą (2), natomiast uwzględnione formuły uwzględniają wyłącznie base case, tj. dyskontowanie w roku 1 i 2 - uwzględnienie alternatywnego horyzontu (np. 3 letniego) prowadzi do błędnych wniosków (dyskontowanie w roku 1. oraz w roku maksymalnego uwzględnionego horyzontu, koszt roku 2 rozdzielony między rok 1 i 3).

Odpowiedź:

Makro wykonujące analizę probabilistyczną poprawiono zgodnie z uwagami do analiz dla leku Vimetso®. Dodatkowo, uwzględniono proponowane przez analityków Agencji zmiany w modelowaniu parametru dotyczącego zmiany masa ciała oraz dekrementów użyteczności. Na podstawie AWA Vimetso można przypuszczać, że wprowadzone zmiany zostały zaakceptowane przez analityków AOTMiT.

W załączonym modelu analizy ekonomicznej poprawiono formuły opisujące dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów zgodnie z podejściem prezentowanym w AWA Glypviso. W przypadku analizowanego problemu decyzyjnego błąd w formule dyskontowania nie ma znaczenia, ponieważ przyjęty horyzont czasowy analizy dla porównania SITA vs SU w monoterapii wynosi 24 tyg., dla pozostałych analiz minimalizacji kosztów - 1 rok, a dla horyzontu trwającego ≤1 rok nie dyskontowano kosztów i efektów. W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnego horyzontu czasowego ze względu na brak danych, w związku z czym zastosowane formuły opisujące dyskontowanie nie mają żadnego znaczenia w niniejszej analizie.

Wyniki analizy ekonomicznej na podstawie poprawionego i zaktualizowanego modelu przedstawiono w rozdz. 7.2.1.

3.3 Uwaga 8

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)

Uzasadnienie

Przedstawiono wyłącznie oszacowania ceny zbytu netto, pomimo analiz przeprowadzonych bez dowodów potwierdzających wyższą skuteczność terapii względem komparatorów (art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji).

Odpowiedź:

W przypadku porównań SITA+SUL vs INS+SUL, SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL oraz SITA+INS+/-MET vs. intensyfikacja INS+/-MET, dla których przeprowadzono analizy minimalizacji kosztów, dodatkowo w aneksie 7 (rozdz. 7.2.2.3, 7.2.3.3 i 7.2.4.3) przedstawiono wyniki analizy kosztów i wyników zdrowotnych, tj. koszt stosowania wnioskowanej technologii, koszt technologii opcjonalnej o najniższym CUR oraz urzędową cenę zbytu, dla której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt stosowania komparatora o najniższym CUR.

3.4 Uwaga 9

W ramach analizy pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia)

Uzasadnienie

W ramach analizy nie przedstawiono analizy wrażliwości obejmującej alternatywny horyzont czasu obserwacji, nie uwzględniono przeżywalności pacjentów (choćby o tablice życia, pomijając aspekt wyższego ryzyka zgonu u pacjentów z cukrzycą). Nie uwzględniono również parametru czasu do włączenia kolejnego leku przeciwcukrzycowego lub jego zamiany.

Zgodnie z badaniem ODYSSE², w którym obserwowano pacjentów przez 3 lata (charakterystyka początkowa: 24,4% pacjentów z HbA1C >8% w grupie MET+SIT, średnia wartość 7,5±1,1%), stwierdzono zmianę leczenia u osób stosujących schemat MET+SIT u 33,1%, w tym u 69,5% grupy ze względu na niedostateczną skuteczność, 64,8% pacjentów w całym ramieniu (1 185/1 874 osób) osiągnęło co najmniej raz poziom HbA1c<7% (tj. ok. 35% pacjentów nie osiągnęło na przestrzeni okresu obserwacji ani jednego wyniku w celu leczenia, co jest wskazaniem do zmiany schematu). Podobnie w badaniu Tamez-Pérez 2015³

² Valensi P, de Pouvourville G, Bernard N, Chanut-Vogel C, Kempf C, Eymard E, et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: The Odysse Observational Study. *Diabetes & Metabolism*. 2015;41(3):231-8. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.03.007>

³ Tamez-Pérez H. E. et al. Eficacia y seguridad de glimepiride frente a sitagliptina en el tratamiento inicial de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2015, 53(2):142-8.

(pomijając, że nie spełnia kryteriów PICO analizy klinicznej, tj. włączenia publikacji w języku polskim i angielskim) średnia zmiana w 24 tygodniach wyniosła 1,69 pkt. Procentowego względem wartości początkowej (wynoszącej 9,6%), natomiast 42,5% pacjentów osiągnęło cel leczenia (względem 49% w ramieniu SU [OR=0,768 (95%CI: 0,4891;1,206), p=0,23] - obliczenie własne). Większość pacjentów, którzy przegrali leczenie w badaniu (31,9% kohorty MET+SIT przerwało leczenie) zrobiło to w ciągu pierwszych 6 miesięcy (czyli w okresie zbliżonym do horyzontu zaproponowanego w AE wnioskodawcy.

Odpowiedź:

Nie przedstawiono analizy wrażliwości obejmującej alternatywny horyzont czasowy obserwacji ze względu na brak odpowiednich danych dla analizowanych porównań. Na podstawie dostępnych danych, nie jest możliwe uwzględnienie przeżywalności pacjentów oraz przeprowadzenie wiarygodnego modelu ekonomicznego w dłuższym horyzoncie czasowym. Z kolei uwzględnienie analogicznej przeżywalności pacjentów w obu ramionach (tj. dla populacji ogólnej lub pacjentów z cukrzycą) nie miałyby wpływu na wyniki porównania pomiędzy terapiami.

3.5 Uwaga 10

Horyzont analizy nie jest właściwy dla problemu zdrowotnego (§ 5 ust. 11 Rozporządzenia)

Uzasadnienie

W ramach analizy kosztów-użyteczności przedstawionej dla porównania SIT vs SU uwzględniono 24-tygodniowy horyzont analizy.

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 2022⁴) - stąd należy przypuścić, iż zarówno skuteczność kliniczna, compliance (oraz szerzej adherence i persistence [Zozulińska-Ziółkiewicz 2016⁵]), a także efekty zdrowotne w horyzoncie dożywotnym będzie odmienny względem obserwacji poczynionych w ramach badania klinicznego. Podobnie użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z cukrzycą zmieniają się wraz z wiekiem - przykładowo relacja między BMI a wynikiem EQ-5D nie zachowuje się w sposób liniowy (Hunger 2012⁶). Stąd należy wskazać, iż zaproponowany w analizie horyzont jest zbyt krótki, aby ocenić długoterminową efektywność kosztową ocenianej terapii.

⁴ 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.doi: <https://doi.org/10.7570/jomes22001>

⁵ Zozulińska-Ziółkiewicz D, Wolnik B, Wender-Ożegowska E, Małecki M, Krętowski A, Koblik T, et al. Compliance in diabetes - target or way to success? *Clinical Diabetology*. 2016;5(1):32-9.

⁶ Hunger, Schunk M, Meisinger C, Peters A, Holle R. Estimation of the relationship between body mass index and EQ-5D Health Utilities in individuals with type 2 diabetes: Evidence from the population-based Kora Studies. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2012;26(5)413-8.

Odpowiedź:

Przyjęty w *Analizie ekonomicznej* horyzont czasowy w przypadku porównania sitagliptyny z wybranymi komparatorami wynika z dostępności randomizowanych badań klinicznych dla tych porównań.

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

W żadnym z badań dla leków z grupy inhibitorów DPP-4 nie wykazano wpływu na przeżycie całkowite chorych. Badanie dla leku Maysiglu, w którym wykazano przewagę w porównaniu do komparatora (SITA vs SU w monoterapii), miało maksymalny okres obserwacji 24 tyg. i taki okres obserwacji został zaimplementowany do modelu oceny efektywności kosztowej leku. W modelu uwzględniono dwa parametry kliniczne, dla których wykazano przewagę kliniczną (spadek masy ciała oraz zmniejszenie ryzyka epizodów hipoglikemii), co dało podstawy do konstrukcji uproszczonego modelu ekonomicznego w horyzoncie 24 tyg.

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

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

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

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

Mając na uwadze dwa kluczowe parametry skuteczności i brak długofalowego wpływu na przeżycie przyjęto, że w przypadku porównania SITA vs SU w monoterapii uproszczony model ekonomiczny w horyzoncie odpowiadającym okresowi obserwacji w badaniu klinicznym będzie wystarczający.

4 Analiza wpływu na budżet (BIA)

4.1 Uwaga 11

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

Uzasadnienie

W analizie wpływu na budżet w szacowaniu liczebności docelowej uwzględniono populację w I linii (monoterapia SITA), w II linii SITA+SUL, w III linii SITA+MET+SUL, w IV linii INS (+INS/+MET), natomiast nie uwzględniono populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym: SITA+MET, SITA+PPARy oraz SITA+PPARy+MET (rozdz. 3.2.2 BIA Wnioskodawcy).

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym i refundacyjnym sitagliptyną jest wskazana w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, zatem ta populacja powinna zostać uwzględniona w szacowaniach rocznej liczebności populacji docelowej. Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym i refundacyjnym sitagliptyną stosowana jest w dwuskładnikowej i trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR), tj. tiazolidynodionem: SITA+PPARy oraz SITA+PPARy+MET, zatem te populacje powinny zostać uwzględnione w szacowaniach rocznej liczebności populacji docelowej.

Odpowiedź:

Sitagliptyna, w tym lek Maysiglu®, obecnie jest refundowana po nieskuteczności metforminy, w związku z czym terapia dwulekowa SITA+MET nie była przedmiotem analizy.

W analizach nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPARy) w monoterapii i w połączeniu z metforminą ze względu na brak refundacji tiazolidynodionów w Polsce, a więc również istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów do leków z tej grupy, potwierdzony danymi sprzedażowymi - chorzy leczeni pioglitazonem stanowią ok. [REDAKTOWANE] chorych z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika lub pioglitazonem, a sprzedaż opakowań pioglitazonu stanowi ok. [REDAKTOWANE] sprzedaży pioglitazonu, metforminy i pochodnych sulfonilomocznika łącznie⁷ (przytoczone dane Wnioskodawcy dołączono do niniejszego uzupełnienia). Mając na uwadze niskie zużycie pioglitazonu w Polsce uznano, że jego połączenia z sitagliptyną będą stanowiły marginalną część rynku, a takich połączeń nie uwzględniano w raporcie, w tym w oszacowaniach populacji docelowej. Nie bez znaczenia pozostaje również trudność w odnalezieniu wiarygodnych danych dotyczących liczebności chorych stosujących tiazolidynodiony - obecnie żaden lek z grupy tiazolidynodionów nie jest refundowany, są to leki bardzo rzadko stosowane w Polsce i większość opracowań dotyczących zużycia leków przeciwcukrzycowych w Polsce, w tym raport NFZ 2019 wykorzystany w BIA czy najnowsze dane pochodzące z AWA Vimetso (rozdz. 3.3), nie

⁷ Na podstawie danych sprzedażowych pioglitazonu (dane Wnioskodawcy) oraz danych sprzedażowych metforminy i pochodnych sulfonilomocznika (dane NFZ: raport NFZ z 2019 r. i Komunikat DGL 2021).

przedstawiają danych dla leków tej klasy w wystarczającym stopniu szczegółowości, pozwalającym na wykorzystanie w analizach.

Wybór populacji będących przedmiotem analizy (pominięcie w analizach populacji o marginalnym znaczeniu, tj. chorych leczonych tiazolidynodionami) oraz komparatorów (pominięcie technologii, które nie będą zastępowane przez sitagliptynę) powoduje, że jest to dokument dedykowany do najbardziej prawdopodobnego wariantu, przybliżającego realne obciążenia płatnika.

4.2 Uwaga 12

BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

Wnioskodawca wskazał, że „sitagliptyna (Maysiglu) nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ). Wnioskowana technologia nie jest obecnie stosowana w Polsce” (rozdz. 3.2.3. BIA wnioskodawcy). Tymczasem, sitagliptyną była w tym czasie refundowana, w postaci produktu leczniczego Januvia. Na podstawie Obwieszczenia MZ sitagliptyna jest finansowana w doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą SITA+MET: 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). W scenariuszu istniejącym w BIA, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach, nie uwzględniono istniejącego wskazania refundacyjnego w populacji pacjentów leczonych sitagliptyną w skojarzeniu z metforminą SITA+MET.

Odpowiedź:

W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono oszacowań dla populacji, w której oceniana technologia (sitagliptyna) jest refundowana, ponieważ na dzień złożenia wniosku nie było dostępnych danych sprzedażowych, dotyczących sprzedaży sitagliptyny, 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-listopad 2022 r.; DGL styczeń-listopad 2022) sitagliptynę stosuje obecnie 5 505 chorych (sitagliptynę w połączeniu z metforminą - 3 416 chorych). Dane te dotyczą jednak sitagliptyny refundowanej jedynie we wskazaniu w terapii skojarzonej z metforminą, które nie jest przedmiotem niniejszej analizy. Z uwagi na to, uwzględnienie dostępnych danych sprzedażowych sitagliptyny w scenariuszu istniejącym jest niezasadne.

4.3 Uwaga 13

BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

W analizie wpływu na budżet w szacowaniu docelowej liczby pacjentów w scenariuszu nowym uwzględniono populację w I linii (monoterapia SITA), w II linii SITA+SUL, w III linii SITA+MET+SUL, w IV linii INS(+INS /+-MET), natomiast nie uwzględniono populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym i rejestracyjnym: SITA+MET, SITA+PPARy oraz SITA+PPARy+MET (rozdz. 3.2.4. BIA wnioskodawcy).”

Odpowiedź:

Sitagliptyna, w tym lek Maysiglu®, obecnie jest refundowana po nieskuteczności metforminy, w związku z czym terapia dwulekowa SITA+MET nie była przedmiotem analizy.

W analizach nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPARy) w monoterapii i w połączeniu z metforminą ze względu na brak refundacji tiazolidynodionów w Polsce, a więc również istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów do leków z tej grupy, potwierdzony danymi sprzedażowymi - chorzy leczeni pioglitazonem stanowią ok. █████ chorych z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika lub pioglitazonem, a sprzedaż opakowań pioglitazonu stanowi ok. █████ sprzedaży pioglitazonu, metforminy i pochodnych sulfonilomocznika łącznie⁸ (przytoczone dane Wnioskodawcy dołączono do niniejszego uzupełnienia). Mając na uwadze niskie zużycie pioglitazonu w Polsce uznano, że jego połączenia z sitagliptyną będą stanowiły marginalną część rynku, a takich połączeń nie uwzględniano w raporcie, w tym w oszacowaniach populacji docelowej. Nie bez znaczenia pozostaje również trudność w odnalezieniu wiarygodnych danych dotyczących liczebności chorych stosujących tiazolidynodiony - obecnie żaden lek z grupy tiazolidynodionów nie jest refundowany, są to leki bardzo rzadko stosowane w Polsce i większość opracowań dotyczących zużycia leków przeciwcukrzycowych w Polsce, w tym raport NFZ 2019 wykorzystany w BIA czy najnowsze dane pochodzące z AWA Vimetso (rozdz. 3.3), nie przedstawiają danych dla leków tej klasy w wystarczającym stopniu szczegółowości, pozwalającym na wykorzystanie w analizach.

Wybór populacji będących przedmiotem analizy (pominięcie w analizach populacji o marginalnym znaczeniu, tj. chorych leczonych tiazolidynodionami) oraz komparatorów (pominięcie technologii, które nie będą zastępowane przez sitagliptynę) powoduje, że jest to dokument dedykowany do najbardziej prawdopodobnego wariantu, przybliżającego realne obciążenia płatnika.

4.4 Uwaga 14

BIA nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

⁸ Na podstawie danych sprzedażowych pioglitazonu (dane Wnioskodawcy) oraz danych sprzedażowych metforminy i pochodnych sulfonilomocznika (dane NFZ: raport NFZ z 2019 r. i Komunikat DGL 2021).

Wnioskodawca wskazał, że „sitagliptyną (Maysiglu) nie jest finansowana przez NFZ w analizowanym wskazaniu, w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowiące refundację ceny wnioskowanej technologii wynoszą 0 zł” (rozdz. 3.11 BIA Wnioskodawcy). Jak już wcześniej podkreślono, na podstawie Obwieszczenia MZ sitagliptyną jest finansowana w doustnej terapii, w określonym zakresie wskazań.

W analizie wpływu na budżet w szacowaniu liczebności docelowej uwzględniono populację w I linii leczenia (monoterapia SITA), w II linii SITA+SUL, w III linii SITA+MET+SUL, w IV linii INS(+INS/+MET), natomiast nie uwzględniono populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym: SITA+MET, SITA+PPARy oraz SITA+PPARy+MET (rozdz. 3.2.2 BIA Wnioskodawcy).

Odpowiedź:

Sitagliptyna, w tym lek Maysiglu®, obecnie jest refundowana po nieskuteczności metforminy, w związku z czym terapia dwulekowa SITA+MET nie była przedmiotem analizy.

W analizach nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPARy) w monoterapii i w połączeniu z metforminą ze względu na brak refundacji tiazolidynodionów w Polsce, a więc również istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów do leków z tej grupy, potwierdzony danymi sprzedażowymi - chorzy leczeni pioglitazonem stanowią ok. [REDAKTOWANE] chorych z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą, pochodnymi sulfonylomocznika lub pioglitazonem, a sprzedaż opakowań pioglitazonu stanowi ok. [REDAKTOWANE] sprzedaży pioglitazonu, metforminy i pochodnych sulfonylomocznika łącznie⁹ (przytoczone dane Wnioskodawcy dołączono do niniejszego uzupełnienia). Mając na uwadze niskie zużycie pioglitazonu w Polsce uznano, że jego połączenia z sitagliptyną będą stanowiły marginalną część rynku, a takich połączeń nie uwzględniano w raporcie, w tym w oszacowaniach populacji docelowej. Nie bez znaczenia pozostaje również trudność w odnalezieniu wiarygodnych danych dotyczących liczebności chorych stosujących tiazolidynodiony - obecnie żaden lek z grupy tiazolidynodionów nie jest refundowany, są to leki bardzo rzadko stosowane w Polsce i większość opracowań dotyczących zużycia leków przeciwcukrzycowych w Polsce, w tym raport NFZ 2019 wykorzystany w BIA czy najnowsze dane pochodzące z AWA Vimetso (rozdz. 3.3), nie przedstawiają danych dla leków tej klasy w wystarczającym stopniu szczegółowości, pozwalającym na wykorzystanie w analizach.

Wybór populacji będących przedmiotem analizy (pominięcie w analizach populacji o marginalnym znaczeniu, tj. chorych leczonych tiazolidynodionami) oraz komparatorów (pominięcie technologii, które nie będą zastępowane przez sitagliptynę) powoduje, że jest to dokument dedykowany do najbardziej prawdopodobnego wariantu, przybliżającego realne obciążenia płatnika.

⁹ Na podstawie danych sprzedażowych pioglitazonu (dane Wnioskodawcy) oraz danych sprzedażowych metforminy i pochodnych sulfonylomocznika (dane NFZ: raport NFZ z 2019 r. i Komunikat DGL 2021).

4.5 Uwaga 15

BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzji o podwyższeniu ceny (5 6 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

W analizie wpływu na budżet w szacowaniu wydatków w scenariuszu istniejącym uwzględniono populację w I linii (monoterapia SITA), w II linii SITA+SUL, w III linii SITA+MET+SUL, w IV linii INS(+INS/+MET), natomiast nie uwzględniono wydatków dla populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym: SITA+MET, SITA+PPARy oraz SITA+PPARy+MET. Jak już wcześniej podkreślono, na podstawie Obwieszczenia MZ, sitagliptyną jest finansowana w doustnej terapii, w określonym zakresie wskazań. Wskazano, że wydatki w populacji SITA+MET wynoszą 0 zł w scenariuszu istniejącym (rozd. 4 i 5 BIA Wnioskodawcy).

W ramach analizy wpływu na budżet nie przeprowadzono oszacowań względem refundowanych na dzień złożenia wniosku komparatorów, tj. akarbozę, SGLT2 oraz GLP-1. Tym samym pominięto istotną populację, tzn. u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania metforminy, po monoterapii sitagliptyną oraz skojarzeniu dwulekowym terapii z sulfonylomocznikiem możliwe jest dotychczas kolejnych technologii - SGLT2 oraz GLP-1 (zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym tych technologii).

Odpowiedź:

Sitagliptyna, w tym lek Maysiglu®, obecnie jest refundowana po nieskuteczności metforminy, w związku z czym terapia dwulekowa SITA+MET nie była przedmiotem analizy.

W analizach nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPARy) w monoterapii i w połączeniu z metforminą ze względu na brak refundacji tiazolidynodionów w Polsce, a więc również istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów do leków z tej grupy, potwierdzony danymi sprzedażowymi - chorzy leczeni pioglitazonem stanowią ok. [redacted] chorych z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą, pochodnymi sulfonylomocznika lub pioglitazonem, a sprzedaż opakowań pioglitazonu stanowi ok. [redacted] sprzedaży pioglitazonu, metforminy i pochodnych sulfonylomocznika łącznie¹⁰ (przytoczone dane Wnioskodawcy dołączono do niniejszego uzupełnienia). Mając na uwadze niskie zużycie pioglitazonu w Polsce uznano, że jego połączenia z sitagliptyną będą stanowiły marginalną część rynku, a takich połączeń nie uwzględniano w raporcie, w tym w oszacowaniach populacji docelowej. Nie bez znaczenia pozostaje również trudność w odnalezieniu wiarygodnych danych dotyczących liczebności chorych stosujących tiazolidynodiony - obecnie żaden lek z grupy tiazolidynodionów nie jest refundowany, są to leki bardzo rzadko stosowane w Polsce i większość opracowań dotyczących zużycia leków przeciwcukrzycowych w Polsce, w tym raport NFZ 2019 wykorzystany w BIA czy najnowsze dane pochodzące z AWA Vimetso (rozd. 3.3), nie

¹⁰ Na podstawie danych sprzedażowych pioglitazonu (dane Wnioskodawcy) oraz danych sprzedażowych metforminy i pochodnych sulfonylomocznika (dane NFZ: raport NFZ z 2019 r. i Komunikat DGL 2021).

przedstawiają danych dla leków tej klasy w wystarczającym stopniu szczegółowości, pozwalającym na wykorzystanie w analizach.

Wybór populacji będących przedmiotem analizy (pominięcie w analizach populacji o marginalnym znaczeniu, tj. chorych leczonych tiazolidynodionami) oraz komparatorów (pominięcie technologii, które nie będą zastępowane przez sitagliptynę, w tym akarbozy, iSGLT-2, a-GLP-1 - uzasadnienie patrz odpowiedź do uwagi 3, rozdz. 2.2) powoduje, że jest to dokument dedykowany do najbardziej prawdopodobnego wariantu, przybliżającego realne obciążenia płatnika.

4.6 Uwaga 16

BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

W analizie wpływu na budżet w szacowaniu wydatków ponoszonych na pacjentów w scenariuszu nowym uwzględniono populację w I linii (monoterapia SITA), w II linii SITA+SUL, w III linii SITA+MET+SUL, w IV linii INS+INS/+-MET), natomiast nie uwzględniono populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym i rejestracyjnym: SITA+MET, SITA+PPARy oraz SITA+PPARy+MET (rozdz. 4. i 5. BIA).*

Odpowiedź:

Wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia aktualnego wskazania refundacyjnego dla sitagliptyny, w związku z czym populacja SITA+MET nie była przedmiotem analizy.

W analizach nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPARy) w monoterapii i w połączeniu z metforminą ze względu na brak refundacji tiazolidynodionów w Polsce, a więc również istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów do leków z tej grupy, potwierdzony danymi sprzedażowymi - chorzy leczeni pioglitazonem stanowią ok. ■■■■■ chorych z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika lub pioglitazonem, a sprzedaż opakowań pioglitazonu stanowi ok. ■■■■■ sprzedaży pioglitazonu, metforminy i pochodnych sulfonilomocznika łącznie¹¹ (przytoczone dane Wnioskodawcy dołączono do niniejszego uzupełnienia). Mając na uwadze niskie zużycie pioglitazonu w Polsce uznano, że jego połączenia z sitagliptyną będą stanowiły marginalną część rynku, a takich połączeń nie uwzględniano w raporcie, w tym w oszacowaniach populacji docelowej. Nie bez znaczenia pozostaje również trudność w odnalezieniu wiarygodnych danych dotyczących liczebności chorych stosujących tiazolidynodiony - obecnie żaden lek z grupy tiazolidynodionów nie jest refundowany, są to leki bardzo rzadko stosowane w Polsce i większość opracowań dotyczących zużycia leków przeciwcukrzycowych w Polsce, w tym raport NFZ 2019

¹¹ Na podstawie danych sprzedażowych pioglitazonu (dane Wnioskodawcy) oraz danych sprzedażowych metforminy i pochodnych sulfonilomocznika (dane NFZ: raport NFZ z 2019 r. i Komunikat DGL 2021).

wykorzystany w BIA czy najnowsze dane pochodzące z AWA Vimetso (rozdz. 3.3), nie przedstawiają danych dla leków tej klasy w wystarczającym stopniu szczegółowości, pozwalającym na wykorzystanie w analizach.

Wybór populacji będących przedmiotem analizy (pominięcie w analizach populacji o marginalnym znaczeniu, tj. chorych leczonych tiazolidynodionami) oraz komparatorów (pominięcie technologii, które nie będą zastępowane przez sitagliptynę, w tym akarbozy, iSGLT-2, a-GLP-1 - uzasadnienie patrz odpowiedź do uwagi 3, rozdz. 2.2) powoduje, że jest to dokument dedykowany do najbardziej prawdopodobnego wariantu, przybliżającego realne obciążenia płatnika.

4.7 Uwaga 17

BIA nie zawiera oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6 ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

W analizie wpływu na budżet w szacowaniu wydatków inkrementalnych ponoszonych na pacjentów w scenariuszu nowym uwzględniono populację w I linii (monoterapia SITA), w II linii SITA+SUL, w III linii SITA+MET+SUL, w IV linii INS(+INS/+MET), natomiast nie uwzględniono populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym i rejestracyjnym: SITA+MET, SITA+PPARy oraz SITA+PPARy+MET (rozdz. 4. i 5. BIA).

Odpowiedź:

Wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia aktualnego wskazania refundacyjnego dla sitagliptyny, w związku z czym populacja SITA+MET nie była przedmiotem analizy.

W analizach nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPARy) w monoterapii i w połączeniu z metforminą ze względu na brak refundacji tiazolidynodionów w Polsce, a więc również istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów do leków z tej grupy, potwierdzony danymi sprzedażowymi - chorzy leczeni pioglitazonem stanowią ok. [REDAKTOWANE] chorych z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika lub pioglitazonem, a sprzedaż opakowań pioglitazonu stanowi ok. [REDAKTOWANE] sprzedaży pioglitazonu, metforminy i pochodnych sulfonilomocznika łącznie¹² (przytoczone dane Wnioskodawcy dołączono do niniejszego uzupełnienia). Mając na uwadze niskie zużycie pioglitazonu w Polsce uznano, że jego połączenia z sitagliptyną będą stanowiły marginalną część rynku, a takich połączeń nie uwzględniano w raporcie, w tym w oszacowaniach populacji docelowej. Nie bez znaczenia pozostaje również trudność w odnalezieniu wiarygodnych danych dotyczących liczebności chorych stosujących tiazolidynodiony - obecnie żaden lek z grupy tiazolidynodionów nie jest refundowany, są to leki bardzo rzadko stosowane w Polsce i większość opracowań dotyczących zużycia leków przeciwcukrzycowych w Polsce, w tym raport NFZ 2019

¹² Na podstawie danych sprzedażowych pioglitazonu (dane Wnioskodawcy) oraz danych sprzedażowych metforminy i pochodnych sulfonilomocznika (dane NFZ: raport NFZ z 2019 r. i Komunikat DGL 2021).

wykorzystany w BIA czy najnowsze dane pochodzące z AWA Vimetso (rozdz. 3.3), nie przedstawiają danych dla leków tej klasy w wystarczającym stopniu szczegółowości, pozwalającym na wykorzystanie w analizach.

Wybór populacji będących przedmiotem analizy (pominięcie w analizach populacji o marginalnym znaczeniu, tj. chorych leczonych tiazolidynodionami) oraz komparatorów (pominięcie technologii, które nie będą zastępowane przez sitagliptynę, w tym akarbozy, iSGLT-2, a-GLP-1 - uzasadnienie patrz odpowiedź do uwagi 3, rozdz. 2.2) powoduje, że jest to dokument dedykowany do najbardziej prawdopodobnego wariantu, przybliżającego realne obciążenia płatnika.

4.8 Uwaga 18

BIA nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania , o którym mowa w pkt 6 (5 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

W analizie wpływu na budżet w szacowaniu wydatków minimalnych i maksymalnych ponoszonych na pacjentów w scenariuszu nowym uwzględniono populację w I linii (monoterapia SITA), w II linii SITA+SUL, w III linii SITA+MET+SUL, w IV linii INS(+INS/+MET), natomiast nie uwzględniono populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym i rejestracyjnym: SITA+MET, SITA+PPARy oraz SITA+PPARy+MET (rozdz. 4. i 5. BIA wnioskodawcy).

Liczba parametrów uwzględniona w analizie wrażliwości jest bardzo mała - 3 scenariusze (koszt insuliny bazowej, koszt pochodnej sulfonilomocznika, DDD pochodnych sulfonilomocznika - I linia leczenia). Jest to liczba utrudniająca określenie stabilności wyników przedstawionych w BIA wnioskodawcy. Proszę o uwzględnienie dodatkowych, alternatywnych scenariuszy analizy wrażliwości, przykładowo: udziały w rynku; dawkowania substancji (insuliny - bazowej oraz w ramach intensyfikacji; metforminy u pacjentów spełniających kryteria), adherence/compliance; masa ciała/BMI na podstawie polskich danych epidemiologicznych/badań lokalnych; sposób oszacowania założeń, na podstawie których dokonano oszacowania wielkości populacji docelowej.

Odpowiedź:

Sitagliptyna, w tym lek Maysiglu®, obecnie jest refundowana po nieskuteczności metforminy, w związku z czym terapia dwulekowa SITA+MET nie była przedmiotem analizy.

W analizach nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów typu gamma (PPARy) w monoterapii i w połączeniu z metforminą ze względu na brak refundacji tiazolidynodionów w Polsce, a więc również istotnie ograniczony dostęp dla pacjentów do leków z tej grupy, potwierdzony danymi sprzedażowymi - chorzy leczeni pioglitazonem stanowią ok. [REDAKTOWANE] chorych z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika lub pioglitazonem, a sprzedaż opakowań pioglitazonu stanowi ok. [REDAKTOWANE] sprzedaży pioglitazonu, metforminy i pochodnych sulfonilomocznika łącznie¹³ (przytoczone dane Wnioskodawcy dołączono do niniejszego

¹³ Na podstawie danych sprzedażowych pioglitazonu (dane Wnioskodawcy) oraz danych sprzedażowych metforminy i pochodnych sulfonilomocznika (dane NFZ: raport NFZ z 2019 r. i Komunikat DGL 2021).

uzupełnienia). Mając na uwadze niskie zużycie pioglitazonu w Polsce uznano, że jego połączenia z sitagliptyną będą stanowiły marginalną część rynku, a takich połączeń nie uwzględniano w raporcie, w tym w oszacowaniach populacji docelowej. Nie bez znaczenia pozostaje również trudność w odnalezieniu wiarygodnych danych dotyczących liczebności chorych stosujących tiazolidynodiony - obecnie żaden lek z grupy tiazolidynodionów nie jest refundowany, są to leki bardzo rzadko stosowane w Polsce i większość opracowań dotyczących zużycia leków przeciwcukrzycowych w Polsce, w tym raport NFZ 2019 wykorzystany w BIA czy najnowsze dane pochodzące z AWA Vimetso (rozd. 3.3), nie przedstawiają danych dla leków tej klasy w wystarczającym stopniu szczegółowości, pozwalającym na wykorzystanie w analizach.

Wybór populacji będących przedmiotem analizy (pominięcie w analizach populacji o marginalnym znaczeniu, tj. chorych leczonych tiazolidynodionami) oraz komparatorów (pominięcie technologii, które nie będą zastępowane przez sitagliptynę, w tym akarbozy, iSGLT-2, a-GLP-1 - uzasadnienie patrz odpowiedź do uwagi 3, rozdz. 2.2) powoduje, że jest to dokument dedykowany do najbardziej prawdopodobnego wariantu, przybliżającego realne obciążenia płatnika.

W ramach analizy wpływu na budżet testowano dodatkowo wpływ następujących parametrów analizy wrażliwości:

- koszt insuliny w oparciu o koszt najtańszego preparatu (SA 4),
- dawkę insuliny bazowej powiększoną o 10% (SA 5),
- dawkę insuliny bazowej pomniejszoną o 10% (SA 6).
- dawkę insuliny powiększoną o 10% w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną (SA 7),
- dawkę insuliny pomniejszoną o 5% w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną (SA 8).

Udziały w rynku testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. W subpopulacjach chorych leczonych metforminą (SITA+SU+MET i SITA+INS±MET) założono taką samą dawkę metforminy w obu ramionach, skutkując zerową różnicą pomiędzy scenariuszami bez względu na przyjętą dawkę. Dla pozostałych przykładów, tj. *adherence/compliance* i masa ciała/BMI nie zidentyfikowano wiarygodnych danych.

Wyniki analiz wrażliwości, w tym dodatkowych wariantów opisanych powyżej, po zaktualizowaniu całego modelu przedstawiono w aneksie 7.

4.9 Uwaga 19

BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (**§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia**).

Uzasadnienie:

W uzasadnieniu grupy limitowej wskazano, że „sitagliptyną (Maysiglu) nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w żadnym wskazaniu w żadnej grupie limitowej (Obwieszczenie MZ)” (rozd. 2 BIA Wnioskodawcy). Jak już wcześniej podkreślono,

na podstawie Obwieszczenia MZ sitagliptyną jest finansowana w doustnej terapii, w określonym zakresie wskazań.

W założeniach dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej przyjęto, że „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; podobnej skuteczności. (Ustawa refundacyjna 2011).” Przyjęto założenia o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie sitagliptyny oraz wybranych komparatorów w populacji chorych stosujących wcześniej pochodną sulfonilomocznika, metforminę z pochodną sulfonilomocznika lub insulinę w stałej dawce (rozdz. 9 BIA wnioskodawcy), jednakże nie wskazano wszystkich badań, na podstawie których dokonano powyższego założenia.

Wskazano, że na podstawie wyników Analizy klinicznej, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo sitagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika u chorych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo diety i aktywności fizycznej można stwierdzić, że skuteczność sitagliptyny i komparatora w zakresie zmiany poziomu HbA1c jest zbliżona (rozdz. 3.6 BIA wnioskodawcy). Nie wskazano jednak na podstawie których badań dokonano powyższego założenia.

Odpowiedź:

Jak już wcześniej wskazano w odpowiedzi do Uwagi 1 (rozdz. 1.1), fragment „sitagliptyna (Maysiglu®) nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w żadnym wskazaniu w żadnej grupie limitowej”, miał na celu ukazanie sytuacji refundacyjnej jedynie w odniesieniu do preparatu Maysiglu®, a nie innych preparatów zawierających sitagliptynę, co na dzień złożenia wniosku było zgodne z prawdą, ponieważ preparat Maysiglu® pojawił się na liście leków refundowanych dopiero od dnia 1 stycznia 2023 r. (Obwieszczenie MZ).

Sitagliptyna jest lekiem, a więc w założeniach dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej przyjęto tylko pierwszą część zapisu ustawy refundacyjnej, tj. „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania”. Druga część akapitu uwzględniająca fragment o „podobnej skuteczności” dotyczy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Sitagliptyna należy do inhibitorów DPP-4, które mają już dedykowaną grupę limitową 258.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4, w związku z czym naturalne było wnioskowanie o kwalifikację do tej grupy limitowej. Pomimo braku porównania sitagliptyny z innymi lekami z grupy inhibitorów DPP-4, założenie o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania uzasadnia już sama przynależność do tej samej klasy leków, co potwierdzają wytyczne kliniczne, w tym PTD 2022, oraz publikacje naukowe opisujące inhibitory DPP-4 łącznie (np. opracowania wtórne, rozdz. 4.1 Analizy klinicznej) oraz Minister Zdrowia tworząc wspólną grupę limitową dla inhibitorów DPP-4.

Założenie o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie sitagliptyny oraz wybranych komparatorów w populacji chorych stosujących wcześniej pochodną sulfonilomocznika, metforminę z pochodną sulfonilomocznika lub insulinę w stałej dawce przyjęto na podstawie wyników Analizy klinicznej, tj. badań Hermansen 2007, Moses 2016, LEAD-5 (Russel-Jones

2009), Mathieu 2015, Vilsbøll 2010 - referencje w odpowiedzi do uwagi 21 (rozdz. 5.2) i Bibliografii.

Wniosek o zbliżonej skuteczności sitagliptyny i pochodnej sulfonylomocznika w zakresie zmiany poziomu HbA1c u chorych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo diety i aktywności fizycznej (rozdz. 3.6 BIA wnioskodawcy) sformułowano na podstawie wyników badania Tamez-Pérez 2015 (rozdz. 5.1.1 Analizy klinicznej) - referencje w odpowiedzi do uwagi 21 (rozdz. 5.2) i Bibliografii.

5 Wskazanie źródeł danych

5.1 Uwaga 20

W ramach AKL nie przedstawiono pełnej bibliografii, tj. zidentyfikowano pozycje których nie wskazano w bibliografii, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji, m.in.: NCD-RisC, EudraVigilance 2022, EMA European Database of ADR, VigAccess, WHO Uppsala Monitoring Center, (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).

Odpowiedź:

W poniższej tabeli przedstawiono uzupełnienie dotyczące wymienionych referencji.

Tab. 7. Uzupełnienie bibliografii.

NCD-RisC	NCD Risk Factor Collaboration and others, 2016. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4· 4 million participants. The Lancet 387, 1513-1530.
EudraVigilance 2022	EudraVigilance - European database of suspected adverse drug reaction reports. https://www.adrreports.eu/ [dostęp: 05.09.2022 r.]
EMA European Database of ADR	EudraVigilance - European database of suspected adverse drug reaction reports. https://www.adrreports.eu/ [dostęp: 05.09.2022 r.]
VigAccess	World Health Organization (WHO). VigAccess. https://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 05.09.2022 r.]
WHO Uppsala Monitoring Center	World Health Organization (WHO). VigAccess. https://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 05.09.2022 r.]

5.2 Uwaga 21

W ramach BIA nie jest aktywny link do komunikatu DGL, a także nie przedstawiono pełnej bibliografii badań, których wyniki zamieszczono w tabeli 14 str. 38 z rozdz. 3.6.2., tj. zidentyfikowano pozycje których nie wskazano w bibliografii, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).

Odpowiedź:

Wskazany w bibliografii link do komunikatu DGL <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8244.html> działa, przy czym należy zauważyć, że w niniejszym uzupełnieniu zastosowano nowsze dane za styczeń-listopad 2022: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8341.html>.

Poniżej przedstawiono referencje do badań, na podstawie których skonstruowano tabelę 14 str. 38 z rozdz. 3.6.2. BIA.

Tab. 8. Referencje do badań, z których pochodzą dane wykorzystane w modelu ekonomicznym.

I linia	
Tamez-Pérez 2015	Tamez-Pérez H. E. et al., Eficacia y seguridad de glimepirida frente a sitagliptina en el tratamiento inicial de la diabetes mellitus tipo 2. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2015, 53(2):142-8.
II linia	
Hermansen 2007	Hermansen, K., M. Kipnes, et al., Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Diabetes, obesity & metabolism, 2007, 9(5): 733-745.
III linia	
Hermansen 2007	Hermansen, K., M. Kipnes, et al., Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Diabetes, obesity & metabolism, 2007, 9(5): 733-745.
Moses 2016	Moses, R. G., E. Round, et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. J Diabetes, 2016, 8(5): 701-711.
Insulinoterapia	
Mathieu 2015	Mathieu C., et al., A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Co-Administration of Sitagliptin with Intensively Titrated Insulin Glargine. Diabetes Ther, 2015, 6:127-142.
Vilsbøll 2010	Vilsbøll T. et al., Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2010, 12: 167-177.

5.3 Uwaga 22

W analizach wskazano na źródło „Wewnętrzne dane Wnioskodawcy/Dane Wnioskodawcy”, co nie spełnia warunku identyfikacji przedstawionego w § 8 Rozporządzenia. **Jednocześnie proszę o udostępnienie przedmiotowych źródeł danych (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).**

Odpowiedź:

Do niniejszego aneksu dołączono źródła danych identyfikowane w analizach jako „Wewnętrzne dane Wnioskodawcy/ Dane wnioskodawcy” wraz z obliczeniami.

6 Dodatkowe uwagi

6.1 Uwaga 23

Przedstawienie walidacji wewnętrznej i zewnętrznej modelu ekonomicznego - przedstawiono wyłącznie ograniczoną walidację konwergencji, dodatkowo ograniczoną do wyszukiwania w bazach danych, bez przeszukania tzw. szarej literatury (np. stron agencji HTA jak CADTH, NICE; CEA Registry).

Odpowiedź:

W przypadku porównania SITA vs SUL w monoterapii 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.

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).

Walidację konwergencji przedstawiono w rozdz. 7.8.1 Analizy ekonomicznej. Dodatkowo dnia 10.02.2023 r. ponownie przeszukano strony agencji HTA (rozdz. 3.2.4 APD) i rejestrów (CEA Registry) pod kątem opublikowanych pełnotekstowo analiz ekonomicznych dla sitagliptyny (kryteria włączenia i wykluczenia zgodne z rozdz. 7.8.1 AE Maysiglu). Nie zidentyfikowano doniesień spełniających kryteria włączenia do przeglądu analiz ekonomicznych.

6.2 Uwaga 24

Przedstawienie walidacji modelu analizy wpływu na budżet.

Odpowiedź:

Walidację modelu analizy wpływu na budżet przedstawiono w rozdz. 3.9 Analizy wpływu na budżet:

„Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym

zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.”

6.3 Uwaga 25

Uwzględnienie w analizie ekonomicznej nowego progu opłacalności (zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa GUS z dnia 28.10.2022 r. - 175 926 PLN) a także cen produktów leczniczych, przedstawionych w piśmie z dnia 5 stycznia 2023 r. stanowiącym odpowiedź do pisma znak OT.4230.12.2022.KD.10 w sprawie uzupełnienia wniosków o objęcie refundacją leków Vimetso, Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum, zawierającym zestawienie aktualnych propozycji cenowych dla leków KRKA, będących przedmiotem analiz Agencji.

Odpowiedź:

Uwzględniono przedstawiony próg opłacalności zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa GUS z dnia 28.10.2022 r. - 175 926 PLN. Wyniki analizy ekonomicznej, zawierające aktualne dane, w tym nowe ceny leku Maysiglu®, przedstawiono w aneksie 7.

6.4 Uwaga 26

W związku ze zidentyfikowaniem podobnych ograniczeń, proszę o uwzględnienie pozostałych zmian, przedstawionych w odrębnym piśmie OT.4230.13.2022.KD.10 z dnia 05 stycznia 2023 r. dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych analiz dla leku Maymetsi (sitagliptynę + metformina).

Odpowiedź:

W niniejszym uzupełnieniu uwzględniono uwagi do analiz dla produktu Maymetsi (sitagliptyna + metformina) oraz dodatkowo Vimetso (wildagliptyna + metformina) i Glypvilo (wildagliptyna), jeśli były adekwatne do analizowanego problemu decyzyjnego (patrz aneks 7).

6.5 Uwaga 27

Weryfikację założeń oraz danych wykorzystanych dla celów analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet, w tym danych o refundacji, kosztach oraz makroekonomicznych na dzień złożenia wniosku, a także o aktualizację założeń i danych o najbardziej aktualne źródła (m.in.: dane o nowych produktach leczniczych zawierających wildagliptynę i sitagliptynę uwzględnione w Obwieszczeniu MZ z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. (<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r>)). Proszę również o weryfikację założeń przedstawionych w tabeli 9. (str. 37) analizy ekonomicznej - wskazano wartości horyzontu analizy niezgodne z założeniem przedstawionym w rozdziale 6.

Odpowiedź:

Na prośbę Agencji dokonano weryfikacji założeń oraz danych wykorzystanych dla celów analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet, w tym danych o refundacji kosztach oraz

makroekonomicznych na dzień złożenia wniosku oraz zaktualizowano założenia i dane o najbardziej aktualne źródła, w tym o dane zawarte w aktualnym obwieszczeniu MZ z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. (Obwieszczenie MZ).

W analizach nie uwzględniono refundowanych od września 2022 roku sitagliptyny i wildagliptyny, ponieważ wskazanie w populacji chorych po nieskuteczności metforminy nie było przedmiotem analizy, ze względu na uzyskaną wcześniej refundację.

W AE Maysiglu dla porównania SITA vs SUL w monoterapii uwzględniono 24-tyg. horyzont czasowy analizy zgodny z okresem obserwacji w badaniu Tamez-Pérez 2015. W tabeli 9, str. 37 AE Maysiglu powinien zostać wskazany 24-tyg. (zamiast 104 tyg.) horyzont czasowy analizy, zgodnie z rozdz. 6 AE Maysiglu.

7 Aneks

Poniżej przedstawiono odpowiedzi na uwagi wskazane w wezwaniach dla Vimetso®, Glypvilo® i Maymetsi®, które również mogłyby być adekwatne w opinii analityków Agencji do raportu dla Maysiglu®, a których nie zaadresowano powyżej.

7.1 Analiza kliniczna

7.1.1 Dodatkowa populacja

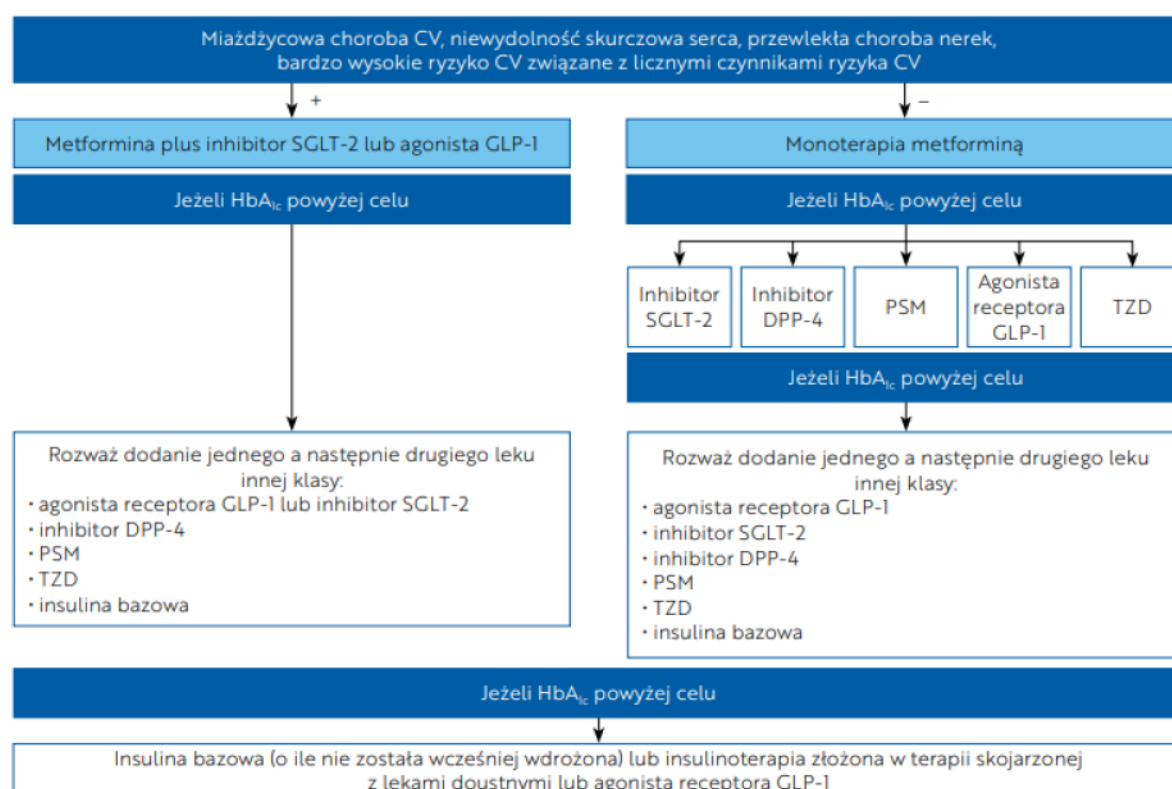
Uwaga:

W populacji pacjentów stosujących SUL+MET wnioskodawca przyjął, że interwencją będzie SITA+SUL+MET, a komparatorem stosowanie INS+SUL+MET. Pacjenci stosujący SUL+MET mogą jednak przechodzić na stosowanie SITA+MET (sulfonylomocznik rozważany jest jedynie w zmniejszonej dawce, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii) Wnioskodawca nie przedstawił porównania SITA+MET vs. INS+MET (§ 3-6. Rozporządzenia).

Odpowiedź:

Zgodnie z wytycznymi PTD 2022, w przypadku nieskuteczności terapii rekomendowane jest dołączenie kolejnego leku z innej klasy, a nie wymiana stosowanego dotychczas nieskutecznego leczenia na inne - patrz rycina poniżej. W związku z tym, wybór interwencji SITA+SU+MET w przypadku nieskuteczności SU+MET wydaje się prawidłowy, podobnie jak wybór komparatora INS+MET+SU. Takie samo podejście zastosowano w analizach ocenianych przez AOTMiT dla oryginalnego produktu Januvia® (AWA do zlecenia 125/2014) i wówczas nie zgłaszano uwag odnośnie braku porównania SITA+MET vs INS+MET po nieskuteczności SU+MET. Zakładając usunięcie z terapii (lub redukcję dawki) pochodnej sulfonylomocznika po dołączeniu sitagliptyny lub insuliny można spodziewać się takich samych wyników klinicznych i ekonomicznych jak w przypadku zaprezentowanego w raporcie HTA porównania SITA+MET+SU vs INS+MET+SU - efekty/koszty metforminy i pochodnej sulfonylomocznika znoszą się (przy założeniu takich samych dawek w obu ramionach), a jedyne różnice pomiędzy grupami wynikają z porównania SITA vs INS.

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



7.1.2 Oszacowania aktualnych rocznych wydatków

Uwaga:

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku zostało określone w sposób nieprawidłowy. Wnioskodawca nie uwzględnił kwoty ponoszonej na finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej, przez co nie jest możliwe właściwe oszacowanie wpływu pozytywnej decyzji na system (§ 6. ust. 1 pkt 3-6 Rozporządzenia).

Odpowiedź:

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdz. 3.2.2 *Analizy wpływu na budżet* na podstawie zgromadzonych danych, liczebność docelowej populacji chorych oszacowano na [REDAKTOWANO] chorych w 2023 r.

Wartość refundacji farmakoterapii chorych z cukrzycą przyjęto upraszczająco w oparciu o raport NFZ na temat cukrzycy (wartości z tabeli 4.4 we wspomnianym raporcie z uwzględnieniem współczynników inflacji w sektorze Zdrowie wg Głównego Urzędu Statystycznego), które podzielone przez liczbę pacjentów (wg tabeli 4.3 we wspomnianym raporcie) pozwoliły na oszacowanie kosztów farmakoterapii na 1 pacjenta - patrz tabela poniżej.

Tab. 9. Koszty zakupu substancji czynnych.

Parametr	NFZ
wartość refundacji i dopłat do farmakoterapii chorych z cukrzycą, mln PLN*	1 052,15
koszty farmakoterapii na 1 pacjenta, PLN**	400,60

*wartości z tabeli 4.4 w raporcie NFZ na temat cukrzycy (NFZ 2019) za 2018 r. z uwzględnieniem współczynników inflacji w sektorze Zdrowie wg GUS (3,2% w 2019 r., 4,8% w 2020 r. i 3,3% w 2021 r.); ** wartości z wiersza powyżej podzielone przez liczbę dorosłych pacjentów (2626,43 tys.) stosujących farmakoterapię w 2018 r. (tabela 4.3 w raporcie NFZ na temat cukrzycy).

Sitagliptyna (Maysiglu®) nie jest finansowana przez NFZ w analizowanych wskazaniach, w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wnioskowane jest rozszerzenie aktualnych wskazań refundacyjnych) stanowiące refundację ceny wnioskowanej technologii wynoszą 0 PLN.

W analizie uwzględniono jeszcze koszty podania leków i monitorowania poziomu glukozy oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zgodnie ze zaktualizowanym modelem na styczeń 2023 r. (patrz aneks 7).

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przedstawiono poniżej - łącznie ██████████

Tab. 10. Aktualne roczne wydatki NFZ ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Kategoria	2023
Koszty leków	██████████
Koszty podania*	██████████
Koszty monitorowania*	██████████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych*	██████████
AKTUALNE WYDATKI	██████████

* koszty policzono po aktualizacji modelu zgodnie z aneksem w rozdz. 7.

Powyższy sposób oszacowania aktualnych rocznych wydatków jest identyczny, jak w ostatnio ocenianych raportach HTA dla leków stosowanych w cukrzycy typu 2 (m.in. Jardiance - zlecenia 56/2022¹⁴; Rybelsus - zlecenia 114/2021¹⁵).

7.2 Analiza ekonomiczna

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet po aktualizacji modelu zgodnie z otrzymanymi uwagami oraz aktualizacji ceny leku Maysiglu zgodnie z aktualizacją wniosku refundacyjnego. W modelu uwzględniono:

¹⁴ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7756-56-2022-zlc>

¹⁵ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7475-114-2021-zlc>

- nowe ceny preparatu Maysiglu zgodnie z aktualizacją wniosku refundacyjnego;
- nowe dane zgodnie z Obwieszczeniem MZ na styczeń-luty 2023, w tym m.in. rodzaj refundowanych preparatów, ceny, podstawy limitu;
- wartość refundacji i liczbę sprzedanych opakowań zgodnie z najnowszym raportem refundacyjnym za okres styczeń-listopad 2022 r.;
- nowe Zarządzenie Prezesa NFZ nr 21/2023/DSOZ - zmiana kosztu hipoglikemii (K40 Cukrzyca z powikłaniami i inne stany zaburzeń glikemii - 3467 PLN);
- nowy próg opłacalności na poziomie 175 926 PLN/QALY;
- oszacowania progowej urzędowej ceny zbytu;
- dodatkowe warianty analizy wrażliwości uwzględniające dawkę insuliny bazowej i koszt insuliny;
- wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu tylko 1 pozytywnej decyzji refundacyjnej.

7.2.1 SITA vs SUL (w monoterapii)

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania sitagliptyny z pochodną sulfonilomocznika u chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną za pomocą diety i aktywności fizycznej.

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

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

7.2.1.1 Perspektywa NFZ

7.2.1.1.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczenie sitagliptyną w monoterapii przynosi korzyść kliniczną w postaci [REDAKTOWANO] w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika, jednocześnie stosowanie sitagliptyny generuje w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym mniejsze wydatki w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika [REDAKTOWANO]

Tab. 11. Wyniki kliniczne: SITA vs SUL. Analiza podstawowa.

Parametr	SITA	SUL	SITA vs SUL
QALY	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

Tab. 12. Wyniki kosztowe: SITA vs SUL Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

Parametr	SITA	SUL	SITA vs SUL
Koszt zakupu substancji czynnych, PLN	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
SA 2	■	■	■	■
SA 3	■	■	■	■
SA 4	■	■	■	■

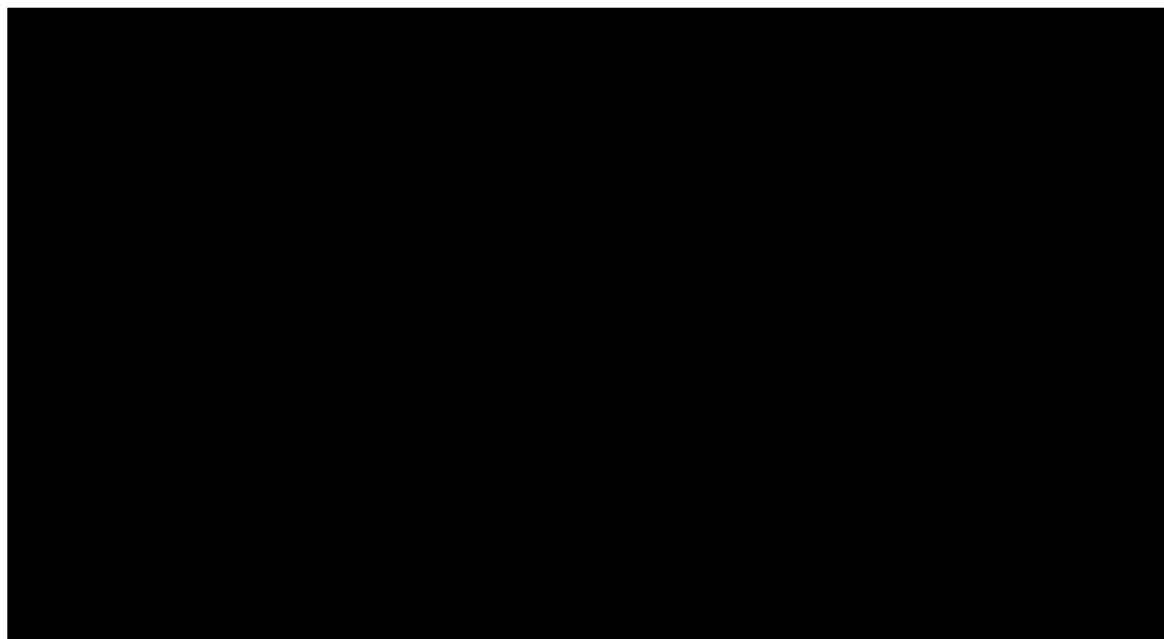
7.2.1.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) w przedstawiono na Ryc. 3.

Na wykresie typu scatter plot przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). ■

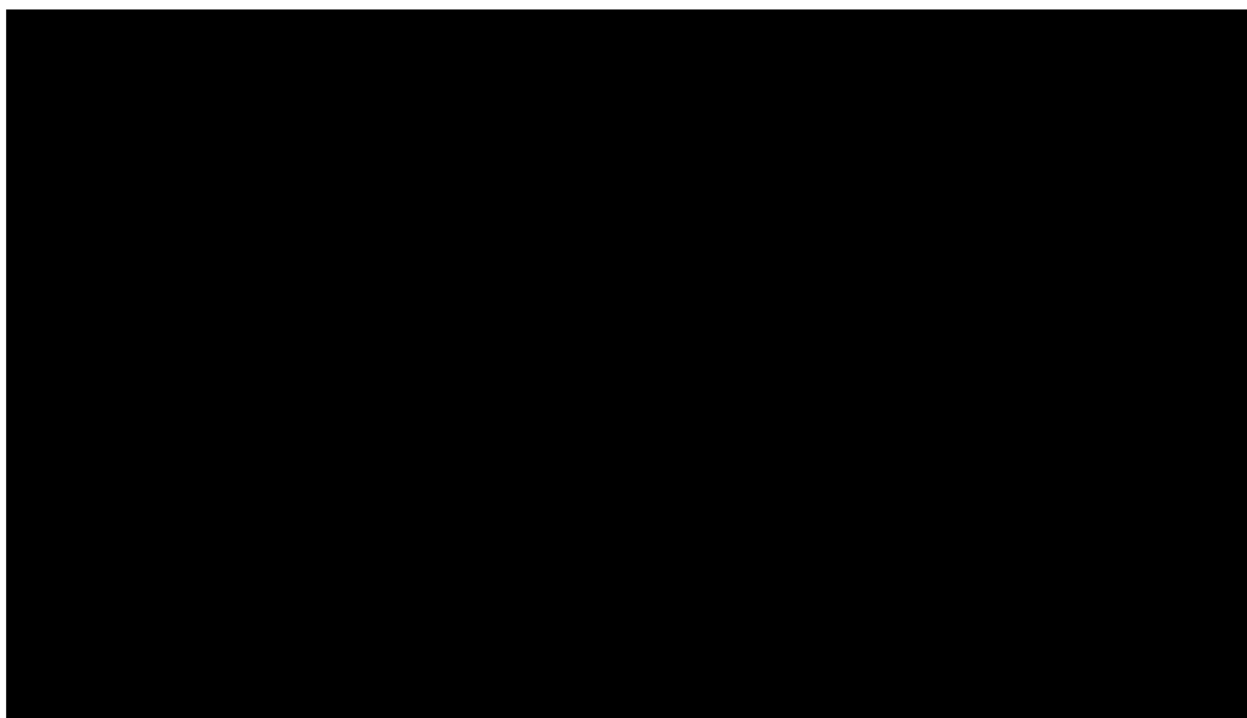


Ryc. 3. Wykres scatter plot: SITA vs SUL. Analiza z perspektywy NFZ.



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

Ryc. 4. Krzywa akceptowalności: SITA vs SUL. Analiza z perspektywy NFZ.



7.2.1.1.4 Analiza progowa



7.2.1.2 Perspektywa wspólna

7.2.1.2.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczenie sitagliptyną przynosi korzyść kliniczną w postaci [redacted] w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika, jednocześnie stosowanie sitagliptyny generuje w 24-tygodniowym horyzoncie czasowym mniejsze wydatki w porównaniu do pochodnej sulfonylomocznika [redacted]

Tab. 15. Wyniki kliniczne: SITA vs SUL. Analiza podstawowa.

Parametr	SITA	SUL	SITA vs SUL
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 16. Wyniki kosztowe: SITA vs SUL Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej.

Parametr	SITA	SUL	SITA vs SUL
Koszt zakupu substancji czynnych, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym koszt interwencji, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
w tym koszt SUL, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	SITA	SUL	SITA vs SUL
Koszt podania i monitorowania leczenia, PLN	████	████	████
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	████	████	████
Koszt związany ze wzrostem masy ciała (kg), PLN	████	████	████
Koszt hipoglikemii, PLN	████	████	████
Koszt ciężkiej hipoglikemii, PLN	████	████	████
Koszty łącznie, PLN	████	████	████

Tab. 17. Wyniki kosztów-użyteczności: SITA vs SUL. Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej.

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

7.2.1.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

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

- koszt pochodnej sulfonilomocznika na podstawie kosztu glimepirydu (SA 1),
- DDD pochodnych sulfonilomocznika na podstawie WHO (SA 2),
- alternatywny zestaw użyteczności dla hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii (SA 3),
- alternatywny zestaw użyteczności dla zmiany masy ciała (SA 4).

Ze względu na horyzont czasowy analizy wynoszący <1 rok w analizie podstawowej nie dyskontowano kosztów i efektów, a zatem wariant obejmujący 0% stopy dyskontowe dla kosztów i efektów, wymagany przez wytyczne AOTMiT, jest tożsamy z wynikami analizy podstawowej.

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

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

Tab. 18. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: SITA vs SUL.

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

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
SA 4	■	■	■	■

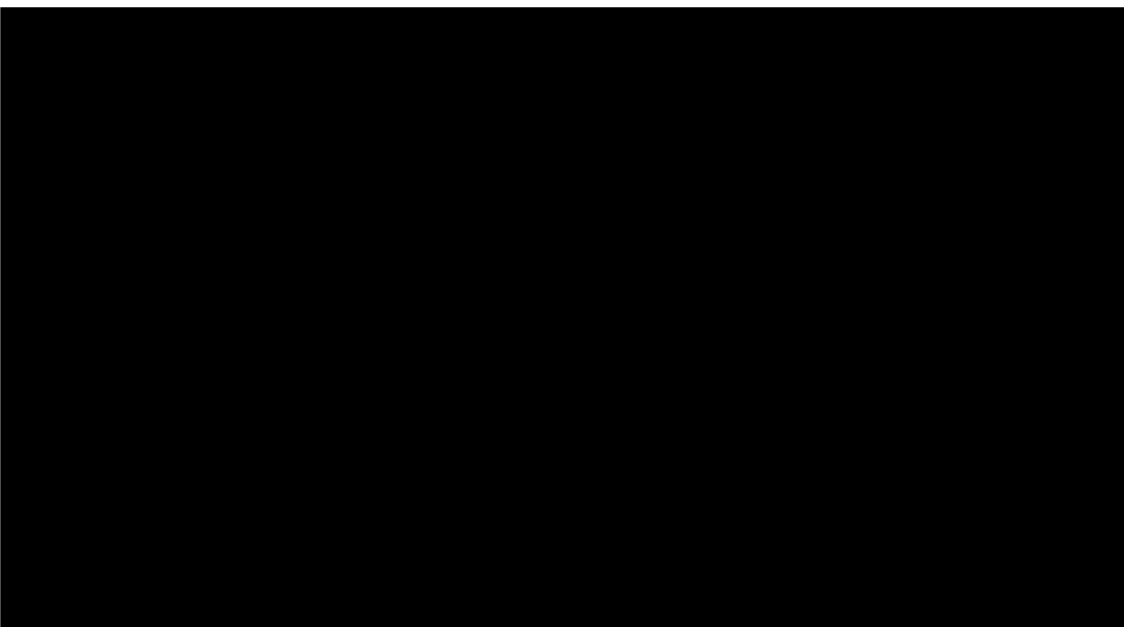
7.2.1.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) w przedstawiono na Ryc. 5.

Na wykresie typu scatter plot przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). ■

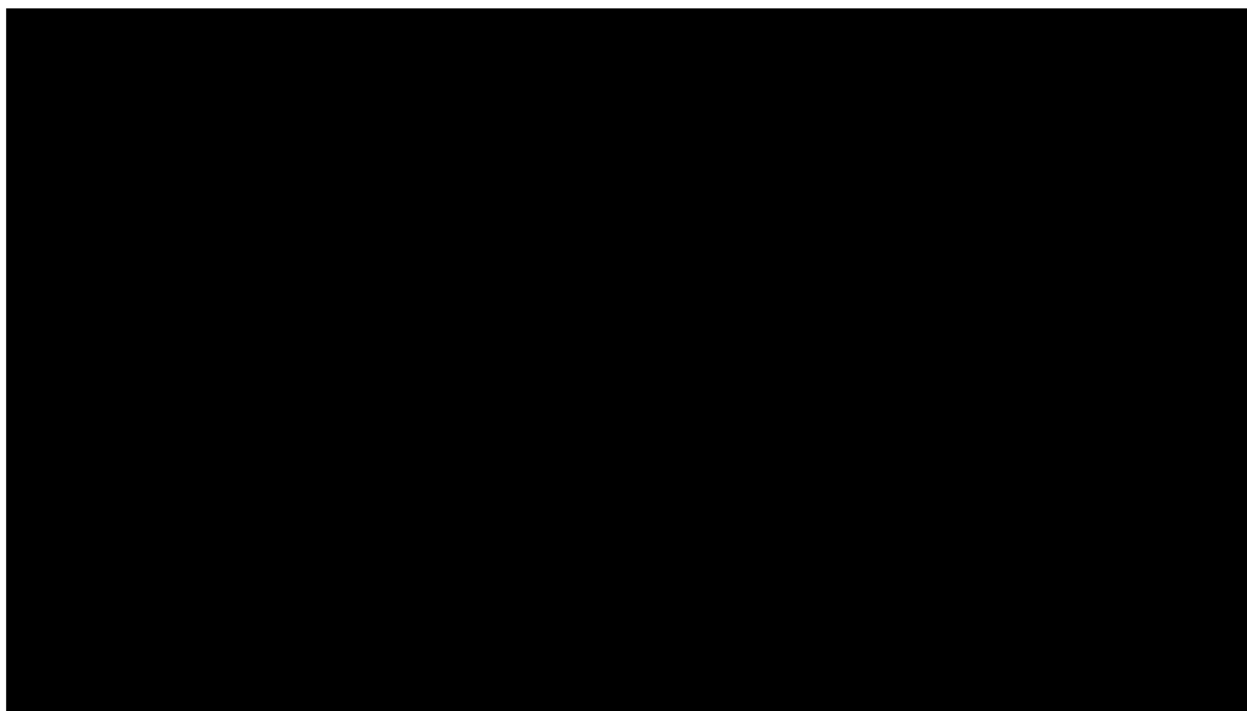


Ryc. 5. Wykres scatter plot: SITA vs SUL. Analiza z perspektywy wspólnej.



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

Ryc. 6. Krzywa akceptowalności: SITA vs SUL. Analiza z perspektywy wspólnej.



7.2.1.2.4 Analiza progowa

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

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

Tab. 19. Wyniki analizy progowej: SITA vs SUL.

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

7.2.2 SITA vs INS (w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika)

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania sitagliptyny z insuliną bazową u chorych z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemii podczas stosowania pochodnej sulfonilomocznika.

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

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci różnicy kosztów stosowania obu analizowanych terapii.

7.2.2.1 Perspektywa NFZ

Z perspektywy NFZ roczny koszt terapii sitagliptyną w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika w analizowanej populacji chorych oszacowano na [REDACTED]. W porównaniu do terapii insuliną bazową w połączeniu z pochodną sulfonilomocznika oszacowany koszt jest [REDACTED].

Tab. 20. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa NFZ.

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

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

W przypadku porównania SITA+SUL vs INS+SUL uwzględniono następujące warianty analizy wrażliwości:

- koszt insuliny bazowej - średnia ważona dla wszystkich preparatów insuliny (SA 1),
- koszt insuliny w oparciu o koszt najtańszego preparatu (SA 2),
- dawka insuliny bazowej +10% (SA 3),
- dawka insuliny bazowej -10% (SA 4).

[REDACTED]

- dawka insuliny bazowej +10% (SA 3),
- dawka insuliny bazowej -10% (SA 4).

Tab. 23. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa wspólna.

Wariant	Δ koszty, PLN	Zmiana, %
BC	██████	██████
SA 1	██████	██████
SA 2	██████	██████
SA 3	██████	██████
SA 4	██████	██████

W przypadku analizy z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego), aby różnica pomiędzy kosztem terapii SITA+SUL, a kosztem stosowania terapii INS+SUL była równa zero, należałoby cenę zbytu netto ██████████

Tab. 24. Wyniki analizy progowej: SITA+SUL vs INS+SUL.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %
BC	██████	██████	██████
SA 1	██████	██████	██████
SA 2	██████	██████	██████
SA 3	██████	██████	██████
SA 4	██████	██████	██████

7.2.2.3 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych

Wyniki analizy kosztów i wyników zdrowotnych (analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości) przedstawiono w poniższych tabelach

Najniższy CUR (a zarazem najkorzystniejszy współczynnik wyników zdrowotnych do kosztów) dla technologii opcjonalnej z perspektywy NFZ otrzymano ██████████

Tab. 25. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa NFZ.

Wariant analizy	SITA+SUL	INS+SUL
Analiza podstawowa		
Koszty łączne, PLN	██████	██████

Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	
SA 1		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	
SA 2		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	
SA 3		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	
SA 4		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	

Najniższy CUR (a zarazem najkorzystniejszy współczynnik wyników zdrowotnych do kosztów) dla technologii opcjonalnej z perspektywy wspólnej otrzymano ■

Tab. 26. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa wspólna.

Wariant analizy	SITA+SUL	INS+SUL
Analiza podstawowa		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	

SA 1		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		██
Współczynnik wyników do kosztów		██████
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		██████
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	████	
SA 2		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		██
Współczynnik wyników do kosztów		██████
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		██████
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	████	
SA 3		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		██
Współczynnik wyników do kosztów		██████
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		██████
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	████	
SA 4		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		██
Współczynnik wyników do kosztów		██████
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		██████
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	████	

7.2.3 SITA vs INS (w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika)

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania sitagliptyny z insuliną bazową u chorych z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią podczas stosowania metforminy i pochodnej sulfonylomocznika.

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

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci różnicy kosztów stosowania obu analizowanych terapii.

7.2.3.1 Perspektywa NFZ

Z perspektywy NFZ roczny koszt terapii sitagliptyną w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w analizowanej populacji chorych oszacowano na ██████████. W porównaniu do terapii insuliną bazową w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika oszacowany koszt jest ██████████.

Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	
SA 1		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	
SA 2		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	
SA 3		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	
SA 4		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	

Najniższy CUR (a zarazem najkorzystniejszy współczynnik wyników zdrowotnych do kosztów) dla technologii opcjonalnej z perspektywy wspólnej otrzymano dla ■

Tab. 33. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa wspólna.

Wariant analizy	SITA+SUL	INS+SUL
Analiza podstawowa		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	
SA 1		

Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		███
Współczynnik wyników do kosztów		██████
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		██████
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	██████	
SA 2		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		███
Współczynnik wyników do kosztów		██████
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		██████
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	██████	
SA 3		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		███
Współczynnik wyników do kosztów		██████
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		██████
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	██████	
SA 4		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		███
Współczynnik wyników do kosztów		██████
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		██████
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	██████	

7.2.4 SITA vs intensyfikacja INS

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania sitagliptyny w połączeniu z insuliną oraz intensyfikacji leczenia insuliną (w połączeniu z metforminą lub bez) u chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną odpowiednio za pomocą insuliny lub insuliny i metforminy.

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

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci różnicy kosztów stosowania obu analizowanych terapii.

7.2.4.1 Perspektywa NFZ

Z perspektywy NFZ roczny koszt terapii sitagliptyną w połączeniu z insuliną z lub bez metforminy w analizowanej populacji chorych oszacowano na ████████. W porównaniu do intensyfikacji leczenia insuliną z lub bez metforminy oszacowany koszt jest ████████.

Tab. 34. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa NFZ.

Parametr	SITA+INS+/-MET	Intensyfikacja INS +/-MET	SITA+INS+/-MET vs intensyfikacja INS +/-MET
Koszt zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████	██████
w tym koszt interwencji, PLN	██████	██████	██████
w tym koszt MET, PLN	██████	██████	██████
w tym koszt INS, PLN	██████	██████	██████
Koszt podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████	██████
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	██████	██████	██████
Koszt związany ze wzrostem masy ciała (kg), PLN	██████	██████	██████
Koszt hipoglikemii, PLN	██████	██████	██████
Koszt ciężkiej hipoglikemii, PLN	██████	██████	██████
Koszty łącznie, PLN	██████	██████	██████

W przypadku porównania SITA+INS+/-MET vs intensyfikacja INS+/-MET uwzględniono następujące warianty analizy wrażliwości:

- koszt insuliny w oparciu o koszt najtańszego preparatu (SA 1),
- intensyfikacja leczenia insuliną - dawka insuliny +10% (SA 2),
- intensyfikacja leczenia insuliną - dawka insuliny -5% (SA 3).

Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność różnicy w kosztach pomiędzy grupą SITA+INS +/-MET oraz intensyfikacja INS+/-MET w zakresie ██████████

Największy wpływ na uzyskany wynik ma ██████████

Tab. 35. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa NFZ.

Wariant	Δ koszty, PLN	Zmiana, %
BC	██████	██████
SA 1	██████	██████
SA 2	██████	██████
SA 3	██████	██████

W przypadku analizy z perspektywy NFZ, aby różnica pomiędzy kosztem terapii SITA+INS +/-MET, a kosztem intensyfikacji INS +/-MET była równa zero, należałoby cenę zbytu netto ██████████

Tab. 36. Wyniki analizy progowej: SITA+INS+/-MET vs intensyfikacja INS +/-MET.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %
BC	████	████	████
SA 1	████	████	████
SA 2	████	████	████
SA 3	████	████	████

7.2.4.2 Perspektywa wspólna

Z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego) roczny koszt terapii sitagliptyną w połączeniu z insuliną z lub bez metforminy w analizowanej populacji chorych oszacowano na █████. W porównaniu do intensyfikacji leczenia insuliną z lub bez metforminy oszacowany koszt jest █████.

Tab. 37. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa wspólna.

Parametr	SITA+INS+/-MET	Intensyfikacja INS +/-MET	SITA+INS+/-MET vs intensyfikacja INS +/-MET
Koszt zakupu substancji czynnych, PLN	████	████	████
w tym koszt interwencji, PLN	████	████	████
w tym koszt MET, PLN	████	████	████
w tym koszt INS, PLN	████	████	████
Koszt podania i monitorowania leczenia, PLN	████	████	████
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	████	████	████
Koszt związany ze wzrostem masy ciała (kg), PLN	████	████	████
Koszt hipoglikemii, PLN	████	████	████
Koszt ciężkiej hipoglikemii, PLN	████	████	████
Koszty łącznie, PLN	████	████	████

W przypadku porównania SITA+INS+/-MET vs intensyfikacja INS+/-MET uwzględniono następujące warianty analizy wrażliwości:

- koszt insuliny w oparciu o koszt najtańszego preparatu (SA 1),
- intensyfikacja leczenia insuliną - dawka insuliny +10% (SA 2),
- intensyfikacja leczenia insuliną - dawka insuliny -5% (SA 3).

Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność różnicy w kosztach pomiędzy grupą SITA+INS +/-MET oraz intensyfikacja INS+/-MET w zakresie █████.

Największy wpływ na uzyskany wynik ma [REDACTED]

Tab. 38. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa NFZ.

Wariant	Δ koszty, PLN	Zmiana, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku analizy z perspektywy wspólnej, aby różnica pomiędzy kosztem terapii SITA+INS+/-MET, a kosztem intensyfikacji INS +/-MET była równa zero, należałoby cenę zbytu netto [REDACTED]

Tab. 39. Wyniki analizy progowej: SITA+INS+/-MET vs intensyfikacja INS +/-MET.

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

7.2.4.3 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych

Wyniki analizy kosztów i wyników zdrowotnych przedstawiono w poniższych tabelach.

Najniższy CUR (a zarazem najkorzystniejszy współczynnik wyników zdrowotnych do kosztów) dla technologii opcjonalnej z perspektywy NFZ otrzymano [REDACTED]

Tab. 40. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa wspólna.

Wariant analizy	SITA+INS+/-MET	Intensyfikacja INS +/-MET
Analiza podstawowa		
Koszty łączne, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki zdrowotne, użyteczność		[REDACTED]
Współczynnik wyników do kosztów		[REDACTED]
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		[REDACTED]
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	[REDACTED]	
SA 1		
Koszty łączne, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	
SA 2		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	
SA 3		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	

Najniższy CUR (a zarazem najkorzystniejszy współczynnik wyników zdrowotnych do kosztów) dla technologii opcjonalnej z perspektywy wspólnej otrzymano ■

Tab. 41. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych.

Wariant analizy	SITA+INS+/-MET	Intensyfikacja INS +/-MET
Analiza podstawowa		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Iloraz wyników zdrowotnych i kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	
SA 1		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■	
SA 2		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■

Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■■■■	
SA 3		
Koszty łączne, PLN	■■■■	■■■■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■■
Współczynnik wyników do kosztów		■■■■
CUR (współczynnik kosztów do wyników)		■■■■
Progowa urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	■■■■	

7.3 Analiza wpływu na budżet

7.3.1 Wyniki analizy z perspektywy NFZ

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów:

- u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;
- u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii;
- u których dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii

w 2 kolejnych latach z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

7.3.1.1 Wariant najbardziej prawdopodobny

W analizie podstawowej (wariant najbardziej prawdopodobny) liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia sitagliptyną oszacowano na ■■■■ pacjentolat (rocznych terapii) w I i II roku analizy.

Tab. 42. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - analiza podstawowa.

Subpopulacja	2023	2024
Subpopulacja chorych wcześniej nieleczonych	■■■■	■■■■
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą	■	■
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonilomocznika	■■■■	■■■■
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika	■■■■	■■■■

Subpopulacja chorych leczonych wcześniej insuliną (z lub bez metforminy)	■	■
Łącznie	■	■

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą ■ odpowiednio w I i II roku analizy.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą ■ odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu sitagliptyny (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio ■

Oszczędności budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sitagliptyny w analizowanym wskazaniu wyniosą ■ odpowiednio w I i II roku analizy

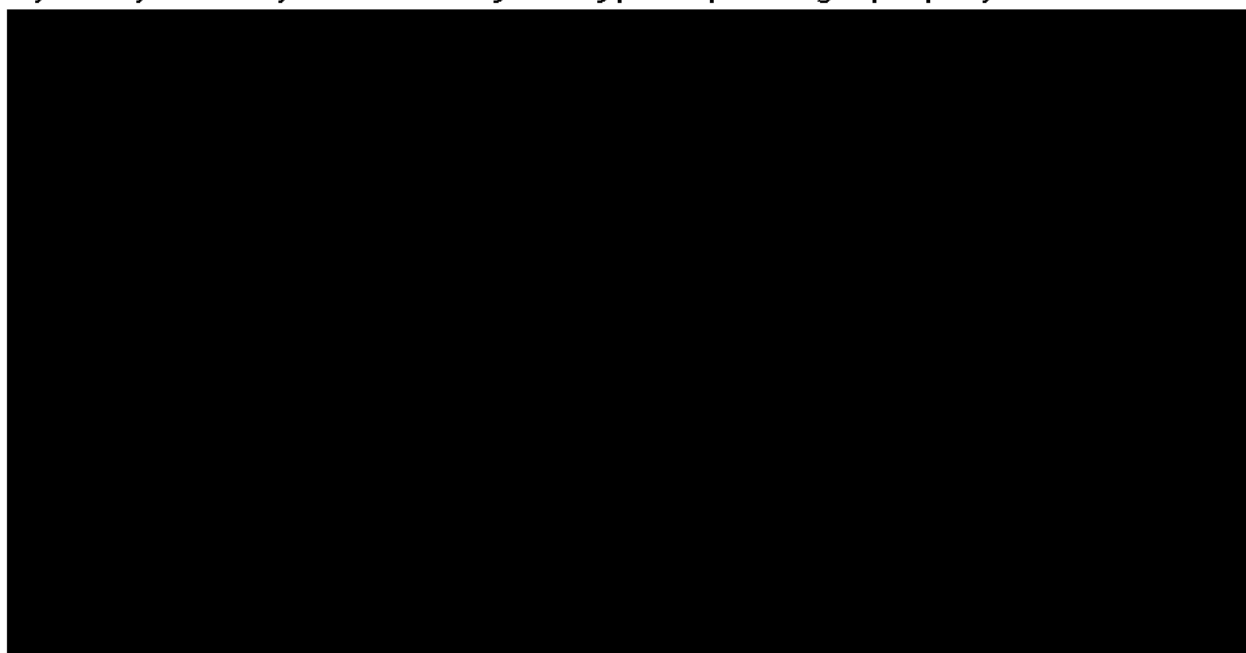
Tab. 43. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa NFZ.

Grupa	ŁĄCZNIE	
	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	■	■
w tym koszt SITA, PLN	■	■
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	■	■
Koszty łącznie	■	■
SCENARIUSZ NOWY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	■	■
w tym koszt SITA, PLN	■	■
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	■	■
Koszty łącznie	■	■
RÓŻNICA		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	■	■
w tym koszt SITA, PLN	■	■
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	■	■
Koszty łącznie	■	■

Tab. 44. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa NFZ.

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

Ryc. 7. Wyniki analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - perspektywa NFZ.



7.3.1.2 Wariant minimalny

W wariantcie minimalnym liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia sitagliptyną oszacowano na [REDACTED] pacjentolat (rocznych terapii) w I i II roku analizy.

Tab. 45. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - wariant minimalny.

Subpopulacja	2023	2024
Subpopulacja chorych wcześniej nieleczonych	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonilomocznika	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej insuliną (z lub bez metforminy)	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu sitagliptyny (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [REDACTED]

Oszczędności budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sitagliptyny w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy [REDACTED]

Tab. 46. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ.

Grupa	ŁĄCZNIE	
	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt SITA, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]
SCENARIUSZ NOWY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt SITA, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]
RÓŻNICA		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt SITA, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 47. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ.

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

Ryc. 8. Wyniki analizy dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ.



7.3.1.3 Wariant maksymalny

W wariantcie maksymalnym liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia sitagliptyną oszacowano na [REDACTED] pacjentolat (rocznych terapii) w I i II roku analizy.

Tab. 48. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - wariant maksymalny.

Subpopulacja	2023	2024
Subpopulacja chorych wcześniej nieleczonych	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonilomocznika	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej insuliną (z lub bez metforminy)	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu sitagliptyny (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [REDACTED]

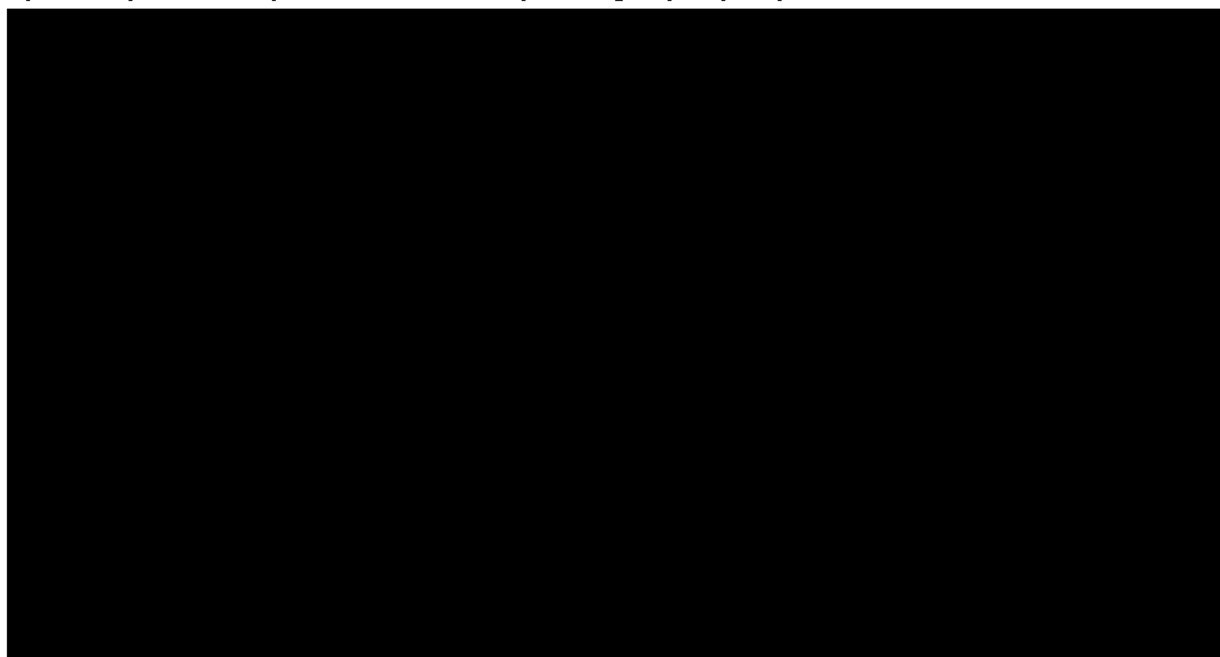
Oszczędności budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania sitagliptyny w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku analizy [REDAKTOWANE]

Tab. 49. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu maksymalnego - perspektywa NFZ.

Grupa	ŁĄCZNIE	
	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
w tym koszt SITA, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty łącznie	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
SCENARIUSZ NOWY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
w tym koszt SITA, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty łącznie	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
RÓŻNICA		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
w tym koszt SITA, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty łącznie	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Tab. 50. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu maksymalnego - perspektywa NFZ.

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

Ryc. 9. Wyniki analizy dla wariantu maksymalnego - perspektywa NFZ.

7.3.1.4 Analiza wrażliwości dla wariantu podstawowego

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W ramach analizy wpływu na budżet testowano wpływ następujących parametrów analizy wrażliwości:

- koszt insuliny bazowej (SA 1),
- koszt pochodnej sulfonilomocznika (SA 2),
- DDD pochodnych sulfonilomocznika (SA 3),
- koszt insuliny w oparciu o koszt najtańszego preparatu (SA 4),
- dawkę insuliny bazowej powiększoną o 10% (SA 5),
- dawkę insuliny bazowej pomniejszoną o 10% (SA 6).
- dawkę insuliny powiększoną o 10% w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną (SA 7),
- dawkę insuliny pomniejszoną o 5% w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną (SA 8).



Tab. 51. Prognozowane oszczędności dla budżetu płatnika w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości, perspektywa NFZ.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	██████	█	██████	█
SA 1	██████	██████	██████	██████
SA 2	██████	██████	██████	██████
SA 3	██████	██████	██████	██████
SA 4	██████	██████	██████	██████
SA 5	██████	██████	██████	██████
SA 6	██████	██████	██████	██████
SA 7	██████	██████	██████	██████
SA 8	██████	██████	██████	██████

7.3.2 Wyniki analizy z perspektywy wspólnej

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów:

- u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję;
- u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie metforminy i pochodnej sulfonilomocznika nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii;
- u których dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii

w 2 kolejnych latach z perspektywy wspólnej, tj. płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta.

7.3.2.1 Wariant najbardziej prawdopodobny

W analizie podstawowej (wariant najbardziej prawdopodobny) liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia sitagliptyną oszacowano na ████████ pacjentolat (rocznych terapii) w I i II roku analizy.

Tab. 52. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - analiza podstawowa.

Subpopulacja	2023	2024
Subpopulacja chorych wcześniej nieleczonych	██████	██████
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą	█	█
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonilomocznika	██████	██████

Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika	■	■
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej insuliną (z lub bez metforminy)	■	■
Łącznie	■	■

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia dla płatnika i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą ■ odpowiednio w I i II roku analizy.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia dla płatnika i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą ■ odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu sitagliptyny (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio ■

Oszczędności budżetowe z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z wprowadzeniem finansowania sitagliptyny w analizowanym wskazaniu wyniosą ■ odpowiednio w I i II roku analizy ■

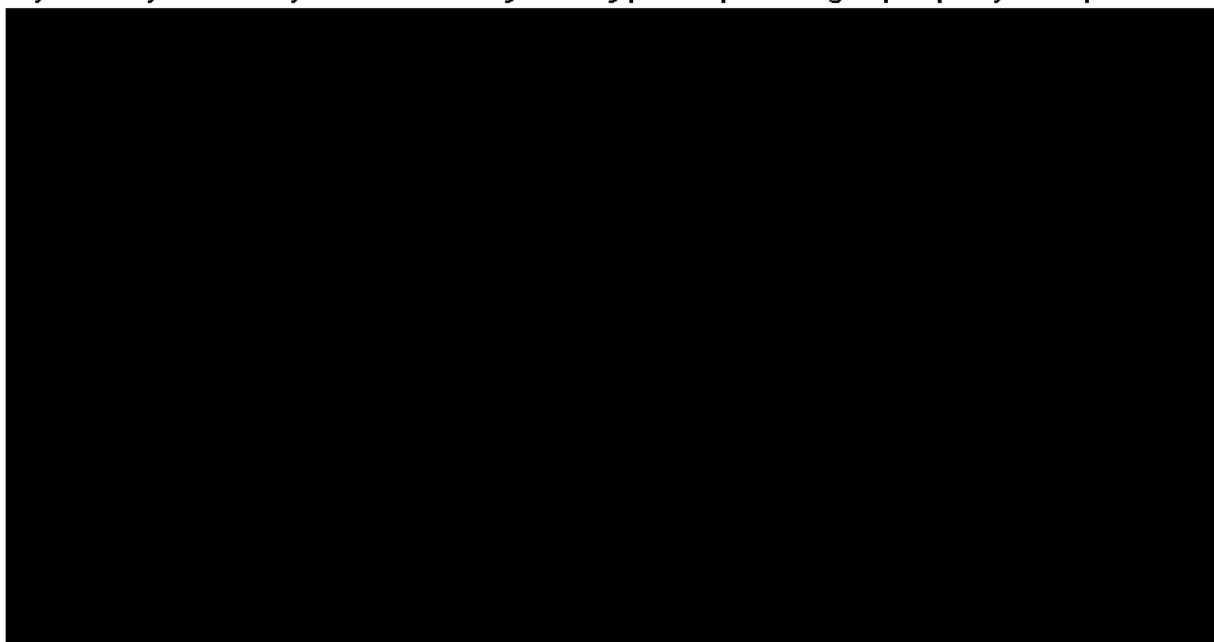
Tab. 53. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa wspólna.

Grupa	ŁĄCZNIE	
	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	■	■
w tym koszt SITA, PLN	■	■
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	■	■
Koszty łącznie	■	■
SCENARIUSZ NOWY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	■	■
w tym koszt SITA, PLN	■	■
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	■	■
Koszty łącznie	■	■
RÓŻNICA		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	■	■
w tym koszt SITA, PLN	■	■
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	■	■
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	■	■
Koszty łącznie	■	■

Tab. 54. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa wspólna.

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

Ryc. 10. Wyniki analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - perspektywa wspólna.



7.3.2.2 Wariant minimalny

W wariantcie minimalnym liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia sitagliptyną oszacowano na [redacted] pacjentolat (rocznych terapii) w I i II roku analizy.

Tab. 55. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - wariant minimalny.

Subpopulacja	2023	2024
Subpopulacja chorych wcześniej nieleczonych	[redacted]	[redacted]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą	[redacted]	[redacted]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonilomocznika	[redacted]	[redacted]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika	[redacted]	[redacted]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej insuliną (z lub bez metforminy)	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia dla płatnika i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia dla płatnika i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu sitagliptyny (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [redacted]

Oszczędności budżetowe z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z wprowadzeniem finansowania sitagliptyny w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy [REDACTED]

Tab. 56. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu minimalnego - perspektywa wspólna.

Grupa	ŁĄCZNIE	
	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt SITA, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]
SCENARIUSZ NOWY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt SITA, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]
RÓŻNICA		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt SITA, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 57. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu minimalnego - perspektywa wspólna.

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

Ryc. 11. Wyniki analizy dla wariantu minimalnego - perspektywa wspólna.



7.3.2.3 Wariant maksymalny

W wariantcie maksymalnym liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia sitagliptyną oszacowano na [REDACTED] pacjentolat (rocznych terapii) w I i II roku analizy.

Tab. 58. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - wariant maksymalny.

Subpopulacja	2023	2024
Subpopulacja chorych wcześniej nieleczonych	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej pochodną sulfonilomocznika	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika	[REDACTED]	[REDACTED]
Subpopulacja chorych leczonych wcześniej insuliną (z lub bez metforminy)	[REDACTED]	[REDACTED]
Łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]

W **scenariuszu istniejącym** łączne obciążenia dla płatnika i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

W **scenariuszu nowym** łączne obciążenia dla płatnika i pacjenta związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym koszt zakupu sitagliptyny (substancji czynnej) wyniesie odpowiednio [REDACTED]

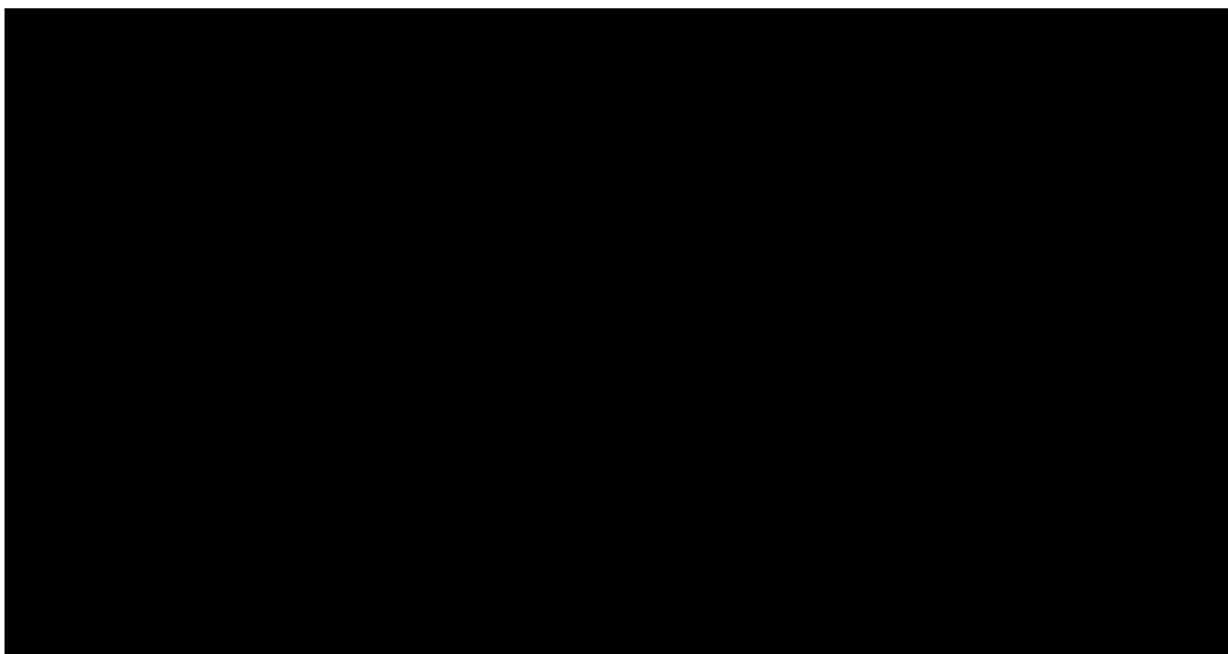
Oszczędności budżetowe z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta związane z wprowadzeniem finansowania sitagliptyny w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy [REDACTED]

Tab. 59. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu maksymalnego - perspektywa wspólna.

Grupa	ŁĄCZNIE	
	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt SITA, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]
SCENARIUSZ NOWY		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt SITA, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]
RÓŻNICA		
Koszty zakupu substancji czynnych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym koszt SITA, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania i monitorowania leczenia, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty łącznie	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 60. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu maksymalnego - perspektywa wspólna.

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

Ryc. 12. Wyniki analizy dla wariantu maksymalnego - perspektywa wspólna.

7.3.2.4 Analiza wrażliwości dla wariantu podstawowego

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W ramach analizy wpływu na budżet testowano wpływ następujących parametrów analizy wrażliwości:

- koszt insuliny bazowej (SA 1),
- koszt pochodnej sulfonilomocznika (SA 2),
- DDD pochodnych sulfonilomocznika (SA 3),
- koszt insuliny w oparciu o koszt najtańszego preparatu (SA 4),
- dawkę insuliny bazowej powiększoną o 10% (SA 5),
- dawkę insuliny bazowej pomniejszoną o 10% (SA 6).
- dawkę insuliny powiększoną o 10% w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną (SA 7),
- dawkę insuliny pomniejszoną o 5% w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną (SA 8).



Tab. 61. Prognozowane oszczędności dla budżetu płatnika w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości, perspektywa wspólna.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	██████	█	██████	█
SA 1	██████	██████	██████	██████
SA 2	██████	██████	██████	██████
SA 3	██████	██████	██████	██████
SA 4	██████	██████	██████	██████
SA 5	██████	██████	██████	██████
SA 6	██████	██████	██████	██████
SA 7	██████	██████	██████	██████
SA 8	██████	██████	██████	██████

Spis tabel

Tab. 1. Porównanie kosztów Maysiglu vs akarboza (PLN/rok).	9
Tab. 2. Zestawienie argumentów za wykluczeniem akarbozy, inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 jako komparatorów dla sitagliptyny.....	9
Tab. 3. Charakterystyka badania Mamza 2015 włączonego do opracowania, cz.1.	12
Tab. 4. Charakterystyka badania Mamza 2015 włączonego do opracowania, cz.2.....	12
Tab. 5. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu Mamza 2015...	13
Tab. 6. Zestawienie punktów końcowych w badaniu Mamza 2015.	13
Tab. 7. Uzupełnienie bibliografii.	34
Tab. 8. Referencje do badań, z których pochodzą dane wykorzystane w modelu ekonomicznym.	35
Tab. 9. Koszty zakupu substancji czynnych.	41
Tab. 10. Aktualne roczne wydatki NFZ ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.	41
Tab. 11. Wyniki kliniczne: SITA vs SUL. Analiza podstawowa.....	42
Tab. 12. Wyniki kosztowe: SITA vs SUL Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.	42
Tab. 13. Wyniki kosztów-użyteczności: SITA vs SUL. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.	43
Tab. 14. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: SITA vs SUL.	43
Tab. 15. Wyniki kliniczne: SITA vs SUL. Analiza podstawowa.	45
Tab. 16. Wyniki kosztowe: SITA vs SUL Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej.	45
Tab. 17. Wyniki kosztów-użyteczności: SITA vs SUL. Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej.	46
Tab. 18. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: SITA vs SUL.	46
Tab. 19. Wyniki analizy progowej: SITA vs SUL.....	48
Tab. 20. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa NFZ.	49
Tab. 21. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa NFZ.....	50
Tab. 22. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa wspólna.	50
Tab. 23. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa wspólna. .	51
Tab. 24. Wyniki analizy progowej: SITA+SUL vs INS+SUL.	51
Tab. 25. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa NFZ.....	51
Tab. 26. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa wspólna.	52
Tab. 27. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa NFZ.	54
Tab. 28. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa NFZ.	54
Tab. 29. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa wspólna.	55
Tab. 30. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa wspólna. .	56

Tab. 31. Wyniki analizy progowej: SITA+MET+SUL vs INS+MET+SUL.	56
Tab. 32. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa NFZ.....	56
Tab. 33. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa wspólna.	57
Tab. 34. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa NFZ.	59
Tab. 35. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa NFZ.	59
Tab. 36. Wyniki analizy progowej: SITA+INS+/-MET vs intensyfikacja INS +/-MET.	60
Tab. 37. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa wspólna.	60
Tab. 38. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa NFZ.	61
Tab. 39. Wyniki analizy progowej: SITA+INS+/-MET vs intensyfikacja INS +/-MET.	61
Tab. 40. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa wspólna.	61
Tab. 41. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych.	62
Tab. 42. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - analiza podstawowa.	63
Tab. 43. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa NFZ.....	64
Tab. 44. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa NFZ.....	65
Tab. 45. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - wariant minimalny.	66
Tab. 46. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ.	67
Tab. 47. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ.	68
Tab. 48. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - wariant maksymalny.	69
Tab. 49. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu maksymalnego - perspektywa NFZ.	70
Tab. 50. Zestawienie wyników analizy(z podziałem na subpopulacje) dla wariantu maksymalnego - perspektywa NFZ.	71
Tab. 51. Prognozowane oszczędności dla budżetu płatnika w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości, perspektywa NFZ.....	73
Tab. 52. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - analiza podstawowa.	73
Tab. 53. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa wspólna.	74
Tab. 54. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - perspektywa wspólna.	75
Tab. 55. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - wariant minimalny.	76
Tab. 56. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu minimalnego - perspektywa wspólna.	77

Tab. 57. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu minimalnego - perspektywa wspólna.	78
Tab. 58. Liczba pacjentolat oszacowana w ramach analizowanych subpopulacji - wariant maksymalny.	79
Tab. 59. Zestawienie wyników analizy (wszystkie subpopulacje łącznie) dla wariantu maksymalnego - perspektywa wspólna.	80
Tab. 60. Zestawienie wyników analizy (z podziałem na subpopulacje) dla wariantu maksymalnego - perspektywa wspólna.	81
Tab. 61. Prognozowane oszczędności dla budżetu płatnika w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości, perspektywa wspólna.....	83

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa oraz efektywności praktycznej sitagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 (diagram PRISMA).	11
Ryc. 2. Schemat postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2 uprzednio nieleczonych farmakologicznie (PTD 2022).	40
Ryc. 3. Wykres scatter plot: SITA vs SUL. Analiza z perspektywy NFZ.	44
Ryc. 4. Krzywa akceptowalności: SITA vs SUL. Analiza z perspektywy NFZ.....	45
Ryc. 5. Wykres scatter plot: SITA vs SUL. Analiza z perspektywy wspólnej.	47
Ryc. 6. Krzywa akceptowalności: SITA vs SUL. Analiza z perspektywy wspólnej.	48
Ryc. 7. Wyniki analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - perspektywa NFZ.	66
Ryc. 8. Wyniki analizy dla wariantu minimalnego - perspektywa NFZ.	69
Ryc. 9. Wyniki analizy dla wariantu maksymalnego - perspektywa NFZ.	72
Ryc. 10. Wyniki analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - perspektywa wspólna.	76
Ryc. 11. Wyniki analizy dla wariantu minimalnego - perspektywa wspólna.	79
Ryc. 12. Wyniki analizy dla wariantu maksymalnego - perspektywa wspólna.....	82

Bibliografia

- AE Maysiglu [redacted] Sitagliptyna (Maysiglu®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2022.
- AKL Maysiglu [redacted] Sitagliptyna (Maysiglu®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, 2016.
- APD Maysiglu [redacted] Sitagliptyna (Maysiglu®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2022.
- AWA Glypviso Wniosek o objęcie refundacją leku Glypviso (wildagliptyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4230.15.2022. Data ukończenia: 9 lutego 2023 r.
- AWA Vimetso Vimetso (wildagliptyna + metformina) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 30.01.2023 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/117/AWA/2023_02_01_OT_AWA_Vimetso_MZ_BIP_REOPTR.pdf [dostęp 08.02.2023 r.].
- BIA Maysiglu [redacted] Sitagliptyna (Maysiglu®) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2022.
- DGL 2021 Narodowy Fundusz Zdrowia. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń - grudzień 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html>
- DGL styczeń- listopad 2022 Narodowy Fundusz Zdrowia. Raport refundacyjny. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń - listopad 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8341.html>
- EMA 2013a European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1-based therapies for type-2 diabetes. <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-investigates-findings-pancreatic-risks-glp-1-based-therapies-type-2> [dostęp: 10.01.2023 r.]
- EMA 2013b European Medicines Agency (EMA). Investigation into GLP-1-based diabetes therapies concluded.

		https://www.ema.europa.eu/en/news/investigation-glp-1-based-diabetes-therapies-concluded [dostęp: 10.01.2023 r.]
Ericsson 2013		Ericsson Å, Pollock RF, Hunt B, Valentine WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. <i>J Med Econ.</i> 2013, 16(12):1442-52.
Evans 2013		Evans M., Wolden M., Gundgaard J., Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014, 16(4):366-75.
FDA 2015		Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA warns that DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes may cause severe joint pain 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 [dostęp: 10.01.2023 r.]
Green (TECOS) 2015		Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Jul 16;373(3):232-42.
Hermansen 2007		Hermansen, K., M. Kipnes, et al., Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> , 2007, 9(5): 733-745.
Langer 2013		Langer J, Hunt B, Valentine WJ. Evaluating the short-term cost-effectiveness of liraglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes failing metformin monotherapy in the United States. <i>J Manag Care Pharm.</i> 2013 Apr;19(3):237-46.
LEAD-5 (Russell-Jones 2009)		Russell-Jones D., Vaag A., et al.; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. <i>Diabetologia.</i> 2009 Oct;52(10):2046-55.
Mathieu 215		Mathieu, C., et al., A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Co-Administration of Sitagliptin with Intensively Titrated Insulin Glargine. <i>Diabetes Therapy</i> , 2015, 6(2): 127-142.
Moses 2016		Moses, R. G., E. Round, et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. <i>J Diabetes</i> , 2016, 8(5): 701-711.

Nathan 2022a	GRADE Study Research Group; Nathan DM, Lachin JM, Balasubramanyam A, Burch HB, Buse JB, Butera NM, Cohen RM, Crandall JP, Kahn SE, Krause-Steinrauf H, Larkin ME, Rasouli N, Tikkin M, Wexler DJ, Younes N. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Glycemic Outcomes. <i>N Engl J Med.</i> 2022 Sep 22;387(12):1063-1074.
Nathan 2022b	GRADE Study Research Group; Nathan DM, Lachin JM, Bebu I, Burch HB, Buse JB, Cherrington AL, Fortmann SP, Green JB, Kahn SE, Kirkman MS, Krause-Steinrauf H, Larkin ME, Phillips LS, Pop-Busui R, Steffes M, Tikkin M, Tripputi M, Wexler DJ, Younes N. Glycemia Reduction in Type 2 Diabetes - Microvascular and Cardiovascular Outcomes. <i>N Engl J Med.</i> 2022 Sep 22;387(12):1075-1088.
NFZ 2019	NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-cukrzyca [dostęp 05.01.2023 r.].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.
Pollock 2018	Pollock RF, Chubb B, Valentine WJ, et al. Evaluating the cost-effectiveness of insulin detemir versus neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes in the UK using a short-term modeling approach. <i>Diabetes Metab Syndr Obes.</i> 2018 May 16;11:217-226.
PTD 2022	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. <i>Curr Top Diabetes,</i> 2022; 2 (1): 1-134. https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/CTiD-1-2022-pl.pdf [dostęp 05.01.2023 r.].
PTD 2021	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2021). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2021. <i>Diabetologia Praktyczna,</i> 2021, 7(1), 1-121.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Tamez-Pérez 2015	Tamez-Pérez, H. E., Efficacy and safety of initial treatment with glimepiride versus sitagliptin in type 2 diabetes. <i>Rev Med Inst Mex Seguro Soc,</i> 2015, 53(2): 142-148.

- Vilsbøll 2010 | Vilsbøll, T., et al., Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2010, 12(2): 167-177.
- Witek 2012 | Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study. *Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce – program pilotażowy Diabetologia Kliniczna* 2012;1(1):3-11.