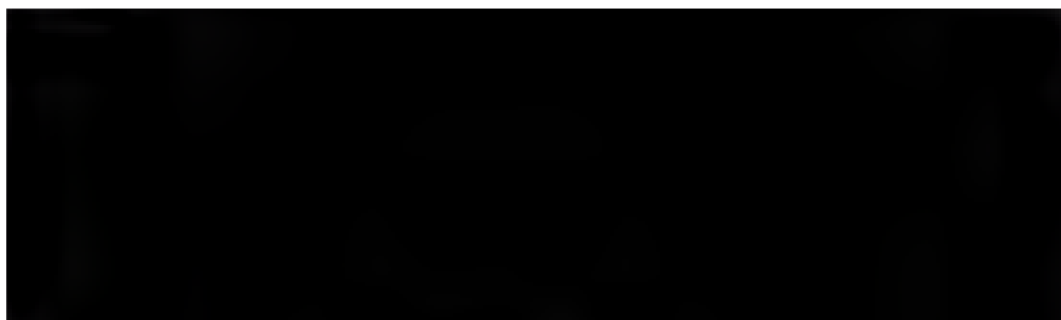


Trajenta®
w leczeniu cukrzycy typu 2

Analiza ekonomiczna



Warszawa

2014

Autorzy raportu:

[Redacted]

- [Redacted]

Wkład pracy:

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
ul. Wołoska 5
02-675 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

Spis treści

Skróty i akronimy	5
Streszczenie	6
1 Cel analizy	9
2 Metody	10
2.1 Populacja.....	10
2.2 Komparatory.....	10
2.3 Perspektywa analizy.....	10
2.4 Strategia analityczna i typ analizy ekonomicznej.....	11
2.5 Parametry modelu.....	14
2.5.1 Źródła danych – dostępne badania i porównania.....	14
2.5.2 Horyzont czasowy analizy i dyskontowanie.....	14
2.5.3 Zdarzenia niepożądane związane z terapią.....	15
2.5.4 Użyteczności.....	19
2.6 Koszty.....	20
2.6.1 Koszty substancji czynnych.....	20
2.6.2 Koszty zdarzeń niepożądanych.....	21
2.7 Analiza wrażliwości.....	22
2.8 Walidacja wewnętrzna i zewnętrzna modelu.....	23
3 Wyniki	25
3.1 Terapia dwulekowa: linagliptyna vs pochodne sulfonylmocznika.....	25
3.1.1 Analiza podstawowa.....	25
3.1.2 Analiza wrażliwości.....	26
3.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	29
3.2 Terapia dwulekowa: linagliptyna vs wildagliptyna.....	33
3.2.1 Analiza podstawowa.....	33
3.2.2 Analiza wrażliwości.....	35
3.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	36
3.3 Terapia dwulekowa: linagliptyna vs insulina.....	41
3.3.1 Analiza podstawowa.....	41

3.3.2	Analiza wrażliwości	42
3.3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	44
3.4	Terapia trójlekowa: linagliptyna vs wildagliptyna	48
3.4.1	Analiza podstawowa	48
3.4.2	Analiza wrażliwości	49
3.4.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	52
3.5	Terapia trójlekowa: linagliptyna vs insulina	56
3.5.1	Analiza podstawowa	56
3.5.2	Analiza wrażliwości	57
3.5.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	59
4	Ograniczenia analizy	64
5	Podsumowanie i wnioski	66
Aneks 1. Objasnienie metodyki (badania pośrednie)		68
Aneks 2. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych		69
Aneks 3. Przegląd systematyczny użyteczności		75
Aneks 4. Zgodność z wymaganiami minimalnymi		91
Spis tabel		93
Spis rysunków		98
Piśmiennictwo		102

Skróty i akronimy

BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
DDD	określona dawka dobowa (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DPP-4	dipeptydylo-peptydaza-4
HbA1c	hemoglobina glikowana
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
INSUL	insulina
LINA	linagliptyna
MET	metformina
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>Oral Anti-Diabetic</i>)
PLC	placebo
PLN	Polski złoty
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life-year</i>)
■	■
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SU	pochodna sulfonilomocznika
WILDA	wildagliptyna
T2DM	cukrzyca typu 2 (ang. <i>type 2 diabetes mellitus</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania linagliptyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w ramach terapii dwulekowej (w skojarzeniu z metforminą, kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii) i w ramach terapii trójlekowej (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii). Dobór komparatorów wynikał z obecnej praktyki klinicznej w Polsce, rekomendacji AOTM oraz wytycznych w leczeniu cukrzycy typu 2. I tak, jako komparatory dla terapii dwulekowej przyjęto pochodną sulfonylomocznika, wildagliptynę oraz insulinę (stosowane w skojarzeniu z metforminą), a dla terapii trójlekowej – wildagliptynę oraz insulinę (stosowane w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika).

Metody

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (połączonej) – płatnika i pacjenta, [REDACTED]. Obliczenia wykonano wykorzystując autorski model ekonomiczny, na podstawie danych pochodzących z przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej.

W modelu porównywano leki na podstawie ich wpływu na ryzyko hipoglikemii i masę ciała, przyjęto bowiem – w oparciu o wyniki analizy skuteczności klinicznej – że wszystkie porównywane leki mają zbliżoną skuteczność w zakresie kontrolowania poziomu cukru, tj. poziomu HbA1c. Parametryzację wpływu ryzyka hipoglikemii oraz zmiany masy ciała na użyteczność związaną ze zdrowiem wykonano w oparciu o przegląd systematyczny literatury zawierającej wyniki odpowiednich badań użyteczności.

Aby analiza kosztów-użyteczności była jak najbardziej przejrzysta, nie zdecydowano się na wykorzystanie złożonych modeli opisujących wieloletni przebieg cukrzycy i jej możliwych powikłań. Dzięki takiemu podejściu wyekstrahowano w maksymalnym stopniu efekt różnicujący porównywane terapie i możliwy do oszacowania na podstawie badań klinicznych, bez konieczności ich ekstrapolacji. Wciąż, z uwagi na ograniczoną dostępność badań, konieczne było wykorzystanie porównań pośrednich (z wyjątkiem porównania linagliptyny z glimepirydem w ramach terapii dwulekowej) do parametryzacji modelu. Do porównań tego typu wykorzystywano dla zmiennych binarnych wyniki w postaci ilorazu szans (OR), zaś w przypadku danych ciągłych w postaci różnicy średnich. Jeżeli dla danego porównania dostępne były wyniki z kilku badań, wówczas wykonywano metaanalizę. Aby obliczyć bezwzględny poziom ryzyka hipoglikemii lub bezwzględną średnią zmianę masy (gdyż metaanaliza daje jedynie wyniki dotyczące względnej częstości/natężenia dla porównywanych leków), obliczono poziom referencyjny dla placebo, uśredniając wszystkie wyniki z ramion z placebo. Następnie odniesiono względne miary dla każdej z interwencji vs placebo do poziomu wyjściowego dla placebo. W ten sposób uzyskano odsetki/średnie dla poszczególnych terapii, które można porównywać ze sobą w ramach danej terapii.

Przyjęto horyzont czasowy odpowiadający horyzontowi badań klinicznych (z tego względu horyzont czasowy dla poszczególnych porównań jest zróżnicowany). I tak, w przypadku porównania linagliptyny z glimepirydem w ramach terapii dwulekowej przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Porównania z pozostałymi komparatorami przeprowadzono zaś w półrocznym horyzontie czasowym.

Przeprowadzono także analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ różnych wartości parametrów i założeń na wynik. Do parametrów, których wartości obciążone były największą niepewnością, zaliczono ubytki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Testowano także, zgodnie z polskimi wytycznymi oceny technologii medycznych, opcjonalne zestawy stóp dyskontowych (dla porównania linagliptyny z glimepirydem z powodu dwuletniego horyzontu czasowego). W ramach analizy wrażliwości testowano także scenariusz, w którym wildagliptyna jest refundowana (w ramach osobnej grupy limitowej), oraz taki, w którym cena insuliny wyznaczona była wyłącznie na podstawie cen insuliny ludzkich, izofanowych.

Do analizy załączono plik MS Excel umożliwiający powtórzenie i zweryfikowanie wszystkich przeprowadzonych obliczeń.

Wyniki

Linagliptyna w ramach terapii dwulekowej w skojarzeniu z metforminą jest terapią:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

W ramach terapii trójlekowej linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika jest terapią:

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

Przeprowadzona analiza wrażliwości oraz probabilistyczna analiza wrażliwości wykazały dużą stabilność uzyskiwanych wyników w zależności od zmiany wartości parametrów.

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że stosowanie linagliptyny w ramach terapii dwu- i trójlekowej jest atrakcyjną opcją terapeutyczną z punktu widzenia ekonomicznego, tj. relacji kosztu terapii i klinicznej skuteczności zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej – płatnika i świadczeniobiorcy. Oczywiście przy interpretacji wyników należy mieć na uwadze pewne ograniczenia i założenia analizy, z których najważniejsze to:

- oparcie modelu na wynikach porównań pośrednich, z powodu braku badań porównujących przedmiotowy lek z komparatorami w sposób bezpośredni (z wyjątkiem porównania z pochodną sulfonilomocznika – glimepirydem),

- krótki horyzont czasowy analizy, nieuwzględniający w konsekwencji ani skuteczności leków, ani długookresowych powikłań w cukrzycy typu 2, motywowany chęcią ograniczenia się do punktów końcowych bezpośrednio mierzonych w badaniach, bez konieczności modelowania progresji choroby, powikłań, itd.

Konkluzją niniejszej analizy, najbardziej odporną na przyjęte założenia, jest zbliżona skuteczność kliniczna linagliptyny i wildagliptyny (z niewielką przewagą na korzyść linagliptyny). Wydaje się zatem, że nie ma klinicznych powodów, aby różnicować decyzję o refundacji obu tych preparatów i ograniczać dostęp do niektórych z preparatów inhibitorów DPP-4. W niniejszej analizie nie było możliwości definitywnego porównania tych preparatów z uwzględnieniem aspektu finansowego, ze względu na niepewność dotyczącą faktycznego kosztu refundacji wildagliptyny. Jednocześnie sama decyzja o refundowaniu inhibitorów DPP-4 wydaje się pożądana, aby dostarczyć chorym nową opcję terapeutyczną, o odmiennym profilu bezpieczeństwa w stosunku do dostępnych obecnie, aby umożliwić bardziej zindywidualizowaną terapię (np. z uwzględnieniem osób o szczególnie dużym ryzyku hipoglikemii lub wzrostu masy ciała).

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania linagliptyny w skojarzeniu z metforminą (kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; terapia dwulekowa) lub z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; terapia trzylekowa) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Oceny dokonano w porównaniu z komparatorami wynikającymi z analizy problemu decyzyjnego [30] (uwzględniającej obecną praktykę kliniczną w Polsce oraz wytyczne praktyki klinicznej). I tak, w ramach terapii dwulekowej, tj. w skojarzeniu z metforminą, jako komparatory przyjęto: pochodną sulfonylomocznika, wildagliptynę oraz insulinę. Dla terapii trójlekowej, tj. w skojarzeniu z metforminą i sulfonylomocznikiem, za komparatory uznano: wildagliptynę oraz insulinę.

2 Metody

2.1 Populacja

Analizę przeprowadzono w populacji osób chorych na cukrzycę typu 2, a dokładniej w dwóch subpopulacjach odrębnie, tj. u osób, u których:

- stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii;
- stosowanie terapii dwulekowej – pochodnej sulfonylomocznika i metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

2.2 Komparatory

Wybór komparatorów wraz z uzasadnieniem dla terapii dwulekowej (metformina w skojarzeniu z linagliptyną) oraz terapii trójlekowej (metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika i linagliptyną) został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [30]. Dla terapii dwulekowej za komparatory uznano terapię metforminą w skojarzeniu z: pochodną sulfonylomocznika, insuliną lub wildagliptyną. Dla terapii trójlekowej za komparatory uznano terapię metforminą z pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z: insuliną lub wildagliptyną. W porównaniach pominięto akarbozę, pomimo że jest to substancja refundowana w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2. Wynika to z faktu, że w wytycznych praktyki klinicznej (por. [30]) akarboza była wymieniana rzadziej, raczej jako lek dodatkowy w przypadku braku możliwości stosowania innych leków doustnych, lub w ogóle jej nie wymieniano. W niniejszej analizie nie porównywano linagliptyny z wszystkimi zarejestrowanymi inhibitorami DPP-4 – ograniczono się do wildagliptyny, jako substancji, która jako pierwsza uzyskała pozytywną opinię Rady Przejrzystości¹ (por. [30]). Wydaje się, że ten komparator – choć nier refundowany – jest najważniejszy, z uwagi na przynależność linagliptyny do tej samej grupy leków i w świetle niedawnej pozytywnej opinii Rady.

2.3 Perspektywa analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono – zgodnie z wymogami formalnymi – z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej, tj. płatnika i pacjenta. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że w przypadku porównania linagliptyny z wildagliptyną, która obecnie nie jest refundowana, istotniejsze wydają się wyniki uzyskane z perspektywy wspólnej, uwzględniającej pełną cenę zarówno przedmiotowego leku, jak i komparatora.

¹ W dniu 28.07.2014 roku (już w momencie finalizowania prac nad niniejszym raportem) saksagliptyna (Onglyza®) oraz sitagliptyna (Januvia®) były przedmiotem posiedzenia Rady Przejrzystości i uzyskały pozytywną opinię, do której przychylił się także Prezes AOTM.

Wyniki z perspektywy NFZ są o tyle niemiarodajne, że obecnie z perspektywy NFZ wildagliptyna jest darmowa.

2.4 Strategia analityczna i typ analizy ekonomicznej

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Analizę ekonomiczną wykonano na podstawie nowego, zbudowanego w tym celu modelu, wykorzystując dane pochodzące z przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej [1]. Wybrany typ analizy ekonomicznej wynika przede wszystkim z faktu, że porównywane leki zwiększają ryzyko zdarzeń niepożądanych wpływających znacznie na jakość życia, zaś wpływ cukrzycy na długość życia uwidacznia się w bardzo długim horyzoncie czasu i wymagałby wykorzystania dużego, trudnego w odbiorze modelu, obejmującego dane znacznie wykraczające poza horyzont czasowy i zakres randomizowanych badań klinicznych. Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach – z uwzględnieniem oraz bez proponowanego instrumentu podziału ryzyka (por. rozdział 2.6.1).

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu skuteczności klinicznej można stwierdzić, że skuteczność linagliptyny oraz jej komparatorów (wildagliptyny, glimepirydu oraz insuliny), mierzona zmianą poziomu HbA1c, odsetkiem pacjentów z HbA1c < 7% lub < 6,5%, jest zbliżona bądź trudna do określenia z powodu niedoskonałości porównań pośrednich. Ilorazy szans dotyczące odsetka pacjentów z HbA1c poniżej 7% oraz 6,5% były nieistotne statystycznie w ramach terapii dwulekowej dla porównania bezpośredniego linagliptyny z glimepirydem i pośredniego z wildagliptyną, a także w ramach terapii trójlekowej dla porównania linagliptyny z wildagliptyną i insuliną. Nie było możliwości przeprowadzenia takiego porównania z insuliną w ramach terapii dwulekowej z powodu braku danych w badaniu. Zmiana poziomu HbA1c jedynie w badaniu Gallwitz 2012 [22], w którym bezpośrednio porównywano terapię linagliptyną z glimepirydem (oba leki w skojarzeniu z metforminą) w horyzoncie dwóch lat, wskazała na przewagę komparatora. Badanie to było jednak typu *non-inferiority* i zgodnie z deklaracją autora, różnica w spadku HbA1c między terapiami nie była istotna klinicznie. Pozostałe dwa badania o horyzoncie czasowym 12 tygodni nie wykazały różnic istotnych statystycznie [20, 21]. Średnia różnica zmiany poziomu HbA1c w porównaniu linagliptyny z wildagliptyną w ramach terapii dwu- i trójlekowej oraz insuliną w ramach terapii trójlekowej była także nieistotna statystycznie. Porównanie pośrednie z insuliną w ramach terapii dwulekowej nie zostało przeprowadzone ze względów metodycznych (por. [1]). Ponadto wszystkie preparaty lecznicze są zalecane w wytycznych praktyki klinicznej. Uznano zatem, że w modelu uwzględniony zostanie wyłącznie wpływ porównywanych terapii na zdarzenia niepożądane, tj. hipoglikemię² oraz zmianę masy ciała, które są najczęściej utożsamiane z lekami przeciwcukrzycowymi. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że wzrost

² W modelu – za badaniami klinicznymi – rozróżniano hipoglikemię (nieciążką, tj. łagodną i umiarkowaną), w przypadku której nie jest konieczna pomoc innej osoby, oraz ciężką hipoglikemię, w przypadku której jest konieczna pomoc innej osoby, a czasem także interwencja medyczna.

masy ciała odgrywa istotną rolę w patofizjologii cukrzycy typu 2, powodując zwiększenie insulinooporności [51]. Ponadto, u tych chorych na cukrzycę, u których występuje nadwaga, stwierdza się częstsze występowanie innych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze i zaburzenia profilu lipidowego [51]. Z kolei incydentom hipoglikemicznym towarzyszą takie objawy jak: ból głowy, zaburzenia stanu umysłowego (w tym np. zachowania agresywne), zamazana mowa, nienormalne zachowania, utrata pamięci, otępienie, podwójne widzenie, tymczasowy paraliż i napady drgawek [40]. Dodatkowo, hipoglikemia może być przyczyną zaburzeń funkcji mózgu [48]. Ciężkie niedocukrzenie może prowadzić do napadu drgawek, śpiączki, a nawet śmierci. Ze względu na te negatywne skutki, u pacjentów mogą wystąpić zaburzenia psychiczne w postaci lęku przed hipoglikemią [14]. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii u chorych na cukrzycę wzrasta m.in. w przypadku stosowania pochodnych sulfonilomocznika lub glinidów w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi, jak i w sytuacji niewłaściwego dawkowania leków w takich przypadkach jak: zmniejszona liczba kalorii, zwiększony wysiłek fizyczny czy spożywanie alkoholu. Również dążenie do szybkiej normalizacji wartości HbA1c wiąże się z częstszym występowaniem epizodów hipoglikemii [14].

W świetle powyższego, należy jednak podkreślić, że dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą okoliczności związane z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji („Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”). W ramach analizy skuteczności klinicznej zidentyfikowano badania dowodzące wyższości linagliptyny nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Analiza skuteczności klinicznej [1] dla terapii dwulekowej (na podstawie RCT Gallwitz 2012 [22]) dla porównania linagliptyny + metformina vs glicypirid + metformina wykazała:

- istotną statystycznie różnicę w redukcji wskaźnika HOMA IR na korzyść pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą [WMD=-0,85 (95%CI -1,38; -0,32); p=0,002];
- istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, na korzyść przedmiotowego produktu leczniczego [OR=0,57 (95%CI 0,42; 0,79), p=0,001];
- istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów, przerywających terapię z powodu zdarzeń niepożądanych, na korzyść przedmiotowego produktu leczniczego [OR=0,687 (95%CI 0,48; 0,96), p=0,029];

- istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów, przerywających terapię z powodu działań niepożądanych, na korzyść przedmiotowego produktu leczniczego [OR=0,28 (95%CI 0,22; 0,36), p<0,0001];
- istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów z hipoglikemią na korzyść przedmiotowego produktu leczniczego [OR=0,14 (95%CI 0,11; 0,19), p<0,0001];
- istotną statystycznie różnicę w zmianie masy ciała na korzyść przedmiotowego produktu leczniczego [WMD=-2,68 (95%CI -3,12; -2,24), p<0,0001].

Nie odnaleziono badań typu *head-to-head* porównujących linagliptynę w terapii trójlekowej z refundowanym komparatorem, tj. insuliną. Na podstawie RCT (linagliptyna+metformina+pochodna sulfonylomocznika vs metformina+pochodna sulfonylomocznika+placebo [43] oraz insulina+metformina+pochodna sulfonylomocznika vs metformina+pochodna sulfonylomocznika+placebo [5, 50]) przeprowadzono porównanie pośrednie, na podstawie którego wykazano:

- istotną statystycznie przewagę w zmianie masy ciała na korzyść terapii linagliptyną [WMD=-1,71 (95%CI -2,77; -0,65)].

Często w analizach typu koszty-efektywność w cukrzycy typu 2 uwzględnia się także długoterminowe powikłania będące efektem różnic w kontroli glikemii. Wydaje się jednak, że w przypadku dostępnych badań klinicznych o dość krótkim horyzoncie czasowym, z których wynika zbliżona skuteczność leków w kontroli glikemii, zaawansowane modelowanie długoterminowe nie jest wskazane. W najnowszej literaturze można odnaleźć przykłady badań ekonomicznych w cukrzycy, przeprowadzonych w krótkim horyzoncie czasowym i ograniczonych wyłącznie do modelowania epizodów hipoglikemii (np. [16, 18]).

W modelu w ustalonym horyzoncie szacowano częstość zdarzeń niepożądanych (hipoglikemia) lub ich nasilenie (zmiana masy ciała), a następnie przypisywano temu koszty i spadki użyteczności. W przypadku kosztów (oprócz kosztów substancji czynnych) w modelu szacowano koszt wszystkich epizodów (ciężkiej i nieciężkiej) hipoglikemii, wyznaczonych jako iloczyn częstości występowania oraz średniej liczby tych zdarzeń. Koszt średniej zmiany masy ciała szacowany był wyłącznie w przypadku jego wzrostu. W przypadku użyteczności, w modelu pacjent z cukrzycą ma przypisaną bazową użyteczność, którą następnie koryguje się o ubytek użyteczności (ang. *disutility*) związany ze zdarzeniami niepożądanymi doświadczanymi przez pacjenta, tj. hipoglikemią, ciężką hipoglikemią oraz wzrostem masy ciała. Ubytki użyteczności sumuje się, jeśli pacjent doświadczył więcej niż jednego zdarzenia niepożądanego związanego z farmakoterapią. Na użyteczność ma wpływ sam fakt, czy u pacjenta wystąpiła hipoglikemia, a zatem wyłącznie odsetki pacjentów z hipoglikemią były uwzględnione – liczba epizodów nie była istotna.

Do niniejszej analizy załączono plik MS Excel umożliwiający powtórzenie i zweryfikowanie wszystkich przeprowadzonych obliczeń.

2.5 Parametry modelu

W poniższych rozdziałach opisano szczegółowo wszystkie parametry uwzględnione w modelu wraz z przypisanymi im wartościami.

2.5.1 Źródła danych – dostępne badania i porównania

W przypadku porównania linagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w ramach terapii dwulekowej leczenia dostępne było randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące przedmiotowy produkt leczniczy z glimepirydem (w skojarzeniu z metforminą) w horyzoncie czasowym 104 tygodni [22]. Pominięto dwa pozostałe badania bezpośrednio [20, 21] ze względu na krótki horyzont czasowy (12 tygodni) oraz małą liczebność populacji (w analizowanych ramionach w sumie 39 i 131 pacjentów).

W przypadku pozostałych komparatorów, tj. wildagliptyny oraz insuliny, możliwe było wyłącznie porównanie pośrednie poprzez placebo, ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wybrane terapie. Na podstawie dokumentu analizy skuteczności klinicznej [1] wybrano badania porównujące interwencję oraz komparatory z placebo w ramach danej terapii. Wybrane badania przedstawia Tabela 1.

Tabela 1. Badania kliniczne wykorzystane w analizie ekonomicznej wraz z ich horyzontem czasowym

Interwencja	Komparator	Badania	Horyzont czasowy badań (tyg.)
lina+met	met+plc	[21, 49, 56]	12, 12, 24
met+insul		[46]	14
met+wilda		[6, 7, 15, 44]	24, 24, 52, 24
met + SU + lina	met+SU+plc	[43]	24
met+SU+insul		[5, 50]	39, 24
met+SU+wilda		[35]	24

Porównywane badania różniły się między sobą horyzontem czasowym (od 12 tygodni do 52 tygodni; mediana 24 tygodnie). Na potrzeby modelu ekonomicznego przyjęto wspólny półroczny horyzont czasowy. Takie założenie nie powinno wpływać znacznie na wyniki – większość badań przeprowadzono w horyzoncie 24 tygodni.

2.5.2 Horyzont czasowy analizy i dyskontowanie

Horyzont czasowy modelu wynika z dostępnych badań klinicznych. W przypadku porównania linagliptyny z glimepirydem w ramach terapii dwulekowej, tj. w skojarzeniu z metforminą, przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Porównania z pozostałymi komparatorami przeprowadzono w półrocznym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z polskimi wytycznymi oceny technologii medycznych, w analizie podstawowej, w przypadku porównania z glimepirydem, zastosowano stopę dyskontową 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. Ponadto w analizie wrażliwości testowano

wpływ opcjonalnych zestawów stóp dyskontowych na wynik. Z racji krótkiego horyzontu czasowego, dla pozostałych porównań nie dyskontowano wyników.

2.5.3 Zdarzenia niepożądane związane z terapią

Sposób parametryzacji niniejszego modelu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych, tj. hipoglikemii, ciężkiej hipoglikemii oraz średniej zmiany masy ciała wśród chorych na cukrzycę typu 2, był różny w zależności od tego, czy interwencja i komparator były porównywane na podstawie badania bezpośredniego czy badań pośrednich. Ponadto parametryzacja była osobna w zależności od typu terapii (terapia dwulekowa lub trzylekowa).

W przypadku porównania linagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w ramach terapii dwulekowej, z włączonego badania wyselekcjonowano wszystkie informacje nt. modelowanych punktów końcowych (Tabela 2). Średnią liczbę epizodów hipoglikemii przypadającą na pacjenta w zależności od stosowanej terapii wyznaczono jako sumę iloczynu odsetka pacjentów oraz przypadającej im mediany doświadczonych epizodów hipoglikemii (podano je w przedziałach). Dla przedziału pacjentów z liczbą epizodów hipoglikemii powyżej 4 przyjęto konserwatywnie liczbę 4.

W przypadku pozostałych komparatorów, tj. wildagliptyny oraz insuliny, możliwe było wyłącznie porównanie pośrednie poprzez placebo. Przyjęto następujące podejście.

1. Z wybranych badań klinicznych (por. rozdział 2.5.1) wyekstrahowano dane na temat częstości występowania hipoglikemii, ciężkiej hipoglikemii oraz zmiany masy ciała. Wyniki ekstrakcji przedstawiono w analizie skuteczności klinicznej [1] oraz w załączonym kalkulatorze xls (arkusz „RCT_dane”)³.
2. Dla zmiennych binarnych (tj. występowanie hipoglikemii/ciężkiej hipoglikemii) wyniki dla porównania danego leku vs placebo w każdym z badań przedstawiono w postaci ilorazu szans (OR), zaś w przypadku danych ciągłych (średnia zmiana masy ciała) w postaci różnicy średnich. Jeżeli dla danego porównania dostępne były wyniki z kilku badań, wówczas wykonywano metaanalizę (model efektów losowych; dla zmiennych binarnych stosowano metodę Mantel-Haenszela, a dla zmiennych ciągłych metodę odwrotności wariancji). Jeżeli w badaniu w żadnej z grup nie zanotowano danego zdarzenia, wówczas badanie takie nie było metaanalizowane z przyczyn metodycznych. Dodatkowo, zgodnie z metodyką zalecaną przez The Cochrane Collaboration, jeżeli w dokładnie jednej z grup liczba zdarzeń wyniosła zero, podczas wyznaczania OR dodawano 0,5 do liczby zdarzeń w obu grupach.
3. Aby obliczyć bezwzględny poziom ryzyka hipoglikemii lub bezwzględną średnią zmianę masy (gdyż metaanaliza daje jedynie wyniki dotyczące względnej często-

³ W publikacji Owens 2011 [43] przedstawiono odsetek pacjentów z ciężką hipoglikemią, nie podając konkretnej liczby pacjentów. W niniejszej analizie przyjęto ten odsetek, zaś w analizie skuteczności klinicznej wyznaczono na jego podstawie liczbę pacjentów doświadczających zdarzenia – stąd niewielka rozbieżność w oszacowaniu OR.

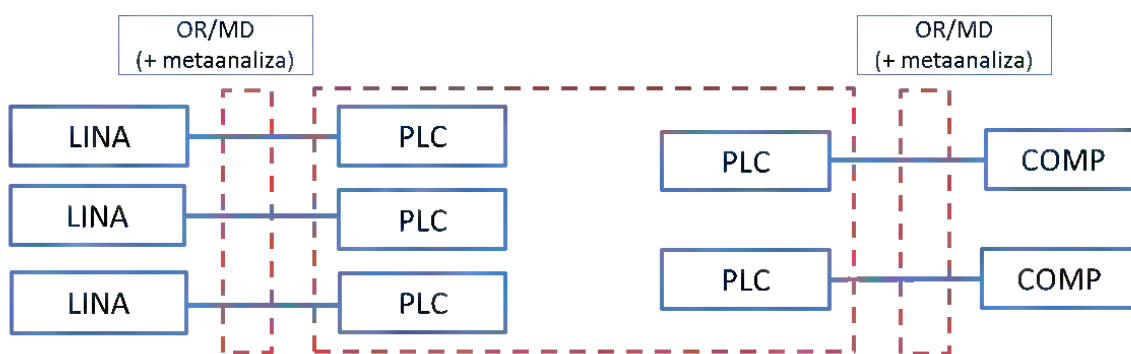
ści/natężenia dla porównywanych leków), obliczono poziom referencyjny dla placebo, uśredniając wszystkie wyniki z ramion z placebo, tj. uśredniono odsetki (ciężkiej) hipoglikemii oraz średnią zmianę masy ciała, ważąc je liczbą pacjentów w każdym z badań, osobno dla pacjentów stosujących MET z placebo oraz MET + SU + placebo.

4. Następnie odniesiono względne miary dla każdej z interwencji vs placebo do poziomu wyjściowego dla placebo. W ten sposób uzyskano odsetki/średnie dla poszczególnych terapii, które można porównywać ze sobą w ramach danego typu terapii (terapia dwu- lub trójlekowa).

Rysunek 1 przedstawia schematycznie opisaną powyżej metodę przeprowadzenia porównań – metaanalizę wyników badań oraz wyznaczenie poziomu referencyjnego dla placebo. Rysunek 2 przedstawia zaś schematycznie metodę przeprowadzenia porównania w zależności od typu terapii. Dodatkowo, w Aneks 1 zamieszczono przykład, ilustrujący przyjętą metodykę, na prostych danych liczbowych.

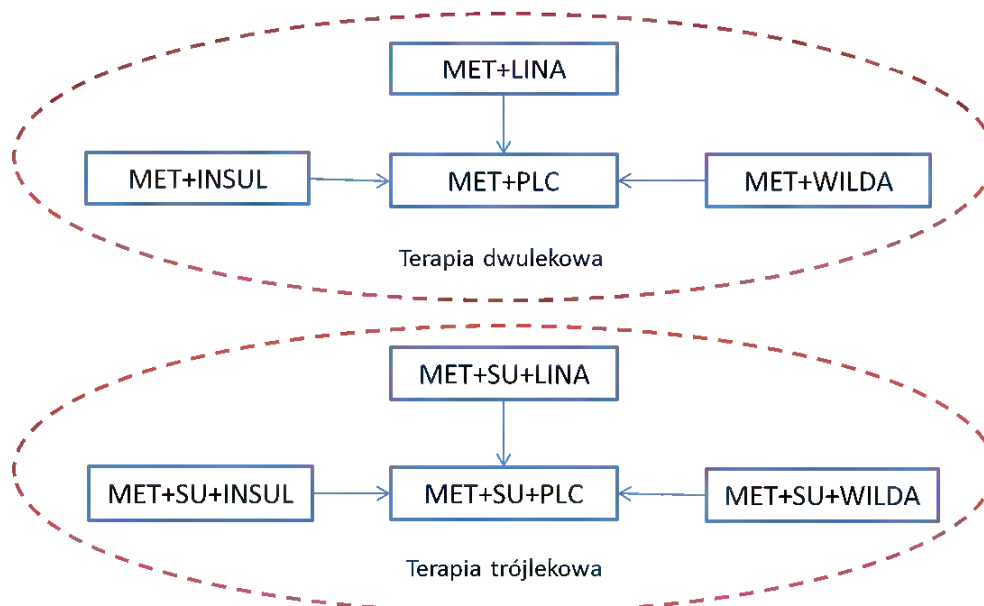
Wszystkie obliczenia znajdują się w kalkulatorze załączonym do niniejszej analizy.

Rysunek 1. Schemat metody przeprowadzenia parametryzacji dotyczącej zdarzeń niepożądanych



Legenda: LINA – linagliptyna; COMP – komparator, PLC – placebo; OR – iloraz szans; MD – różnica średnich

Rysunek 2. Schemat metody przeprowadzenia porównania w ramach terapii dwu- i trójlekowej



Legenda: LINA – linagliptyna; MET – metformina; WILDA – wildagliptyna; PLC – placebo; SU – pochodne sulfonilomocznika; INSUL – insulina

Z powodu dużej niejednorodności badań, w kilku przypadkach należało zmodyfikować przyjęte podejście. I tak, w ramach porównań (vs placebo) w ramach terapii dwulekowej w badaniach z linagliptyną oraz wildagliptyną nie odnotowano przypadków ciężkiej hipoglikemii⁴. Z kolei w badaniu nad insuliną podano w publikacji wyłącznie przypadki ciężkiej hipoglikemii. Dla tego punktu końcowego częstość występowania wśród pacjentów leczonych wildagliptyną i linagliptyną (oba w skojarzeniu z metforminą) przyjęto na poziomie 0%, a dla insuliny z metforminą przyjęto odsetek podany w badaniu [46] – nie odniesiono zatem względnej miary dla insuliny vs placebo do poziomu wyjściowego dla placebo, będącego uśrednieniem placebo we wszystkich badaniach w ramach terapii dwulekowej.

Ponadto w dwóch z trzech badań porównujących linagliptynę vs placebo (w skojarzeniu z metforminą) w odniesieniu do zmiany masy ciała nie podano żadnej miary odchylenia od średniej, co uniemożliwiało przeprowadzenie metaanalizy. Z tego powodu przyjęto w tych badaniach odchylenia standardowe z badania pierwszego, dzięki czemu możliwe stało się zmetaanalizowanie wyników.

Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku badań porównujących wildagliptynę z placebo (oba w skojarzeniu z metforminą) – brakowało miary odchylenia od średniej w dwóch z czterech badań. Postanowiono oszacować brakujące dane, osobno dla ramienia metformina + wildagliptyna i osobno dla metformina + placebo, na podstawie wartości z dwóch pozostałych badań. Brakujące dane szacowano jako wariancja ważona li-

⁴ W badaniu [7] odnotowano jedno zdarzenie ciężkiej hipoglikemii w grupie metforminy z placebo (w grupie z wildagliptyną nie odnotowano takich przypadków). Nie uwzględniono tych danych w badaniu, ponieważ w ramieniu z wildagliptyną odsetek wyniósłby 0%, zaś w celu zachowania spójności metodyki należałoby uśrednić wyniki z grupy placebo i skorygować przez to wyniki w grupie z insuliną.

czebnością grupy, a następnie oszacowanie przeliczono na błąd standardowy. Podobną metodykę przyjęto dla oszacowania brakującej miary odchylenia od średniej dla terapii dwulekowej: metformina + insulina oraz trójlekowej: metformina + pochodna sulfonilomocznika + wildagliptyna, przy czym w pierwszym przypadku w ramieniu insuliny uśredniano wyniki odchyleń standardowych z badań dla insuliny w terapii trójlekowej, a w ramieniu placebo uśredniano wyniki z wszystkich badaniach dla terapii dwulekowej, z kolei w drugim przypadku przyjęto takie samo odchylenie standardowe dla ramienia wildagliptyny jak dla linagliptyny (terapia trójlekowa), a w ramieniu placebo analogicznie jak w przypadku pierwszego badania, przy czym uśredniano wyniki z badań trójlekowych.

W badaniach wykorzystanych do porównań pośrednich nie podawano także średniej liczby epizodów (ciężkiej) hipoglikemii. Z tego powodu przyjęto konserwatywnie, że każdy pacjent, który doświadczył hipoglikemii, miał tylko jeden epizod. Należy podkreślić, że założenie to nie ma dużego wpływu na wyniki – na użyteczność ma wpływ sam fakt, czy u pacjenta wystąpiła (ciężka) hipoglikemia, zaś dokładna liczba epizodów ma jedynie wpływ na oszacowane koszty, a te są niewielkie dla nieciężkiej hipoglikemii (por. rozdział 2.6.2), zaś odsetek pacjentów z ciężką jest niewielki.

W załączonym kalkulatorze (plik MS Excel), w zakładce „RCT_dane”, przedstawiono szczegółowo wszystkie przeprowadzone obliczenia, od danych wyjściowych z badań klinicznych, do danych wprowadzonych do modelu, które przedstawia Tabela 2.

Tabela 2. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaną farmakoterapią

parametr modelu	horyzont czasowy (tyg.)	% pacj. z hipoglikemią	średnia l. epizodów/pacjent z hipogl.	% pacj. z ciężką hipoglikemią	średnia l. epizodów/pacjent z ciężką hipogl.	zmiana masy ciała (kg)
Porównanie bezpośrednie						
met+lina	104	7,47%	2,03	0,13%	1	-1,39
met+glimep	104	36,13%	2,83	1,55%	1	1,29
Porównanie pośrednie						
Terapia dwulekowa						
met+lina	26	0,22%	1	0	n/a	-1,08
met+wilda	26	0,74%	1	0	n/a	-0,84
met+ins	26	0	n/a	4,84%	1	-0,07
Terapia trójlekowa						
met+SU+lina	26	21,07%	1	1,09%	1	-0,24
met+SU+wilda	26	30,75%	1	5,79%	1	0,03
met+SU+ins	26	30,20%	1	9,64%	1	2,17

Legenda: lina – linagliptyna; glimep – glicypirzyd; met – metformina; wilda – wildagliptyna; SU – pochodne sulfonilomocznika; insul – insulina;

2.5.4 Użyteczności

Podstawową użyteczność pacjenta z cukrzycą typu 2 w Polsce przyjęto z badania [24]⁵. Ponieważ w modelu pacjent niezależnie od przyjmowanej terapii ma taką samą wyjściową użyteczność, a w krótkim horyzoncie czasu nie uwzględniano prawdopodobieństwa zgonu (w zależności od stosowanej terapii), przyjęty poziom bazowy użyteczności nie wpływa na dalsze różnice w efekcie zdrowotnym między terapiami. Użyteczność bazową korygowano następnie o ubytek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi doświadczanymi przez pacjenta, tj. hipoglikemią, ciężką hipoglikemią oraz wzrostem masy ciała. Uwzględnienie spadku użyteczności zarówno w przypadku ciężkiej i nieciężkiej hipoglikemii można rozważać w kontekście potencjalnego problemu podwójnego liczenia (ang. *double counting*). Wydaje się jednak, że wpływ takiego zjawiska na wynik jest znikomy, ponieważ częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w badaniach była mała. Gdyby założyć skrajnie, że wszyscy pacjenci, którzy zgłosili wystąpienie ciężkiej hipoglikemii, doświadczyli także hipoglikemii nieciężkiej, wówczas odsetek osób z hipoglikemią nieciężką zmniejszyłby się niewiele, co miałoby także mały wpływ na wynik, gdyż związany z nią ubytek użyteczności jest nieduży.

Założono, że utrata użyteczności następuje w całym (względnie krótkim) horyzoncie czasowym modelu, co jest związane z brakiem informacji, kiedy średnio występuje pierwszy epizod hipoglikemii/wzrost masy ciała, a także ile tych epizodów przypadało średnio na pacjenta (por. rozdział 2.5.3). Należy jednak zauważyć, że ponieważ horyzont czasowy jest krótki, to można przypuszczać, że wpływ danego zdarzenia w rzeczywistości będzie rozciągał się także poza horyzont analizy, więc przyjęte założenie nie prowadzi do przeszacowania wpływu na użyteczność.

Punktem wyjścia do wyznaczenia ubytków użyteczności był przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych, który przeprowadzono osobno dla hipoglikemii i dla zmian masy ciała (por. Aneks 3).

W przypadku hipoglikemii, z dziewięciu badań pierwotnych włączonych do przeglądu, w modelu wykorzystano ze względów metodycznych dane z trzech badań [36, 58, 12]. Szczegółowe uzasadnienie uwzględnienia bądź nieuwzględnienia wyników z danego badania w modelu przedstawia Tabela 65 (Aneks 3). Jeżeli w badaniach określano użyteczność podstawową chorego bez epizodów hipoglikemii oraz użyteczność chorego doświadczającego hipoglikemii, wówczas odejmowano od siebie te wartości, uzyskując w ten sposób ubytek użyteczności. We włączonych badaniach wyniki przedstawiano zazwyczaj w podziale na hipoglikemię łagodną, umiarkowaną, ciężką i bardzo ciężką. Średnią ubytków użyteczności związana z łagodną i umiarkowaną hipoglikemią przypisano nieciężkiej hipoglikemii, zaś z ciężką i bardzo ciężką – ciężkiej hipoglikemii. Dodatkowo, w analizie wrażliwości testowano opcjonalny zestaw użyteczności, w którym

⁵ Wyniki badania przedstawiono w czasie konferencji ISPOR, 16th Annual European Congress, w Dublinie w 2013 r. w formie plakatu (abstrakt tego badania: [24]).

uśredniono wyniki pięciu badań [36, 58, 12, 2, 45] (w dwóch dodatkowych badaniach użyteczność mierzona była za pomocą skali VAS).

W przypadku zmiany masy ciała uśredniono ubytki użyteczności związane ze wzrostem jednostkowym BMI ze wszystkich włączonych do przeglądu badań [32, 29, 37, 26, 4, 33]. Wyznaczoną średnią przeliczono na kg zakładając, że wzrost BMI o jednostkę jest równoznaczny ze wzrostem masy ciała o ok. 2,8 kg (na podstawie kwadratu średniego wzrostu w populacji polskiej).

Ponadto, w analizie wrażliwości przyjęto alternatywną parametryzację, wykorzystując jedynie wyniki z badania Lane et al. [32], z uwagi na fakt, że w badaniu tym określono nie tylko ubytek użyteczności związany ze wzrostem masy ciała, ale także wzrost użyteczności związany ze spadkiem masy ciała (w scenariuszu podstawowym konserwatywnie nie uwzględniono wzrostu użyteczności). Tabela 3 przedstawia wykorzystane w modelu wartości użyteczności w skali roku (w modelu były skalowane w zależności od horyzontu czasowego).

Tabela 3. Wartości, ubytki oraz wzrost użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

	Wartości podstawowe	Źródło	Wartości opcjonalne (analiza wrażliwości)	Źródło	Wartości opcjonalne (analiza wrażliwości)	Źródło
Użyteczność chorych na T2DM w Polsce	0,7923	[24]	0,7923	[24]	0,7923	[24]
Ubytek użyteczności:						
występowanie hipoglikemii	-0,0860	[36, 58, 12]	-0,0699	[36, 58, 12, 2, 45]	-0,0860	[36, 58, 12]
występowanie ciężkiej hipoglikemii	-0,2240		-0,1905		-0,2240	
przyrost masy (o 1 kg)	-0,0092	[32, 29, 37, 26, 4, 33]	-0,0092	[32, 29, 37, 26, 4, 33]	-0,0164	[32]
spadek masy (o 1 kg)	0,0000	założenie	0,0000	założenie	0,0060	[32]

2.6 Koszty

W modelu uwzględniono koszty substancji czynnych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z farmakoterapią z perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnika + pacjenta).

2.6.1 Koszty substancji czynnych

Koszt substancji czynnych wyznaczono w modelu jako sumę kosztu wszystkich leków stosowanych w danej terapii w określonym horyzoncie czasowym. W pierwszej kolejności określono koszt każdej z substancji w przeliczeniu na 1 DDD z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej, przyjmując ceny leków z aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia [40]. W przypadku metforminy, pochodnych sulfonilomocznika (w tym osobno glimepirydu) oraz insuliny jako cenę za 1 DDD przyjęto średnią cenę za 1 DDD wszyst-

kich refundowanych preparatów z danej grupy limitowej (grupy: 15.0, 16.0, 14.1, 14.3), ważoną udziałami sprzedaży (dane DGL za cały rok 2013 [31]). W przypadku insuliny uwzględniono wyłącznie preparaty zaliczane do insulin bazalnych (por. Analiza Problemu Decyzyjnego [30]). Koszt wildagliptyny z perspektywy NFZ przyjęto za równy 0 PLN, ponieważ lek ten nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych. Koszt z perspektywy wspólnej (w tym przypadku pokrywany w całości przez pacjenta) określono na podstawie ceny sprzedaży podanej w portalu internetowym *Medycyna Praktyczna*. Przyjętą średnią cenę za DDD dla opakowania 28 tabletek oraz 56 tabletek. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ objęcia wildagliptyny refundacją (przy założeniu identycznej jak teraz ceny detalicznej) (por. rozdział 2.7).

Cena zbytu netto linagliptyny zaproponowana przez Wnioskodawcę to [REDAKTOWANE] za opakowanie 30 tabl. w dawce 5 mg. Zgodnie z ustawą refundacyjną cena detaliczna przedmiotowego produktu leczniczego wynosi zatem [REDAKTOWANE]. Przy takiej cenie miesięczny koszt stosowania leku dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% wynosi [REDAKTOWANE]. Z perspektywy NFZ oznacza to koszt [REDAKTOWANE] za opakowanie i [REDAKTOWANE] za DDD.

Tabela 4 przedstawia przyjęte w modelu koszty substancji czynnych.

Tabela 4. Koszt substancji czynnych

Substancja czynna	Cena NFZ za DDD (PLN)	Cena wspólna za DDD (PLN)
metformina	0,3018	0,6485
glimepiryd	0,1604	0,3134
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
wildagliptyna	0,0000	8,4825
insulina	2,8020	3,2544
pochodne sulfonylomocznika	0,1591	0,4539

2.6.2 Koszty zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaną terapią: epizody hipoglikemii, epizody ciężkiej hipoglikemii oraz wzrost masy ciała.

Zgodnie z definicją epizodu hipoglikemii (por. rozdział 2.4) jest to zdarzenie, które nie wymaga pomocy innych osób, i dlatego uznano, że nie powoduje kosztów ani ze strony płatnika publicznego, ani z perspektywy pacjenta. Z kolei ciężka hipoglikemia powoduje konieczność interwencji osób trzecich. Koszt epizodu ciężkiej hipoglikemii przyjęto na podstawie publikacji Grzeszczak et al. [27], będącej analizą koszty-efektywność w leczeniu cukrzycy typu 2 w Polsce.

Koszt wzrostu masy ciała o 1 kg wyznaczono na podstawie brytyjskiej publikacji [57], w której roczny wzrost kosztów medycznych związany z jednostkowym wzrostem BMI oszacowano na £16 (nie odnaleziono żadnych danych polskich). Koszt ten przeliczono na kg (£5,56) zakładając, że wzrost BMI o jednostkę jest równoznaczny ze wzrostem o ok. 2,8 kg (tyle wynosi kwadrat średniego wzrostu w populacji polskiej). Następnie przeliczono £ na PLN, stosując kurs walut uwzględniający parytet siły nabywczej (2,59 PLN za 1 £) wg OECD [42]. Ostatecznie koszt związany ze wzrostem masy ciała o 1 kg oszacowano na 14,44 PLN, co oznacza, że wpływ tego punktu końcowego na całkowite koszty jest znikomy. Założono, że koszty z perspektywy płatnika są tożsame z kosztem z perspektywy wspólnej.

Tabela 5 przedstawia koszty jednostkowe zdarzeń niepożądanych użyte w modelu ekonomicznym.

Tabela 5. Koszt zdarzeń niepożądanych związanych z farmakoterapią

Zdarzenie niepożądane	Koszt z perspektywy NFZ (PLN)	Koszt z perspektywy wspólnej (PLN)	Źródło
wzrost masy ciała (kg)	14,44	14,44	57
epizod hipoglikemii	0,00	0,00	z definicji
epizod ciężkiej hipoglikemii	597,00	597,00	27

2.7 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany wartości poszczególnych parametrów (lub grup parametrów) *ceteris paribus* na ostateczny wynik.

Do parametrów, których wartości obciążone były największą niepewnością, zaliczono ubytki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Testowano zatem wpływ opcjonalnych zestawów użyteczności na wynik.

Ponadto, zgodnie z polskimi wytycznymi oceny technologii medycznych, przeprowadzono analizę ekonomiczną dla innych zestawów stóp dyskontowych: 5% oraz 0% dla efektów zdrowotnych i kosztów, a także dla 0% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów. Scenariusze te dotyczyły wyłącznie porównania linagliptyny z glimepirydem z powodu dwuletniego horyzontu czasowego.

W ramach analizy wrażliwości testowano także scenariusz, w którym wildagliptyna jest refundowana (w ramach osobnej grupy limitowej), oraz taki, w którym cena insuliny wyznaczona jest na podstawie cen wyłącznie insuliny ludzkiej, izofanowej. Tabela 6

przedstawia wymienione scenariusze wraz z ich krótkim uzasadnieniem oraz odsyła do odpowiednich rozdziałów niniejszej analizy, w których bardziej szczegółowo wyjaśniono wybór wartości testowanych parametrów.

Tabela 6. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości

Nazwa	Opis	Przyjęte wartości	Uzasadnienie
Scenariusz 1	Opcjonalny zestaw stóp dyskontowych	Efekty zdrowotne: 0% Koszty: 0%	Scenariusz zaproponowany w polskich wytycznych HTA.
Scenariusz 2	Opcjonalny zestaw stóp dyskontowych	Efekty zdrowotne: 0% Koszty: 5%	Scenariusz zaproponowany w polskich wytycznych HTA.
Scenariusz 3	Opcjonalny zestaw stóp dyskontowych	Efekty zdrowotne: 5% Koszty: 5%	Scenariusz zaproponowany w polskich wytycznych HTA.
Scenariusz 4	Opcjonalny zestaw użyteczności związany z hipoglikemią	Ubytek użyteczności: hipoglikemia: -0,19054 ciężka hipoglikemia: -0,19054	Średnia dekrementów użyteczności z pięciu odnalezionych badań (włącznie z badaniami wykorzystującymi metodę VAS) – por. rozdział 2.5.4.
Scenariusz 5	Opcjonalny zestaw użyteczności związany ze zmianą masy ciała	Ubytek użyteczności: wzrost masy ciała o 1 kg: -0,0164 spadek masy ciała o 1 kg: 0,006	Na podstawie badania Lane et al. [32], w którym uwzględniono także wzrost użyteczności w przypadku spadku masy ciała o 1 kg – por. rozdział 2.5.4.
Scenariusz 6	Refundacja wildagliptyny	Cena wildagliptyny/DDD: - perspektywa NFZ: 4,2105 PLN - perspektywa wspólna: 8,3925 PLN	Wildagliptyna nie jest obecnie refundowana, uzyskała jednak pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTM. Nie jest znana cena wildagliptyny – przyjęto cenę z portalu internetowego Medycyna Praktyczna i założono, że jest to cena detaliczna leku w przypadku osobnej grupy limitowej, por. rozdział 2.6.1. W przypadku refundacji NFZ będzie płacić 70% tej ceny.
Scenariusz 7	Średnia cena insuliny ludzkiej, izofanowej	Cena insuliny/DDD: - perspektywa NFZ: 2,4970 PLN - perspektywa wspólna: 2,6790 PLN	Obecnie insulina glargine i detemir refundowane są wśród pacjentów, którzy w pierwszej kolejności muszą stosować insulinę izofanową.

Ponadto przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) – symulację Monte Carlo – w celu określenia niepewności wokół oszacowań ICUR. W modelu generowano losowo wartości poszczególnych parametrów z określonym rozkładem niepewności. Przeprowadzono 10 000 takich symulacji ukazujących rozkład ICUR.

W modelu dla prawdopodobieństw zdarzeń przyjęto rozkład beta, dla danych związanych ze zmianą masy ciała rozkład normalny, a dla OR rozkład log normalny. Są to rozkłady typowo stosowane dla wymienionych parametrów. W ramach PSA nie było możliwości testowania zmienności wartości użyteczności – wynika to z braku danych dotyczących jakiegokolwiek miary odchylenia od średniej w badaniach związanych z hipoglikemią.

2.8 Walidacja wewnętrzna i zewnętrzna modelu

W ramach walidacji wewnętrznej modelu wykonano następujące testy:

- wszystkie koszty jednostkowe przyrównano do zera, aby sprawdzić czy ICUR wyniesie 0;

- odsetki zdarzeń niepożądanych przyrównano do zera, aby sprawdzić, czy nie wystąpi różnica w efekcie zdrowotnym między porównywanymi terapiami;
- ubytki użyteczności przyrównano do zera, aby sprawdzić, czy nie wystąpi różnica w efekcie zdrowotnym między porównywanymi terapiami.

Wszystkie testy wykazały zgodność z oczekiwanymi rezultatami, a zatem model przeszedł pozytywnie walidację wewnętrzną.

W przypadku modelowanych zdarzeń klinicznych kwestia walidacji zewnętrznej nie występuje, ponieważ w modelu nie ekstrapolowano wyników poza horyzont czasowy badań. Z kolei w zakresie użyteczności walidacja zewnętrzna nie jest możliwa, ponieważ w badaniach klinicznych, na podstawie których modelowano zdarzenia kliniczne, nie badano użyteczności pacjentów stosujących daną terapię. Wartości te zostały zatem włączone do modelu z innych, najlepszych możliwych badań.

3 Wyniki

3.1 Terapia dwulekowa: linagliptyna vs pochodne sulfonylomocznika

3.1.1 Analiza podstawowa

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że stosowanie terapii skojarzonej metformina + linagliptyna wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,08 w porównaniu z terapią metformina + glimepiryd.

. Tabela 7, Tabela 8 oraz Tabela 9 przedstawiają szczegółowo oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu, związanego ze stosowaną terapią, ICURu oraz ceny progowej⁶ w zależności od perspektywy.

Tabela 7. Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	met+lina	met+glimep	met+lina	met+SU
■				
Koszt substancji czynnych	■	■	■	■
w tym: interwencji/komparatora	■	■	■	■
Koszt zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■
Koszty całkowite (zdyskontowane)	■	■	■	■
Koszty inkrementalne	■		■	
■				
Koszt substancji czynnych	■	■	■	■
w tym: interwencji/komparatora	■	■	■	■
Koszt zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■
Koszty całkowite (zdyskontowane)	■	■	■	■
Koszty inkrementalne	■		■	

⁶ Cena progowa to cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu wynoszącego obecnie 111 381 PLN/QALY. W niniejszej analizie cenę tę wyznaczono przy koszcie uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oraz cenom zaokrąglonym do drugiego miejsca po przecinku (tak, jak przedstawiono w raporcie).

Tabela 8. Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs glicemipiryd + metformina

Terapia	met+lina	met+glimep
Horyzont czasowy (lata)	2	2
QALY	1,57117	1,49180
QALY (zdyskontowane)	1,54460	1,46658
QALY inkrementalne	0,07802	

Tabela 9. ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs glicemipiryd + metformina)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna

* Cena wyznaczona z uwzględnieniem zmiany odpłatności

3.1.2 Analiza wrażliwości

Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości można stwierdzić małą zmienność wyników w zależności od testowanych wartości parametrów. Większy wpływ odnotowano dla opcjonalnych zestawów użyteczności niż zmiany stóp dyskontowych. We wszystkich scenariuszach terapia linagliptyną okazała się opłacalna. Poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych scenariuszy.

Scenariusz 1

W przypadku braku dyskontowania efektów zdrowotnych oraz kosztów ICUR wyniósł [redacted]. Szczegóły wyliczeń oraz ceny progowe przedstawiono w tabelach: Tabela 10, Tabela 11 oraz Tabela 12.

Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 1: Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs glicemipiryd + metformina

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	met+lina	met+glimep	met+lina	met+SU
Koszt substancji czynnych				
w tym: interwencji/komparatora				
Koszt zdarzeń niepożądanych				
Koszty całkowite				
Koszty całkowite (zdyskontowane)				
Koszty inkrementalne				
Koszt substancji czynnych				

	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
w tym: interwencji/komparatora				
Koszt zdarzeń niepożądanych				
Koszty całkowite				
Koszty całkowite (zdyskontowane)				
Koszty inkrementalne				

Tabela 11. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 1: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina

Terapia	met+lina	met+glimep
Horyzont czasowy (lata)	2	2
QALY	1,57117	1,49180
QALY (zdyskontowane)	1,57117	1,49180
QALY inkrementalne	0,07936	

Tabela 12. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 1: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna

* Cena wyznaczona z uwzględnieniem zmiany odpłatności

Scenariusz 2

W przypadku użycia opcjonalnego zestawu stóp dyskontowych, tj. 0% dla efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów, ICUR

Tabela 13 przedstawia oszacowane ceny progowe oraz ICUR w zależności od perspektywy. Szczegóły dotyczące oszacowań efektów zdrowotnych oraz kosztów przedstawiono w tabelach: Tabela 11 oraz Tabela 7.

Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 2: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna

* Cena wyznaczona z uwzględnieniem zmiany odpłatności

Scenariusz 3

W przypadku użycia opcjonalnego zestawu stóp dyskontowych, tj. 5% dla efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów, ICUR wyniósł [REDACTED]. Szczegóły wyliczeń oraz ceny progowe przedstawiono w tabelach: Tabela 14, Tabela 15 oraz Tabela 7.

Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 3: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina

Terapia	met+lina	met+glimep
Horyzont czasowy (lata)	2	2
QALY	1,57117	1,49180
QALY (zdyskontowane)	1,53376	1,45629
QALY inkrementalne	0,07747	

Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 3: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Cena wyznaczona z uwzględnieniem zmiany odpłatności z [REDACTED].

Scenariusz 4

W przypadku użycia opcjonalnego zestawu użyteczności związanej z hipoglikemią i ciężką hipoglikemią, ICUR wyniósł [REDACTED]. Szczegóły wyliczeń oraz ceny progowe przedstawiono w tabelach: Tabela 16, Tabela 17 oraz Tabela 7.

Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina

	met+lina	met+glimep
Horyzont czasowy (lata)	2	2
QALY	1,57366	1,50447
QALY (zdyskontowane)	1,54705	1,47903
QALY inkrementalne	0,06802	

Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ICUR		Ceny progowe	

* Cena wyznaczona z uwzględnieniem zmiany odpłatności [REDACTED]

Scenariusz 5

W przypadku użycia opcjonalnego zestawu użyteczności związanej ze zmianą masy ciała, ICUR wyniósł [REDACTED]. Szczegóły wyliczeń oraz ceny progowe przedstawiono w tabelach: Tabela 18, Tabela 19 oraz Tabela 7.

Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina

	met+lina	met+glimep
Horyzont czasowy (lata)	2	2
QALY	1,58773	1,47309
QALY (zdyskontowane)	1,56089	1,44818
QALY inkrementalne	0,11270	

Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna

* Cena wyznaczona z uwzględnieniem zmiany odpłatności [REDACTED]

3.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy bezpieczeństwa wykazują [REDACTED] kosztowej opłacalności linagliptyny, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Perspektywa NFZ [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 3), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 4). Z rysunku wynika ponad [REDACTED]

prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z glimepirydem jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 3. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z glimepirydem z perspektywy NFZ [REDAKTOR] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



Rysunek 4. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z glimepirydem z perspektywy NFZ [REDAKTOR]



Perspektywa wspólna [REDAKTOR]

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 5), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przestawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 6). Z rysunku wynika ponad [REDAKTOR]

prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z glimepirydem jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 5. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z glimepirydem z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



Rysunek 6. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z glimepirydem z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE]



Perspektywa NFZ [REDAKTOWANE]

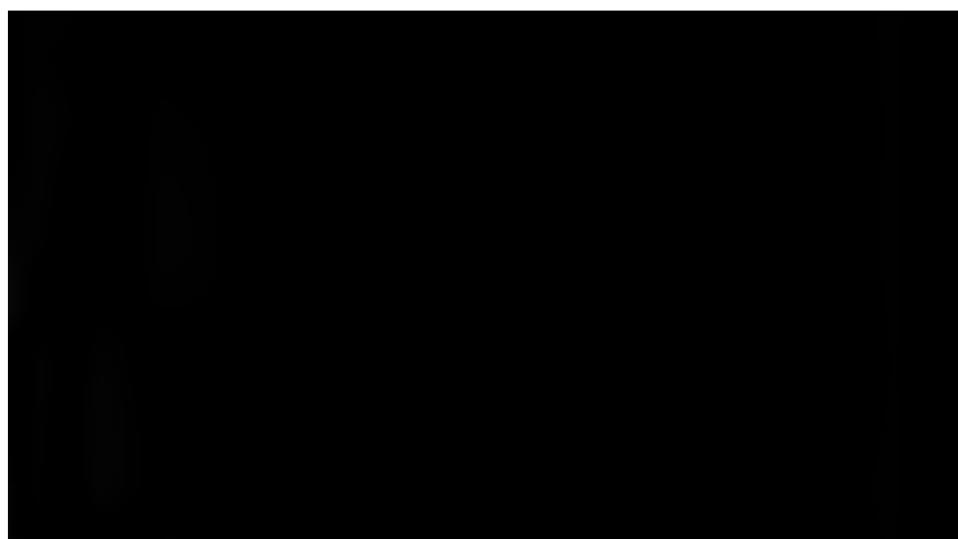
Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 7), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przestawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 8). Z rysunku wynika ponad [REDAKTOWANE]

prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z glimepirydem jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 7. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z glimepirydem z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



Rysunek 8. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z glimepirydem z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE]



Perspektywa wspólna [REDAKTOWANE]

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 9), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przestawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w

zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 10). Z rysunku wynika ponad [REDACTED] prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z glimepirydem jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 9. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z glimepirydem z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



Rysunek 10. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z glimepirydem z perspektywy wspólnej [REDACTED]



3.2 Terapia dwulekowa: linagliptyna vs wildagliptyna

3.2.1 Analiza podstawowa

W przypadku analizy kosztów-użyteczności porównującej linagliptynę z wildagliptyną (oba preparaty w skojarzeniu z metforminą) należy mieć na uwadze, że jedynie wyniki z perspektywy wspólnej niosą za sobą wartość informacyjną i ich interpretacja jest za-

sadna. Zgodnie z założeniami analizy przyjęto bowiem, że koszt stosowania wildagliptyny z perspektywy NFZ wynosi 0 PLN (lek ten jest obecnie nierefundowany w Polsce). Oznacza to z góry przewagę kosztową terapii wilagliptyną – [REDACTED]. Z perspektywy wspólnej terapia linagliptyną [REDACTED]. Zgodnie z wynikami analizy skuteczności klinicznej [1], różnice w skuteczności i bezpieczeństwie leków są małe. Wniosek taki przekłada się na wynik modelu – terapia linagliptyną wiązała się wprawdzie z dodatkowym efektem zdrowotnym, ale tylko o 0,0002 QALY większym niż terapia wildagliptyną. [REDACTED]

[REDACTED] Tabela 20, Tabela 21 oraz Tabela 22 przedstawiają szczegółowo oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu, związanego ze stosowaną terapią, ICURu oraz ceny progowej w zależności od perspektywy.

Tabela 20. Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs wildagliptyna + metformina

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	met+lina	met+wilda	met+lina	met+wilda
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym: interwencji/komparatora	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt substancji czynnych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym: interwencji/komparatora	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 21. Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs wildagliptyna + metformina

Terapia	met+lina	met+wilda
Horyzont czasowy (lata)	0,5	0,5
QALY	0,39606	0,39583
QALY inkrementalne	0,00022	

Tabela 22. ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs wildagliptyna + metformina)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ICUR		Ceny progowe	

3.2.2 Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdza przypuszczenie, że w przypadku refundacji NFZ wildagliptyny (niezerowy koszt dla płatnika), [REDAKTOWANE]. Poniżej przedstawiono wyniki dla wszystkich testowanych scenariuszy.

Scenariusz 4

W przypadku użycia opcjonalnego zestawu użyteczności związanej z hipoglikemią i ciężką hipoglikemią, ICUR wyniósł [REDAKTOWANE]. Szczegóły wyliczeń oraz ceny progowe przedstawiono w tabelach: Tabela 23, Tabela 20 oraz Tabela 24.

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs wildagliptyna + metformina

Terapia	met+lina	met+wilda
Horyzont czasowy (lata)	0,5	0,5
QALY	0,39607	0,39589
QALY inkrementalne	0,00018	

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs wildagliptyna + metformina)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna

Scenariusz 5

W przypadku użycia opcjonalnego zestawu użyteczności związanej ze zmianą masy ciała, ICUR wyniósł [REDAKTOWANE]. Szczegóły wyliczeń oraz ceny progowe przedstawiono w tabelach: Tabela 20, Tabela 25 oraz Tabela 26.

Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs wildagliptyna + metformina

Terapia	met+lina	met+wilda
Horyzont czasowy (lata)	0,5	0,5
QALY	0,39926	0,39832
QALY inkrementalne	0,00094	

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs wildagliptyna + metformina)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
■			
■	■	■	■
■			
■	■	■	■

Scenariusz 6

W scenariuszu 6 założono refundację wildagliptyny w ramach osobnej grupy limitowej. Wówczas ■. Szczegóły wyliczeń oraz ceny progowe przedstawiono w tabelach: Tabela 27, Tabela 21 oraz Tabela 28.

Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 6: Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs wildagliptyna + metformina

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	met+lina	met+wilda	met+lina	met+wilda
■				
Koszt substancji czynnych	■	■	■	■
w tym: interwencji/komparatora	■	■	■	■
Koszt zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■
Koszty inkrementalne	■		■	
■				
Koszt substancji czynnych	■	■	■	■
w tym: interwencji/komparatora	■	■	■	■
Koszt zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■
Koszty inkrementalne	■		■	

Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 6: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs wildagliptyna + metformina)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
■			
■	■	■	■
■			
■	■	■	■

3.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

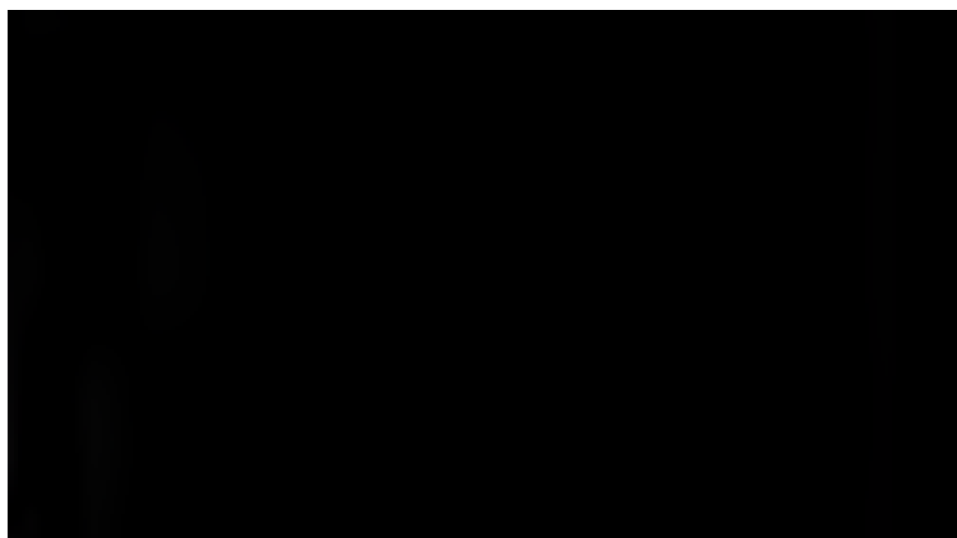
Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy bezpieczeństwa są bardzo zbliżone do wyników analizy deterministycznej. W przypadku porównania linagliptyny z wilda-

gliptyną (oba preparaty w skojarzeniu z metforminą) należy mieć więc na uwadze, że jedynie wyniki z perspektywy wspólnej niosą za sobą wartość informacyjną i ich interpretacja jest zasadna. W przypadku perspektywy NFZ przyjęto bowiem, że koszt stosowania wildagliptyny wynosi 0 PLN, gdyż substancja ta jest nier refundowana w Polsce. Sprawia to, że [REDACTED]

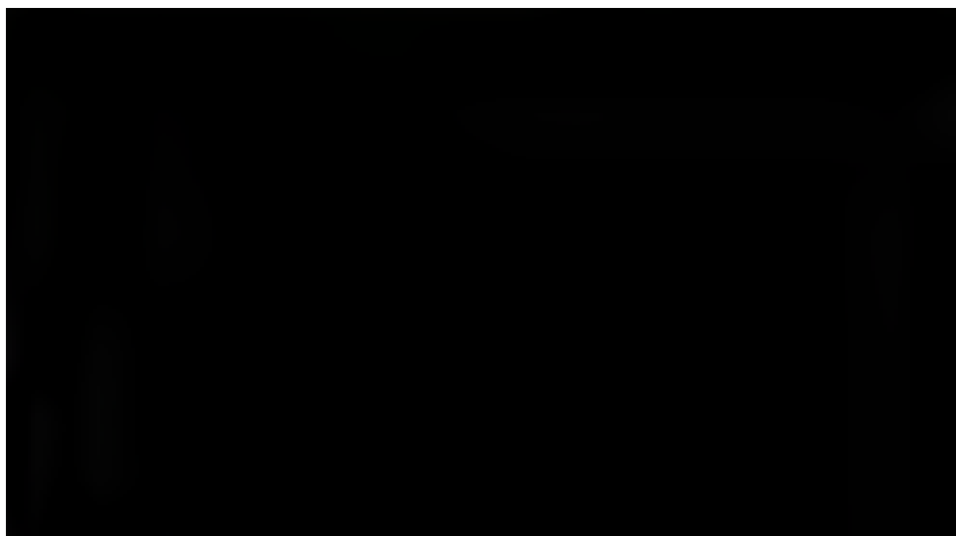
Perspektywa NFZ [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 11), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 12). Z rysunku wynika [REDACTED] prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z wildagliptyną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 11. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z wildagliptyną (terapia dwulekowa) z perspektywy NFZ [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



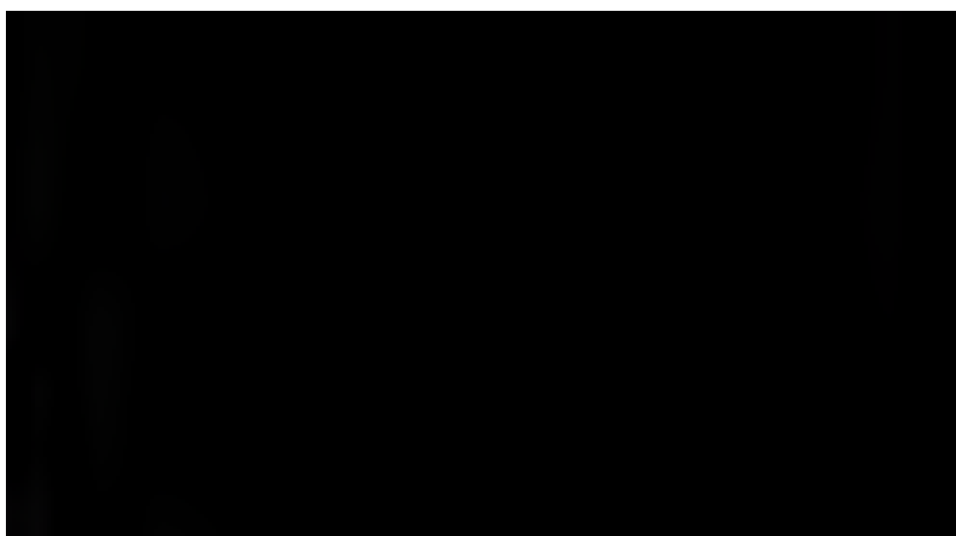
Rysunek 12. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z wildagliptyną (terapia dwulekowa) z perspektywy NFZ [REDACTED]



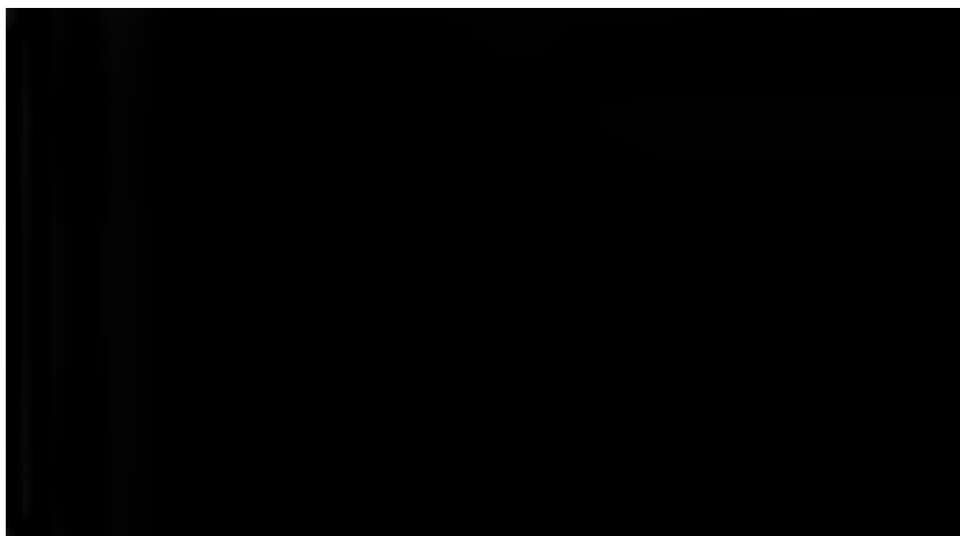
Perspektywa wspólna [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 13), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 14). Z rysunku wynika [REDACTED] prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z wildagliptyną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 13. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z wildagliptyną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



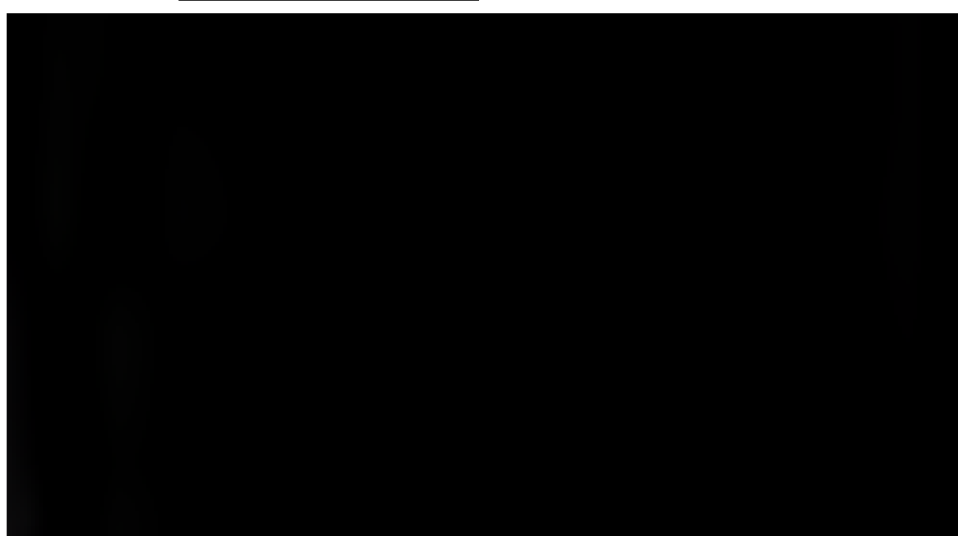
Rysunek 14. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z wildagliptyną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED]



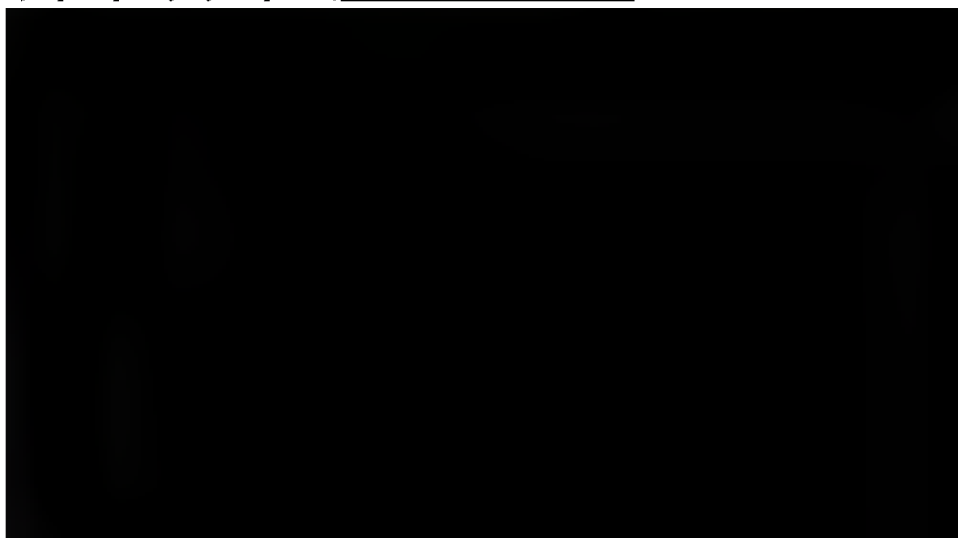
Perspektywa NFZ [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 15), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 16). Z rysunku wynika [REDACTED] prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z wildagliptyną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 15. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z wildagliptyną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



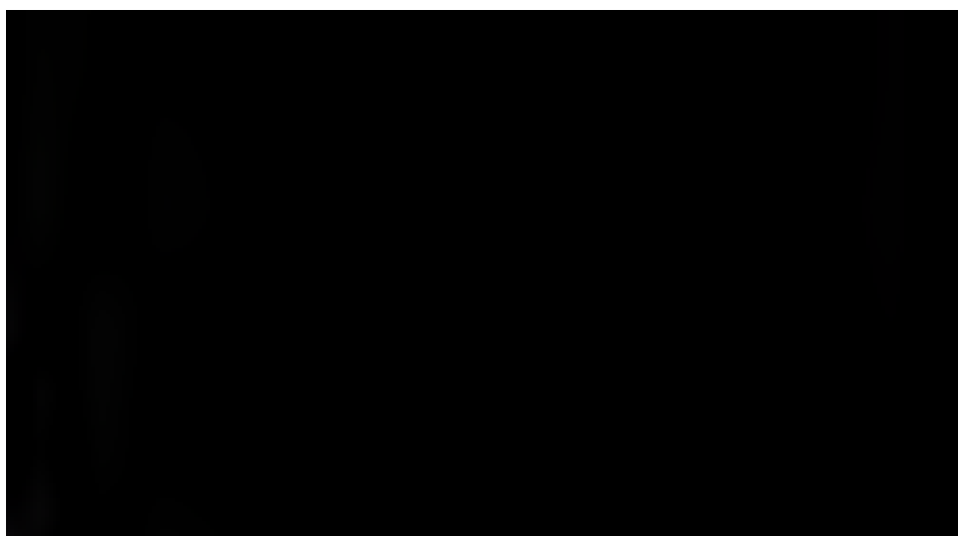
Rysunek 16. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z wildagliptyną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED]



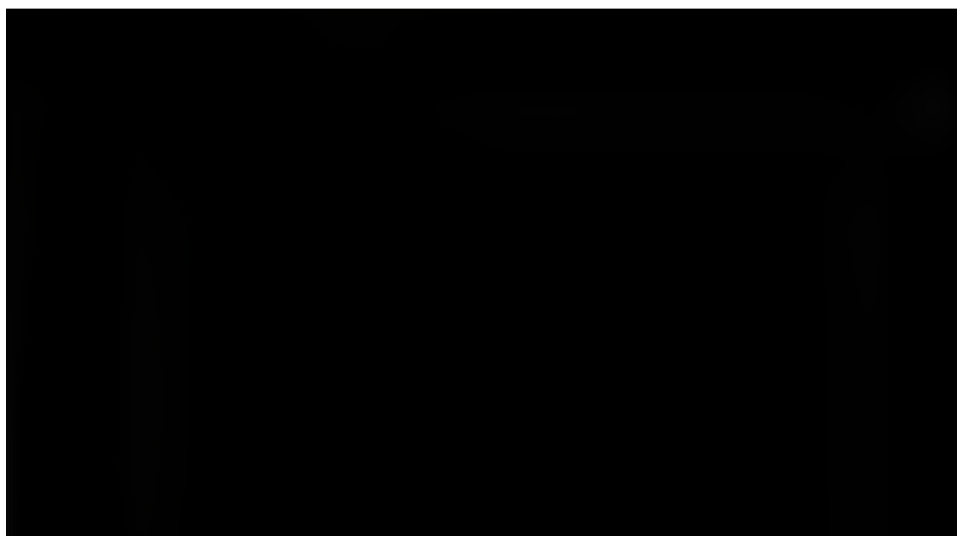
Perspektywa wspólna [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 17), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przestawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 18). Z rysunku wynika [REDACTED] prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z wildagliptyną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 17. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z wildagliptyną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



Rysunek 18. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z wildagliptyną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej



3.3 Terapia dwulekowa: linagliptyna vs insulina

3.3.1 Analiza podstawowa

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że stosowanie terapii skojarzonej metformina + linagliptyna wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,005 w porównaniu z terapią metformina + insulina. Terapia ta jest

. Tabela 29, Tabela 30 oraz Tabela 31 przedstawiają szczegółowo oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu, związanego ze stosowaną terapią, ICURu oraz ceny progowej w zależności od perspektywy.

Należy podkreślić, że insulina nie jest w praktyce komparatorem linagliptyny, będącej doustnym lekiem przeciwcukrzycowym. Wprawdzie z perspektywy HTA, bazującej przede wszystkim na wytycznych praktyki klinicznej, insulina jest stosowana w ramach tej samej opcji terapeutycznej, jest to jednak lek o innej drodze podania, związany z niedogodnościami dla pacjenta, których niniejszy model nie uwzględnia.

Tabela 29. Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs insulina + metformina

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	met+lina	met+insul	met+lina	met+insul
Koszt substancji czynnych				

	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
w tym: interwencji/komparatora				
Koszt zdarzeń niepożądanych				
Koszty całkowite				
Koszty inkrementalne				
Koszt substancji czynnych				
w tym: interwencji/komparatora				
Koszt zdarzeń niepożądanych				
Koszty całkowite				
Koszty inkrementalne				

Tabela 30. Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs insulina + metformina

Terapia	met+lina	met+insul
Horyzont czasowy (lata)	0,5	0,5
QALY	0,39606	0,39073
QALY inkrementalne	0,00533	

Tabela 31. ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs insulina + metformina)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna

* przy tej cenie zbytu netto de facto ICUR jest nieco poniżej progu (tj. wynosi ok. ██████████ PLN); nie istnieje cena zbytu netto zrównująca dokładnie ICUR z progiem (111 381 PLN), gdyż minimalne zwiększenie ceny (np. ██████████) powoduje zmianę ██████████

3.3.2 Analiza wrażliwości

Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości można stwierdzić, że parametrem znacznie wpływającym na wynik jest wzrost użyteczności związany ze spadkiem masy ciała (scenariusz 4). We wszystkich scenariuszach terapia linagliptyną okazała się opłacalna. Poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych scenariuszy.

Scenariusz 4

W przypadku użycia opcjonalnego zestawu użyteczności związanej z hipoglikemią i ciężką hipoglikemią, ██████████

██████████ Szczegóły wyliczeń oraz ceny progowe przedstawiono w tabelach: Tabela 29, Tabela 32 oraz Tabela 33.

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs insulina + metformina

Terapia	met+lina	met+insul
Horyzont czasowy (lata)	0,5	0,5
QALY	0,39607	0,39154
QALY inkrementalne	0,00453	

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs insulina + metformina)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna

Scenariusz 5

W przypadku użycia opcjonalnego zestawu użyteczności związanej ze zmianą masy ciała, ICUR wyniósł [REDACTED]

[REDACTED]. Szczegóły wyliczeń oraz ceny progowe przedstawiono w tabelach: Tabela 29, Tabela 34 oraz Tabela 35.

Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs insulina + metformina

Terapia	met+lina	met+insul
Horyzont czasowy (lata)	0,5	0,5
QALY	0,39926	0,39093
QALY inkrementalne	0,0083	

Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs insulina + metformina)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna

Scenariusz 7

W przypadku użycia opcjonalnej ceny insuliny, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]. Szczegóły wyliczeń oraz ceny progowe przedstawiono w tabelach: Tabela 30, Tabela 36 oraz Tabela 37.

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 7: Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs insulina + metformina

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	met+lina	met+insul	met+lina	met+insul
■				
Koszt substancji czynnych	■	■	■	■
w tym: interwencji/komparatora	■	■	■	■
Koszt zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■
Koszty inkrementalne	■		■	
■				
Koszt substancji czynnych	■	■	■	■
w tym: interwencji/komparatora	■	■	■	■
Koszt zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■
Koszty inkrementalne	■		■	

Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 7: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs insulina + metformina)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
■			
■	■	■	■
■			
■	■	■	■

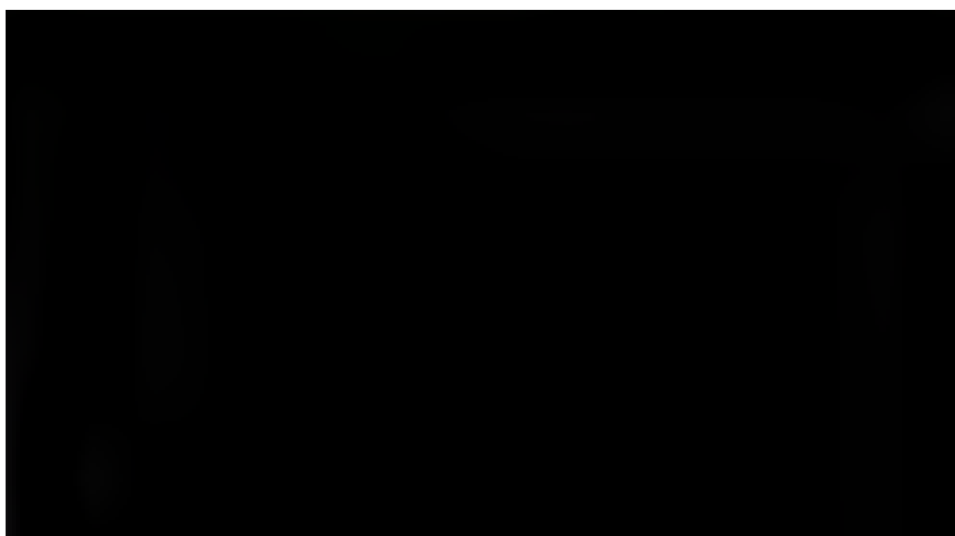
3.3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy bezpieczeństwa wykazują ■ kosztowej opłacalności linagliptyny, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

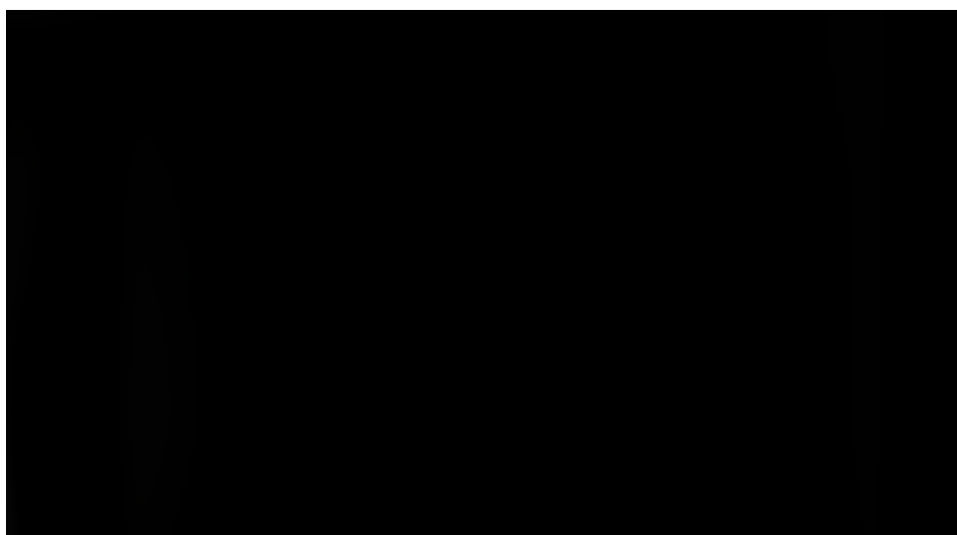
Perspektywa NFZ ■

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 19), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 20). Z rysunku wynika ponad ■ prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z insuliną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 19. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z insuliną (terapia dwulekowa) z perspektywy NFZ [REDAKTOR] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



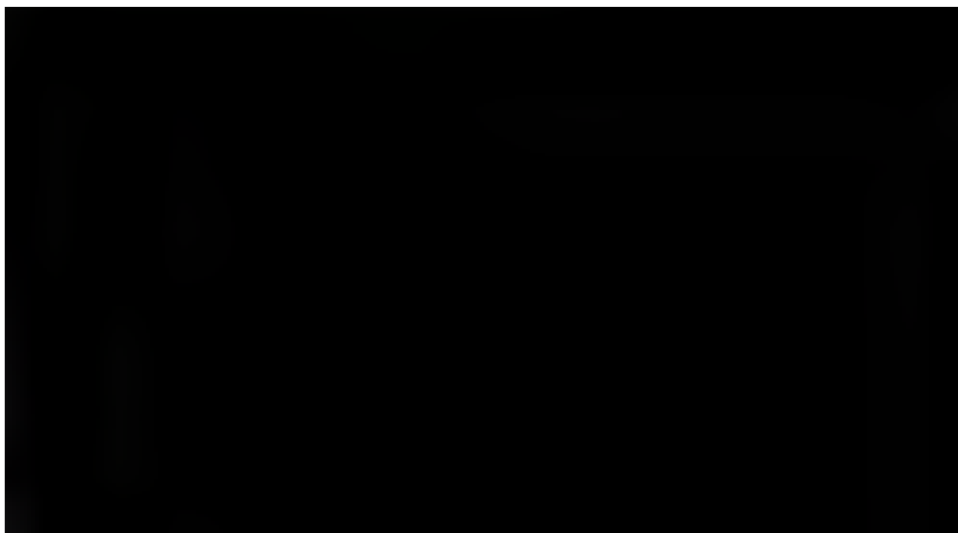
Rysunek 20. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z insuliną (terapia dwulekowa) z perspektywy NFZ [REDAKTOR]



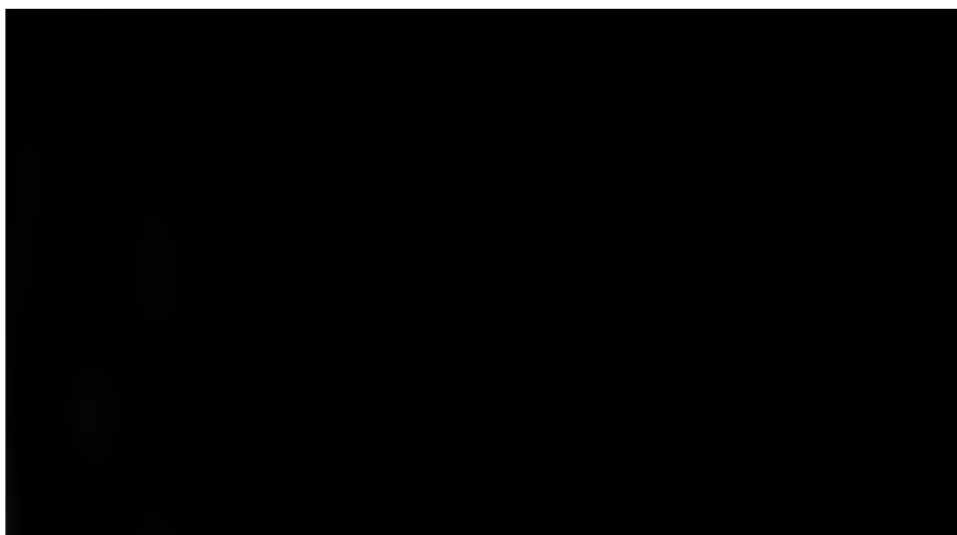
Perspektywa wspólna [REDAKTOR]

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 21), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przestawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 22). Z rysunku wynika prawie [REDAKTOR] prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z insuliną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 21. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z insuliną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



Rysunek 22. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z insuliną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE]



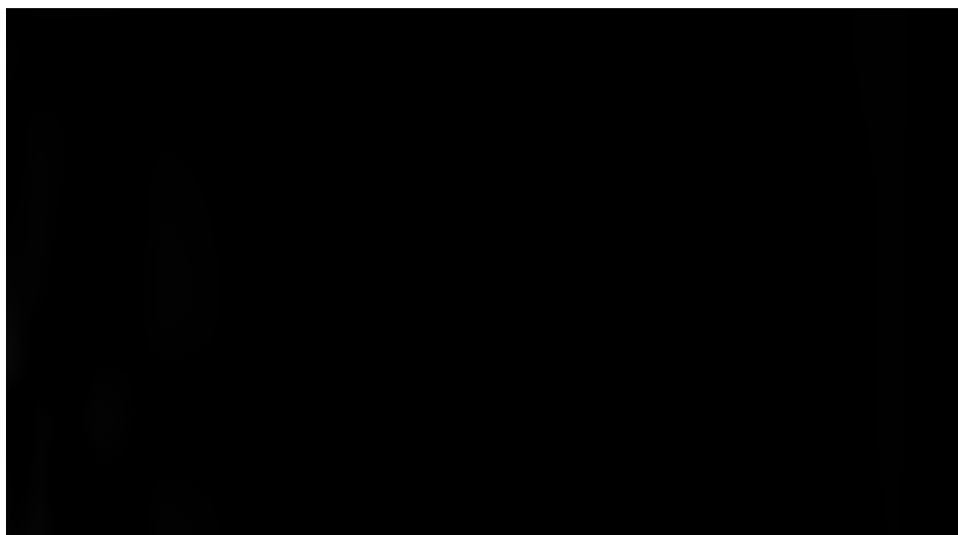
Perspektywa NFZ [REDAKTOWANE]

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 23), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przestawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 24). Z rysunku wynika ponad [REDAKTOWANE] prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z insuliną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 23. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z insuliną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



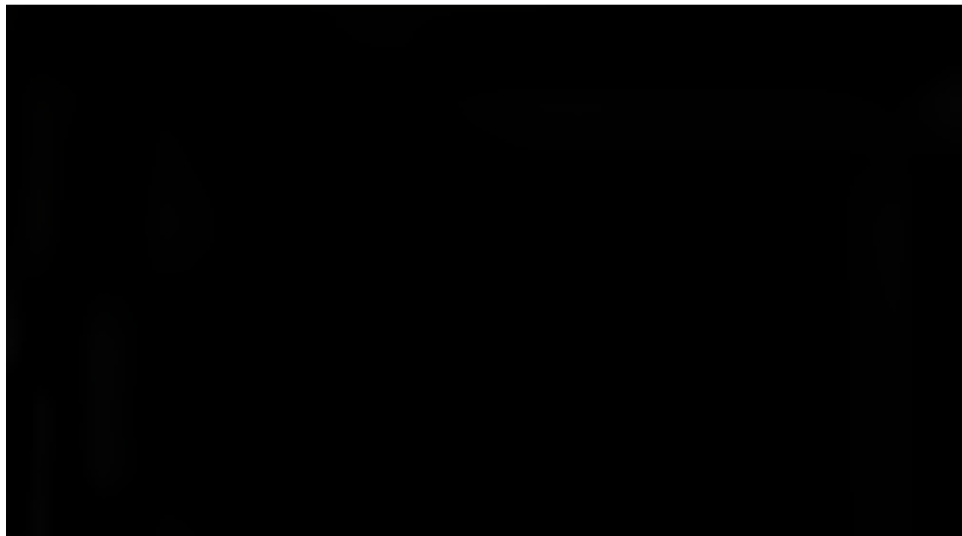
Rysunek 24. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z insuliną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE]



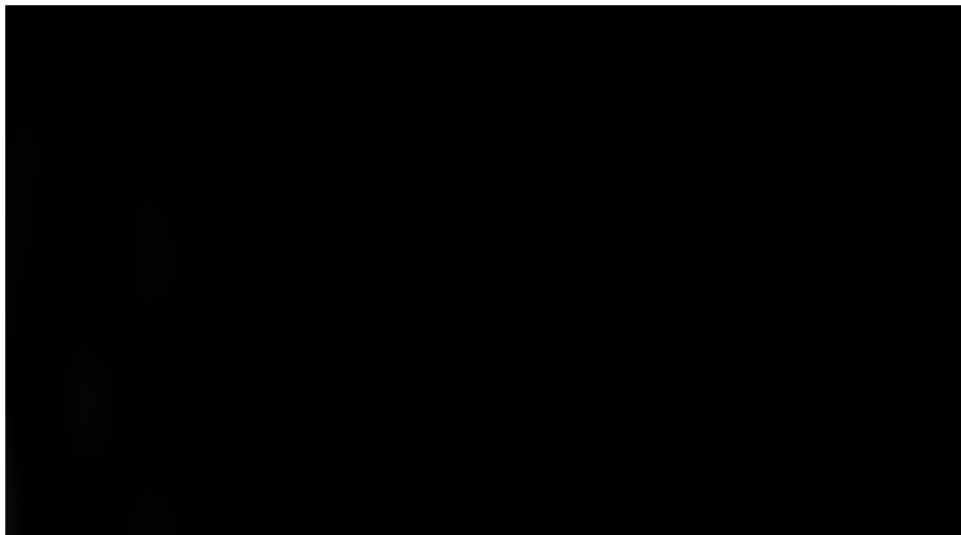
Perspektywa wspólna [REDAKTOWANE]

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 25), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przestawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 26). Z rysunku wynika około [REDAKTOWANE] prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z insuliną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 25. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z insuliną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



Rysunek 26. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z insuliną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED]



3.4 Terapia trójlekowa: linagliptyna vs wildagliptyna

3.4.1 Analiza podstawowa

Analogicznie do porównania linagliptyny z wildagliptyną w ramach terapii dwulekowej, w terapii trójlekowej także jedynie wyniki z perspektywy wspólnej niosą ze sobą wartość informacyjną. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

██████████. Tabela 38, Tabela 39 oraz Tabela 40 przedstawia szczegółowo oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu, związanego ze stosowaną terapią, ICURu oraz ceny progowej w zależności od perspektywy.

Tabela 38. Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	met+SU+lina	met+SU+wilda	met+SU+lina	met+SU+wilda
██████████				
Koszt substancji czynnych	██████████	██████████	██████████	██████████
w tym: interwencji/komparatora	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty inkrementalne	██████████		██████████	
██████████				
Koszt substancji czynnych	██████████	██████████	██████████	██████████
w tym: interwencji/komparatora	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt zdarzeń niepożądanych	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty całkowite	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty inkrementalne	██████████		██████████	

Tabela 39. Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika

Terapia	met+SU+lina	met+SU+wilda
Horyzont czasowy (lata)	0,5	0,5
QALY	0,38587	0,37631
QALY inkrementalne	0,00956	

Tabela 40. ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
██████████			
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████			
██████████	██████████	██████████	██████████

* Cena wyznaczona z uwzględnieniem zmiany odpłatności ██████████

3.4.2 Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdza przypuszczenie, że w przypadku refundacji NFZ wildagliptyny (niezerowy koszt dla płatnika), ██████████

██████████
 ██████████. Poniżej przedstawiono wyniki dla wszystkich testowanych scenariuszy.

Scenariusz 4

W przypadku użycia opcjonalnego zestawu użyteczności związanej z hipoglikemią i ciężką hipoglikemią, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Szczegóły wyliczeń oraz ceny progowe przedstawiono w tabelach: Tabela 38, Tabela 41 oraz Tabela 42.

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Terapia	met+SU+lina	met+SU+wilda
Horyzont czasowy (lata)	0,5	0,5
QALY	0,38775	0,37976
QALY inkrementalne	0,00799	

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

* Cena wyznaczona z uwzględnieniem zmiany odpłatności [REDAKTOWANE].

Scenariusz 5

W przypadku użycia opcjonalnego zestawu użyteczności związanej ze zmianą masy ciała, ICUR oszacowano na [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Szczegóły wyliczeń oraz ceny progowe przedstawiono w tabelach: Tabela 38, Tabela 43 oraz Tabela 44.

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Terapia	met+SU+lina	met+SU+wilda
Horyzont czasowy (lata)	0,5	0,5
QALY	0,38659	0,37621
QALY inkrementalne	0,01038	

Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna

* Cena wyznaczona z uwzględnieniem zmiany odpłatności [redacted]

Scenariusz 6

W scenariuszu 6 założono refundację wildagliptyny w ramach osobnej grupy limitowej. Wówczas [redacted]. Szczegóły wyliczeń oraz ceny progowe przedstawiono w tabelach: Tabela 45, Tabela 39 oraz Tabela 46.

Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 6: Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	met+SU+lina	met+SU+wilda	met+SU+lina	met+SU+wilda
Koszt substancji czynnych				
w tym: interwencji/komparatora				
Koszt zdarzeń niepożądanych				
Koszty całkowite				
Koszty inkrementalne				
Koszt substancji czynnych				
w tym: interwencji/komparatora				
Koszt zdarzeń niepożądanych				
Koszty całkowite				
Koszty inkrementalne				

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 6: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna

* Cena wyznaczona z uwzględnieniem zmiany odpłatności [redacted]

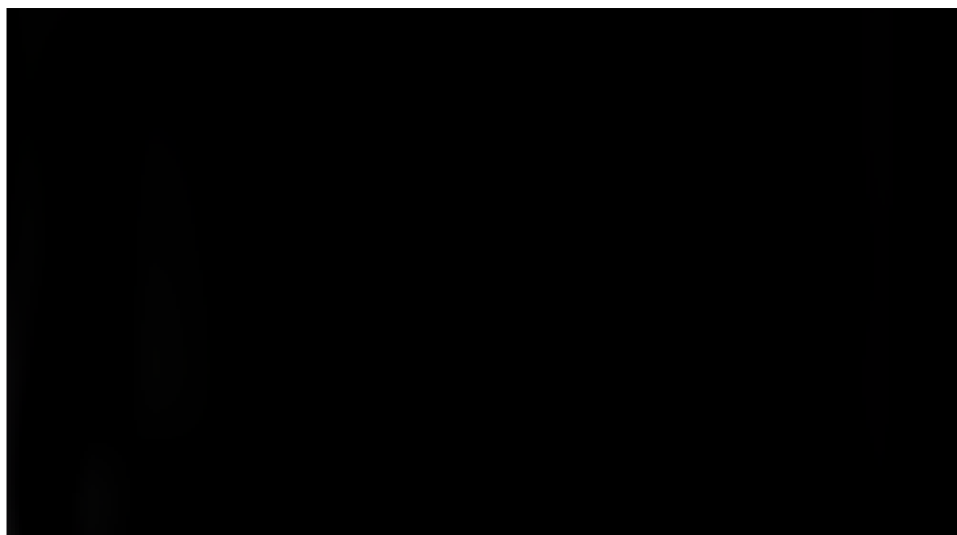
3.4.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy bezpieczeństwa wykazują [REDAKTOWANE] kosztowej opłacalności linagliptyny, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY. [REDAKTOWANE]

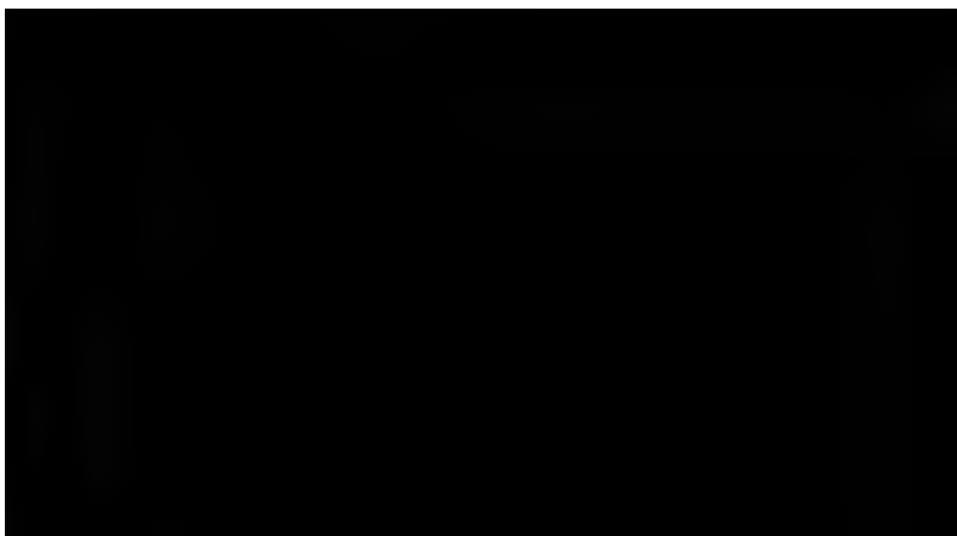
Perspektywa NFZ [REDAKTOWANE]

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 27), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przestawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 28). Z rysunku wynika prawie [REDAKTOWANE] prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z wildagliptyną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 27. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z wildagliptyną (terapii trójlekowa) z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



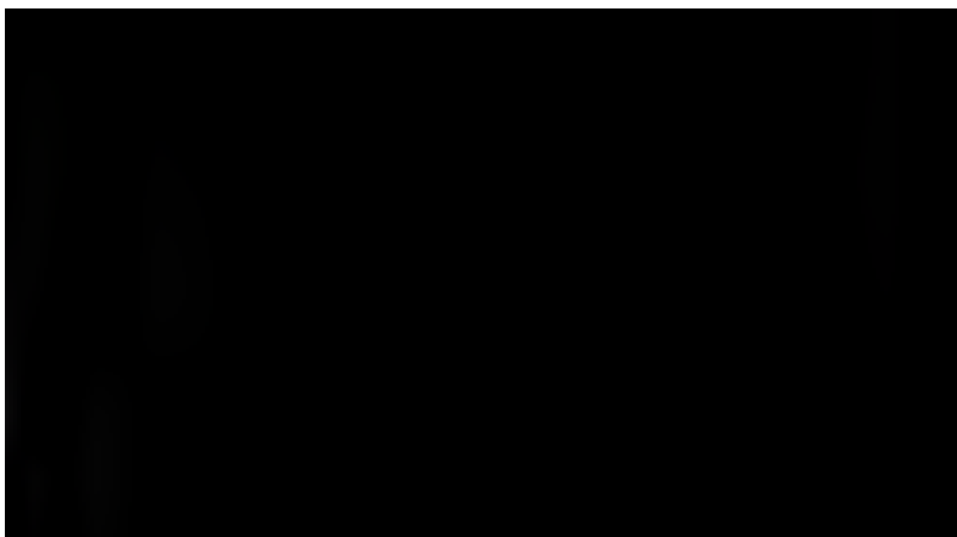
Rysunek 28. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z wildagliptyną (terapii trójlekowa) z perspektywy NFZ [REDACTED]



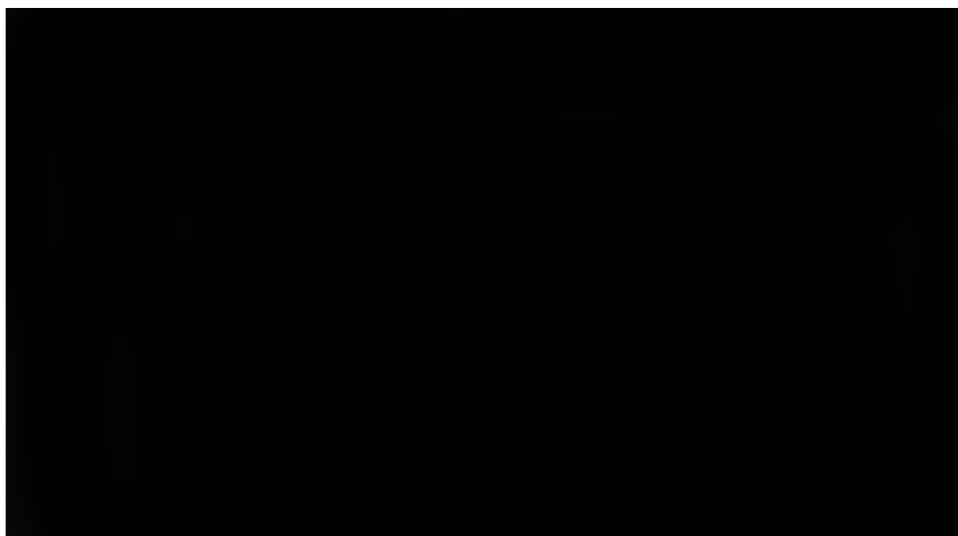
Perspektywa wspólna [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 29), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 30). Z rysunku wynika prawie [REDACTED] prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z wildagliptyną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 29. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z wildagliptyną (terapii trójlekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



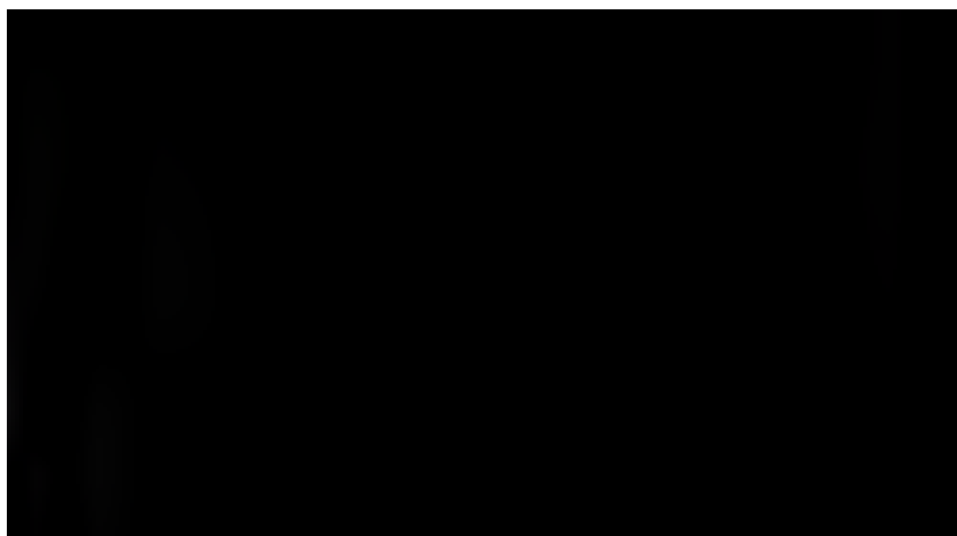
Rysunek 30. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z wildagliptyną (terapii trójlekowa) z perspektywy wspólnej ██████████



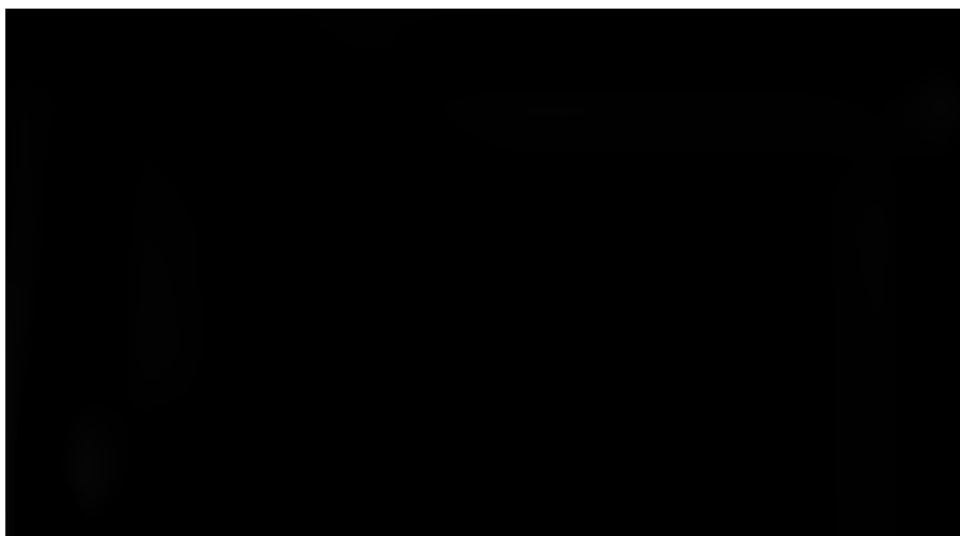
Perspektywa NFZ ██████████

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 31), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 32). Z rysunku wynika prawie ██████████ prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z wildagliptyną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 31. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z wildagliptyną (terapii trójlekowa) z perspektywy wspólnej ██████████ wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



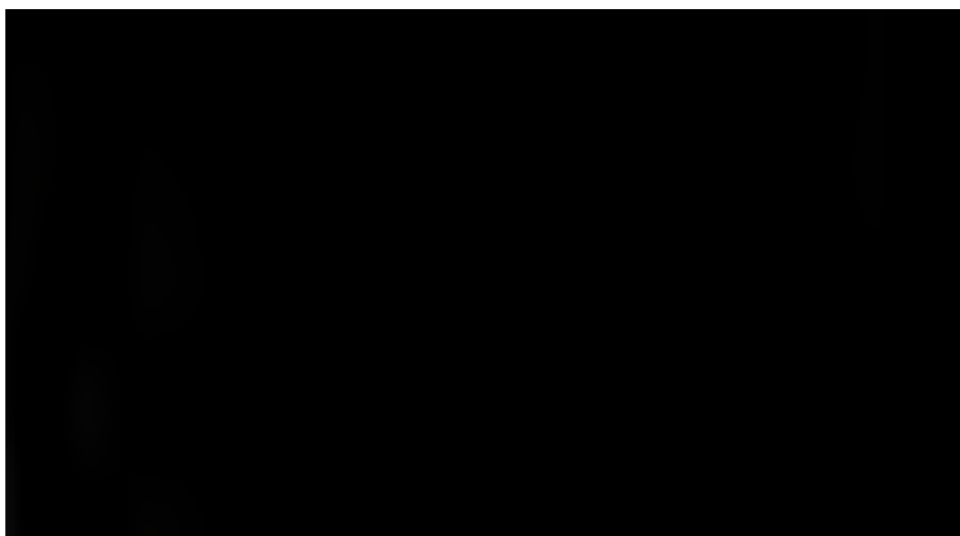
Rysunek 32. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z wildagliptyną (terapii trójlekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED]



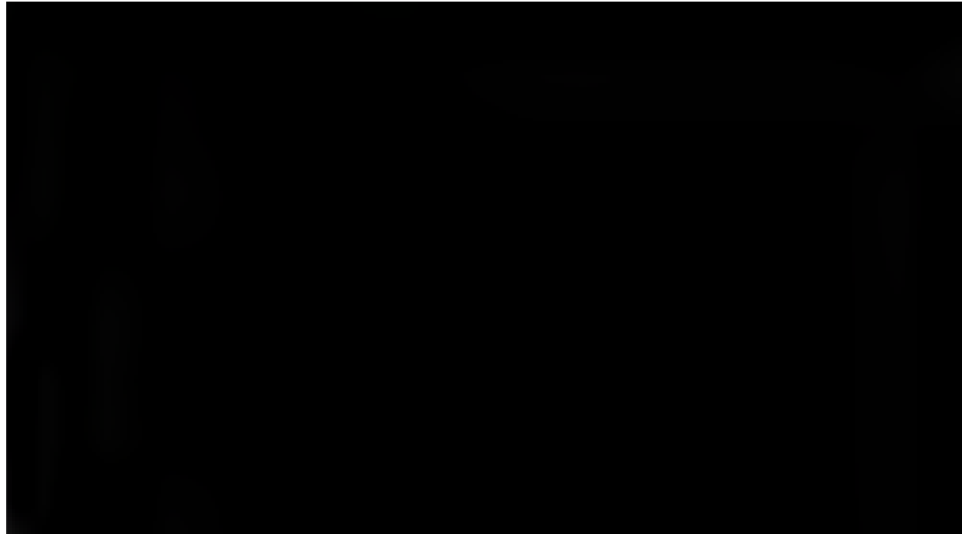
Perspektywa wspólna [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 33), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 34). Z rysunku wynika prawie [REDACTED] prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z wildagliptyną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 33. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z wildagliptyną (terapii trójlekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



Rysunek 34. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z wildagliptyną (terapii trójlekowa) z perspektywy wspólnej



3.5 Terapia trójlekowa: linagliptyna vs insulina

3.5.1 Analiza podstawowa

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że stosowanie terapii skojarzonej metformina + pochodna sulfonilomocznika + linagliptyna wiąże się ze zwiększeniem QALY o ok. 0,02 w porównaniu z terapią metforminą + pochodną sulfonilomocznika + insuliną.

Tabela 47, Tabela 48 oraz Tabela 49 przedstawiają szczegółowo oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu, związanego ze stosowaną terapią, ICURu oraz ceny progowej w zależności od perspektywy.

Tabela 47. Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	met+SU+lina	met+SU+insul	met+SU+lina	met+SU+insul
Koszt substancji czynnych				
w tym: interwencji/komparatora				
Koszt zdarzeń niepożądanych				
Koszty całkowite				
Koszty inkrementalne				

	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
Koszt substancji czynnych				
w tym: interwencji/komparatora				
Koszt zdarzeń niepożądanych				
Koszty całkowite				
Koszty inkrementalne				

Tabela 48. Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Terapia	met+SU+lina	met+SU+insul
Horyzont czasowy (lata)	0,5	0,5
QALY	0,38587	0,36240
QALY inkrementalne	0,02347	

Tabela 49. ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna

* Cena wyznaczona z uwzględnieniem zmiany odpłatności

3.5.2 Analiza wrażliwości

Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości można stwierdzić małą zmienność wyników w zależności od testowanych wartości parametrów. We wszystkich scenariuszach terapia linagliptyną okazała się opłacalna. Poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych scenariuszy.

Scenariusz 4

W przypadku użycia opcjonalnego zestawu użyteczności związanej z hipoglikemią i ciężką hipoglikemią,

Szczegóły wyliczeń oraz ceny progowe przedstawia Tabela 47 oraz poniższe tabele.

Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Terapia	met+SU+lina	met+SU+insul
Horyzont czasowy (lata)	0,5	0,5
QALY	0,38775	0,36644
QALY inkrementalne	0,02131	

Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna

* Cena wyznaczona z uwzględnieniem zmiany odpłatności [redacted].

Scenariusz 5

W przypadku użycia opcjonalnego zestawu użyteczności związanej ze zmianą masy ciała, [redacted]. Szczegóły wyliczeń oraz ceny progowe przedstawia Tabela 47 oraz poniższe tabele.

Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika

Terapia	met+SU+lina	met+SU+insul
Horyzont czasowy (lata)	0,5	0,5
QALY	0,38659	0,35454
QALY inkrementalne	0,03205	

Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna

* Cena wyznaczona z uwzględnieniem zmiany odpłatności [redacted].

Scenariusz 7

W przypadku użycia opcjonalnej ceny insuliny, [redacted]. Szczegóły wyliczeń oraz ceny progowe przedstawiono w tabelach: Tabela 48, Tabela 54 oraz Tabela 55.

Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 7: Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonylmocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonylmocznika

Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	met+SU+lina	met+SU+insul	met+SU+lina	met+SU+insul
■				
Koszt substancji czynnych	■	■	■	■
w tym: interwencji/komparatora	■	■	■	■
Koszt zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■
Koszty inkrementalne	■		■	
■				
Koszt substancji czynnych	■	■	■	■
w tym: interwencji/komparatora	■	■	■	■
Koszt zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■
Koszty całkowite	■	■	■	■
Koszty inkrementalne	■		■	

Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 7: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina + pochodna sulfonylmocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonylmocznika)

ICUR		Ceny progowe	
Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
■			
■	■	■	■
■			
■	■	■	■

* Cena wyznaczona z uwzględnieniem zmiany odpłatności ■.

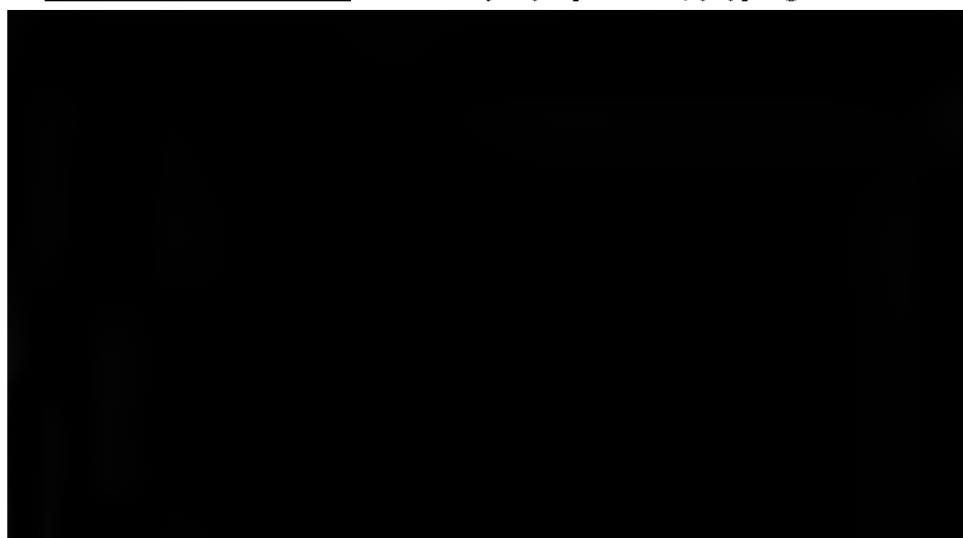
3.5.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy bezpieczeństwa wykazują ■ kosztowej opłacalności linagliptyny, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

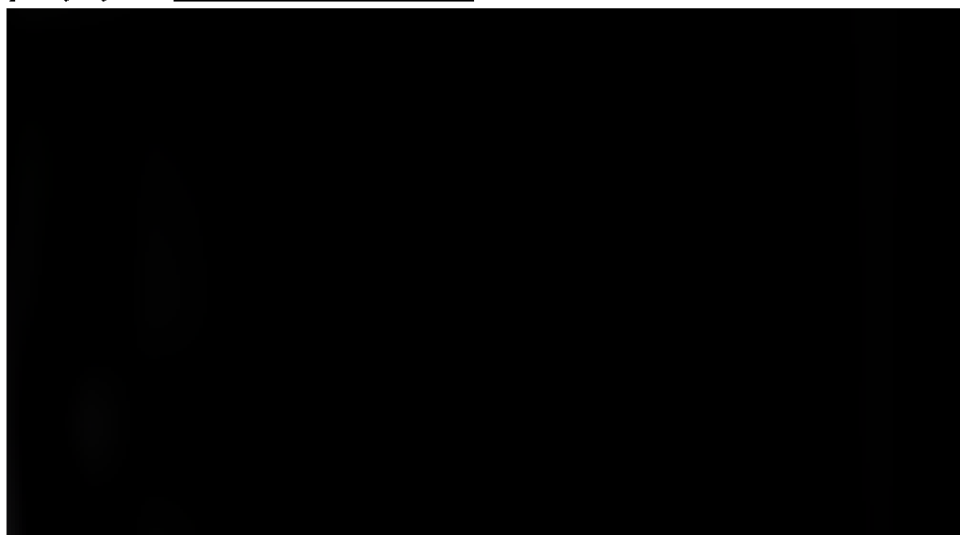
Perspektywa NFZ ■

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 35), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przestawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 36). Z rysunku wynika prawie ■ prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z insuliną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 35. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z insuliną (terapia trójlewkowa) z perspektywy NFZ [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



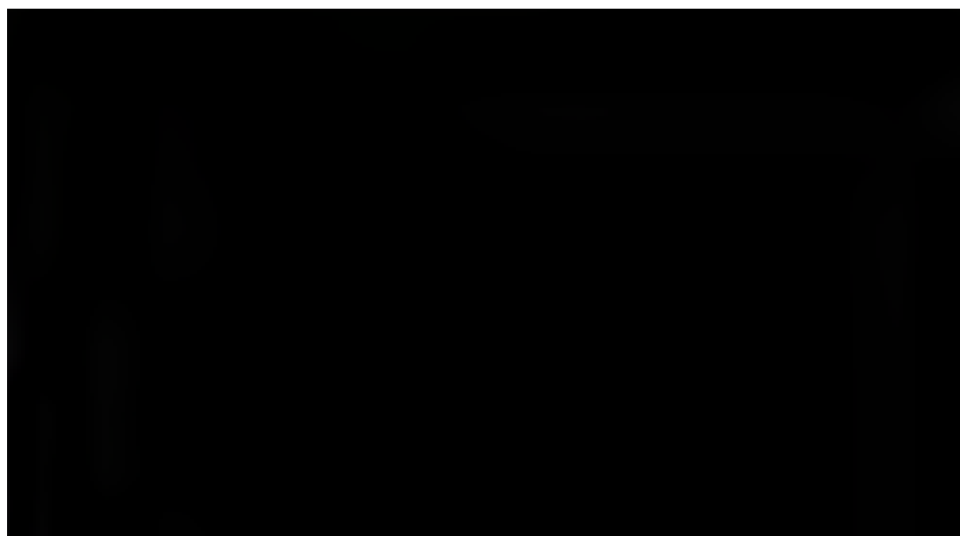
Rysunek 36. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z insuliną (terapia trójlewkowa) z perspektywy NFZ [REDACTED]



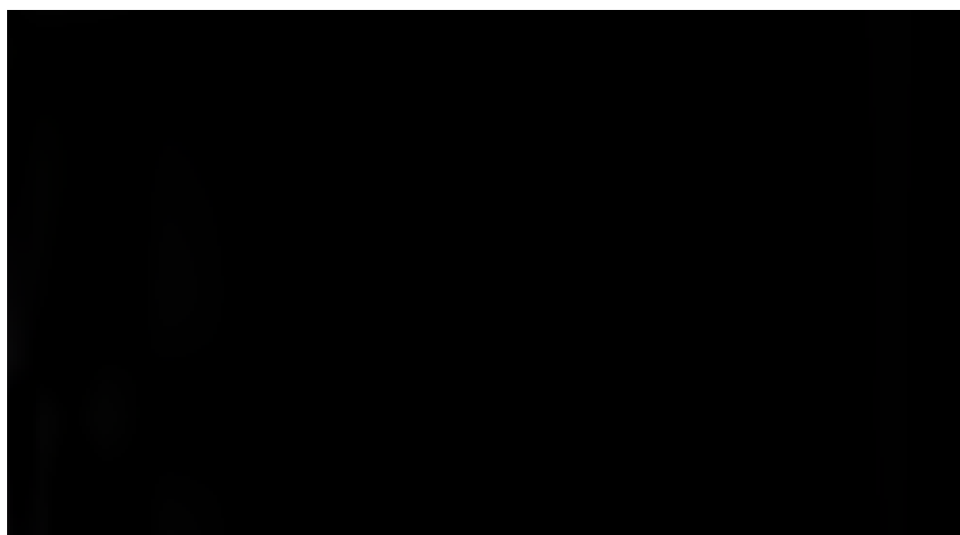
Perspektywa wspólna [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 37), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przestawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 38). Z rysunku wynika prawie [REDACTED] prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z insuliną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 37. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z insuliną (terapia trójlewkowa) z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



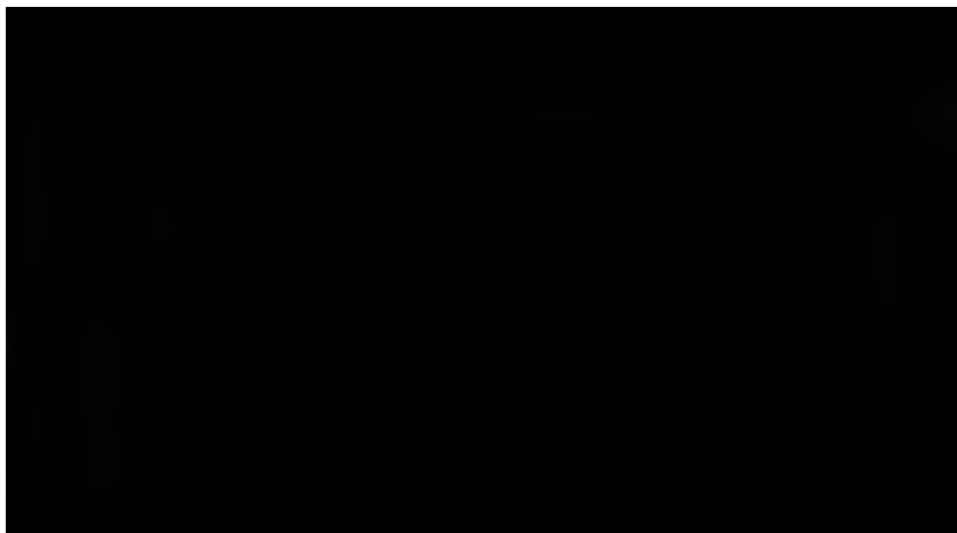
Rysunek 38. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z insuliną (terapii trójlewkowa) z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE]



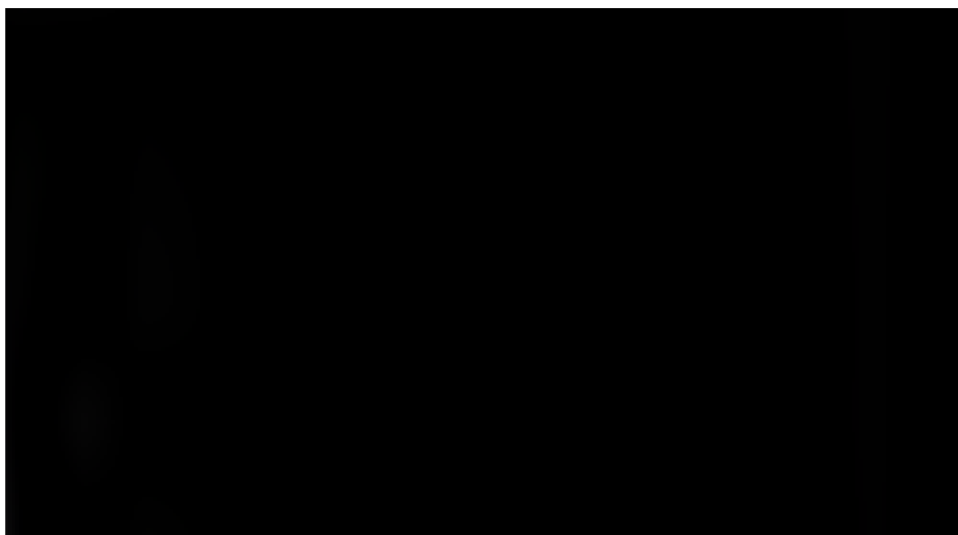
Perspektywa NFZ [REDAKTOWANE]

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 39), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przestawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 40). Z rysunku wynika prawie [REDAKTOWANE] prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z insuliną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 39. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z insuliną (terapia trójlekowa) z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



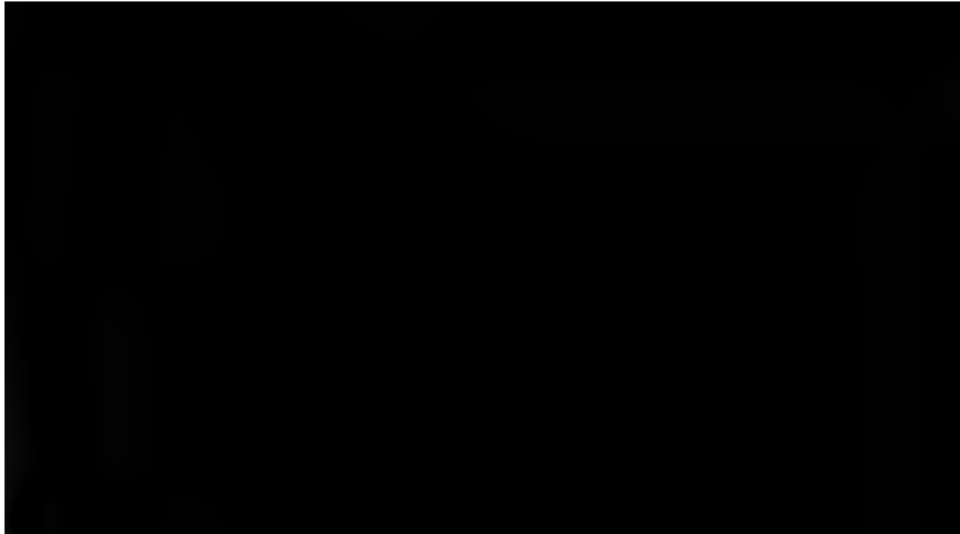
Rysunek 40. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z insuliną (terapia trójlekowa) z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE]



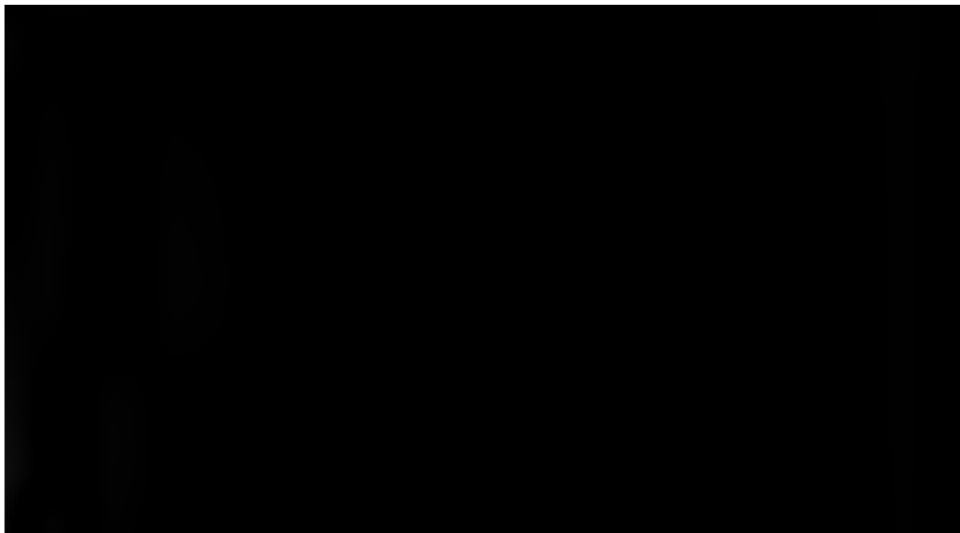
Perspektywa wspólna [REDAKTOWANE]

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rysunek 41), na którym zaznaczono 10 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Na wykresie zaznaczono także prostą odzwierciedlającą WTP oraz wynik z analizy deterministycznej. Dodatkowo, wyniki przestawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii linagliptyny w zależności od przyjętego progu opłacalności (Rysunek 42). Z rysunku wynika około [REDAKTOWANE] prawdopodobieństwo, że linagliptyna w porównaniu z insuliną jest terapią kosztowo-użyteczną, przy przyjętym progu opłacalności, wynoszącym 111 381 PLN/QALY.

Rysunek 41. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z insuliną (terapia trójlekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP



Rysunek 42. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z insuliną (terapia trójlekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED]



4 Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy wydaje się wykorzystanie w modelu wyników porównań pośrednich. Ograniczenie to wynika z braku badań porównujących bezpośrednio przedmiotowy produkt leczniczy z insuliną i wildagliptyną w ramach terapii dwu- i trójlekowej leczenia, tj. alternatywą byłoby jedynie niewykonywanie porównania. W niniejszym modelu podjęto zatem próbę porównania leków w ramach danego typu terapii (dwu- i trójlekowa) poprzez placebo. Przeliczenie danych – choć konieczne – wiąże się zawsze z dużą niepewnością, spowodowaną kumulacją błędów, które pojawiają się przy porównaniach pośrednich, a także uzależnieniem poprawności wyników od prawdziwości założeń metodologicznych przyjmowanych przy porównaniach pośrednich. Należy zatem przyjąć, że najbardziej pewne jest porównanie linagliptyny z glimepirydem w ramach terapii dwulekowej, ponieważ opiera się na wynikach randomizowanego badania klinicznego typu *head-to-head*. Wyniki analizy oparte na tym badaniu wskazują na kosztową efektywność linagliptyny.

Drugim istotnym ograniczeniem jest brak uwzględnienia w modelu długookresowych powikłań związanych z cukrzycą typu 2, które są często modelowane w analizach ekonomicznych w przedmiotowym problemie zdrowotnym. Należy jednak stwierdzić, że modelowanie chorób przewlekłych, powodujących liczne powikłania w długim okresie czasu, wiąże się z dużą niepewnością i jednocześnie dosyć dużą dowolnością przyjętej metody. Dodatkowo, sama ekstrapolacja efektów zdrowotnych poza horyzont badań klinicznych wiąże się z dużą niepewnością. W świetle tych problemów wymienione ograniczenie modelu niesie ze sobą także pewne korzyści. Przede wszystkim, możliwe było ograniczenie horyzontu czasowego do horyzontu badań klinicznych. Ponadto zaproponowana struktura modelu jest przejrzysta, czytelne są mechanizmy przekładające się na korzyści względne ze stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych.

Kolejnym ograniczeniem jest modelowanie wyłącznie zdarzeń niepożądanych związanych z farmakoterapią, bez uwzględnienia skuteczności leków, mierzonej zmianą poziomu HbA1c, odsetkiem pacjentów z HbA1c < 7% czy < 6,5%. W przypadku dostępnych badań klinicznych skuteczność ta była jednak zbliżona lub trudna do określenia (por. np. rozdział 7.1.1.7 w [1]). Ponadto wszystkie preparaty lecznicze są zalecane w wytycznych praktyki klinicznej.

Należy nadmienić, że porównanie linagliptyny z wildagliptyną z perspektywy NFZ jest niezasadne, w związku z brakiem refundacji wildagliptyny. Innymi słowy, jedynie wyniki z perspektywy wspólnej, uwzględniającej pełną cenę przedmiotowego leku i komparatora, mogą być traktowane jako faktyczne porównanie wymienionych produktów leczniczych. Wyniki z perspektywy NFZ mogą być analizowane w ramach scenariusza 6. w analizie wrażliwości, w którym przyjęto, że wildagliptyna jest refundowana w ramach osobnej grupy limitowej. Dużym ograniczeniem jest także niezajomość ceny wildagliptyny w przypadku jej refundacji. W modelu przyjęto obecną cenę komercyjną leku z por-

talum internetowego. W kalkulatorze istnieje jednak możliwość wprowadzenia innej ceny przez Użytkownika.

Ostatnią kwestią budzącą pewne wątpliwości jest traktowanie insuliny jako komparatora doustnych leków przeciwcukrzycowych, co w praktyce medycznej nie jest do końca uzasadnione. Porównanie z insuliną przeprowadzono wyłącznie z powodu formalnego obowiązku porównania przedmiotowego leku z terapią refundowaną (w ramach terapii trójlekowej możliwe więc było wyłącznie porównanie z insuliną).

5 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszej analizy była ocena użyteczności kosztowej stosowania linagliptyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w ramach terapii dwulekowej (w skojarzeniu z metforminą) i w ramach terapii trójlekowej (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika). Jako komparatory dla linagliptyny w ramach terapii dwulekowej przyjęto: pochodną sulfonilomocznika, wildagliptynę oraz insulinę, w ramach terapii trójlekowej za komparatory uznano zaś: wildagliptynę oraz insulinę.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej – płatnika i pacjenta. Obliczenia wykonano na podstawie nowego, zbudowanego w tym celu modelu, wykorzystując dane pochodzące z przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej.

W wyniku przeprowadzonych oszacowań można stwierdzić, że linagliptyna w ramach terapii dwulekowej (w skojarzeniu z metforminą) jest terapią:

- [REDACTED];
- [REDACTED];
- [REDACTED].

W ramach terapii trójlekowej linagliptyna (w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) jest terapią:

- [REDACTED];
- [REDACTED].

Przeprowadzona analiza wrażliwości (w tym probabilistyczna analiza wrażliwości) wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników w zależności od zmiany wartości parametrów.

Przy interpretowaniu powyższych wyników należy mieć jednak na uwadze ograniczenia modelu, opisane w rozdziale 4. Na zakończenie można stwierdzić, że najbardziej odporną na przyjęte założenia jest zbliżona skuteczność kliniczna linagliptyny i wildagliptyny (z niewielką przewagą na korzyść linagliptyny). Wydaje się zatem, że nie ma klinicznych powodów, aby różnicować decyzję o refundacji obu tych preparatów i ograniczać dostęp do niektórych z preparatów inhibitorów DPP-4. W niniejszej analizie nie było możliwości definitywnego porównania tych preparatów z uwzględnieniem aspektu finansowego, ze względu na niepewność dotyczącą faktycznego kosztu refundacji wildagliptyny. Jednocześnie sama decyzja o refundowaniu inhibitorów DPP-4 wydaje się pożądana, aby dostarczyć chorym nową opcję terapeutyczną, o odmiennym profilu bezpieczeństwa w stosunku do dostępnych obecnie, aby umożliwić bardziej zindywidualizowaną terapię (np. z uwzględnieniem osób o szczególnie dużym ryzyku hipoglikemii lub wzrostu masy ciała).

Aneks 1. Objasnienie metodyki (badania pośrednie)

Przyklad

W badaniu 1 uzyskano następujący wynik w odniesieniu do zdarzenia niepożądanego X: w grupie pacjentów stosujących lek A prawdopodobieństwo doświadczenia tego zdarzenia wyniosło 30%, zaś w grupie placebo 40%. W badaniu 2 porównywano lek B vs placebo i uzyskano następujące wyniki: prawdopodobieństwo doświadczenia zdarzenia niepożądanego X w grupie stosującej lek B wyniosło 60%, zaś w grupie placebo 75%.

Gdyby do modelu wprowadzić dane z badań klinicznych, nie uwzględniając różnic między grupami placebo, wówczas lekowi A przypisano by $p=30\%$, a lekowi B $p=60\%$ (czyli lek A byłby znacznie lepszy niż lek B). Należy jednak zauważyć, że miara względna OR ($=\text{odds}_{A,B}/\text{odds}_{plc}$) w badaniu 1 wynosi $OR=0,64$, a w badaniu 2 $OR=0,5$ (por. tabela poniżej).

Badanie	Grupa	p	odds	OR _{vsp_{plc}}
1	lek A	30%	0,43	0,64
	plc	40%	0,67	
2	lek B	60%	1,5	0,5
	plc	75%	3	

Przyjmijmy uśrednione prawdopodobieństwo w grupie placebo (załóżmy, że liczebność grup w badaniach była taka sama), które wynosi 57,5% ($\text{odds}=p/(1-p) = 1,35$). Wówczas podstawiając „nowe” odds_{plc} do wyznaczonych uprzednio wartości OR, można wyznaczyć „nowe”, skorygowane odds dla leku A i leku B, a z odds nowe prawdopodobieństwa (por. tabela poniżej).

Badanie	Grupa	średnie p _{plc}	odds _{plc}	skoryg. odds	skoryg. p
1	lek A	-	-	0,87	46,5%
	plc	57,5%	1,35	-	-
2	lek B	-	-	0,68	40,4%
	plc	57,5%	1,35	-	-

Okazuje się więc, że uwzględniając różnice w badaniach, odsetek zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów stosujących lek B był nieco niższy.

Aneks 2. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dotyczących linagliptyny przeszukano bazy Medline (PubMed) oraz Cochrane. Kwerendy skonstruowano w taki sposób, aby jak najszerszej wyszukiwały słów dotyczących przedmiotowej substancji czynnej oraz pojęć związanych z różnymi typami analiz ekonomicznych, w abstraktach i tytułach⁷. Strategię wyszukiwania przedstawia Tabela 56, Tabela 57, Tabela 58 oraz Tabela 59, a opis selekcji badań Rysunek 43. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 17 abstraktów (10 z bazy Medline i 7 z bazy Cochrane – ograniczono się do kategorii *Technology Assessment*, z powodu braku rekordów w kategorii *Economic Evaluations*). Po przeczytaniu abstraktów do przeglądu pełnych tekstów zakwalifikowano sześć pozycji. Dodatkowo, z powodu małej liczby odnalezionych rekordów, wykonano wyszukiwanie także w wyszukiwarce Google. Odnaleziono jeden abstrakt z konferencji (brak publikacji pełnego tekstu badania), niemniej jednak w niniejszym opracowaniu zdecydowano się uwzględnić odnalezioną w ten sposób informację. Na podstawie przeglądu pełnych tekstów odrzucono cztery publikacje. Odrzucone badania wraz z uzasadnieniem przedstawia Tabela 60. Ostatecznie do przeglądu zakwalifikowano dwie prace oraz wyżej wspomniany abstrakt. Wyniki przeglądu przedstawia Tabela 61.

Tabela 56. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 15.01.2014

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#31	Search (((((((((((((((((((("Models, Economic"[Mesh]) OR Economic Model*[Title/Abstract]) OR economic analysis[Title/Abstract]) OR cost*[Title/Abstract]) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR Cost Effectiveness[Title/Abstract]) OR Cost Benefit[Title/Abstract]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR CEA[Title/Abstract]) OR CUA[Title/Abstract]) OR CBA[Title/Abstract]) OR simulation[Title/Abstract]) OR economic*[Title/Abstract]) OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract]) OR QALY[Title/Abstract]) OR quality adjusted life years[Title/Abstract]) OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]) OR ICER[Title/Abstract]) OR ICUR[Title/Abstract]) OR incremental cost effectiveness ratio[Title/Abstract]) OR incremental cost utility ratio[Title/Abstract])) AND (((((((("Linagliptin" [Supplementary Concept]) OR linagliptin[Title/Abstract]) OR Tradjenta[Title/Abstract]) OR Trajenta[Title/Abstract]) OR BI 1356[Title/Abstract]) OR BI1356[Title/Abstract]) OR BI-1356[Title/Abstract])	9
#30	Search (((((((((((((((((((("Models, Economic"[Mesh]) OR Economic Model*[Title/Abstract]) OR economic analysis[Title/Abstract]) OR cost*[Title/Abstract]) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR Cost Effectiveness[Title/Abstract]) OR Cost Benefit[Title/Abstract]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR CEA[Title/Abstract]) OR CUA[Title/Abstract]) OR CBA[Title/Abstract]) OR simulation[Title/Abstract]) OR economic*[Title/Abstract]) OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract]) OR QALY[Title/Abstract]) OR quality adjusted life years[Title/Abstract]) OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]) OR ICER[Title/Abstract]) OR ICUR[Title/Abstract]) OR incremental cost effectiveness ratio[Title/Abstract]) OR incremental cost utility ratio[Title/Abstract]	608023
#29	Search incremental cost utility ratio[Title/Abstract]	106
#28	Search incremental cost effectiveness ratio[Title/Abstract]	2220
#27	Search ICUR[Title/Abstract]	42
#26	Search ICER[Title/Abstract]	1553

⁷ W przypadku bazy Cochrane, z powodu małej liczby rekordów dla kwerend związanych z substancją czynną, nie ograniczono strategii wyszukiwania o pojęcia związane z ekonomią.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#25	Search "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	6461
#24	Search quality adjusted life years[Title/Abstract]	3383
#23	Search QALY[Title/Abstract]	4040
#22	Search pharmacoeconomic*[Title/Abstract]	2780
#21	Search economic*[Title/Abstract]	151351
#20	Search simulation[Title/Abstract]	101700
#19	Search CBA[Title/Abstract]	8826
#18	Search CUA[Title/Abstract]	832
#17	Search CEA[Title/Abstract]	16574
#16	Search cost utility[Title/Abstract]	2390
#15	Search Cost Benefit[Title/Abstract]	7112
#14	Search Cost Effectiveness[Title/Abstract]	33896
#13	Search "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]	57669
#12	Search cost*[Title/Abstract]	351670
#11	Search economic analysis[Title/Abstract]	2907
#10	Search Economic Model*[Title/Abstract]	1714
#9	Search "Models, Economic"[Mesh]	9654
#8	Search ((((((("Linagliptin" [Supplementary Concept]) OR linagliptin[Title/Abstract]) OR Tradjenta[Title/Abstract]) OR Trajenta[Title/Abstract]) OR BI 1356[Title/Abstract]) OR BI1356[Title/Abstract]) OR BI-1356[Title/Abstract]	211
#7	Search BI-1356[Title/Abstract]	21
#6	Search BI1356[Title/Abstract]	1
#5	Search BI 1356[Title/Abstract]	21
#4	Search Trajenta[Title/Abstract]	4
#3	Search Tradjenta[Title/Abstract]	5
#2	Search linagliptin[Title/Abstract]	188
#1	Search "Linagliptin" [Supplementary Concept]	119

Tabela 57. Aktualizacja strategii wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 30.07.2014

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#31	Search (((((((((((((((((((("Models, Economic"[Mesh]) OR Economic Model*[Title/Abstract]) OR economic analysis[Title/Abstract]) OR cost*[Title/Abstract]) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR Cost Effectiveness[Title/Abstract]) OR Cost Benefit[Title/Abstract]) OR cost utility[Title/Abstract]) OR CEA[Title/Abstract]) OR CUA[Title/Abstract]) OR CBA[Title/Abstract]) OR simulation[Title/Abstract]) OR economic*[Title/Abstract]) OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract]) OR QALY[Title/Abstract]) OR quality adjusted life years[Title/Abstract]) OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]) OR ICER[Title/Abstract]) OR ICUR[Title/Abstract]) OR incremental cost effectiveness ratio[Title/Abstract]) OR incremental cost utility ratio[Title/Abstract])) AND ((((((("Linagliptin" [Supplementary Concept]) OR linagliptin[Title/Abstract]) OR Tradjenta[Title/Abstract]) OR Trajenta[Title/Abstract]) OR BI 1356[Title/Abstract]) OR BI1356[Title/Abstract]) OR BI-1356[Title/Abstract])	10

Tabela 58. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 14.01.2014

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Linagliptin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35
#2	Tradjenta:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#3	Trajenta:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#4	BI 1356:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#5	BI1356:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#6	BI-1356:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	36
w tym:	Technology Assessment	5

Tabela 59. Aktualizacja strategii przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 30.07.2014

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Linagliptin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	64
#2	Tradjenta:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#3	Trajenta:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#4	BI 1356:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#5	BI1356:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#6	BI-1356:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	65
w tym:	Technology Assessment	7

Rysunek 43. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych (diagram QUORUM)

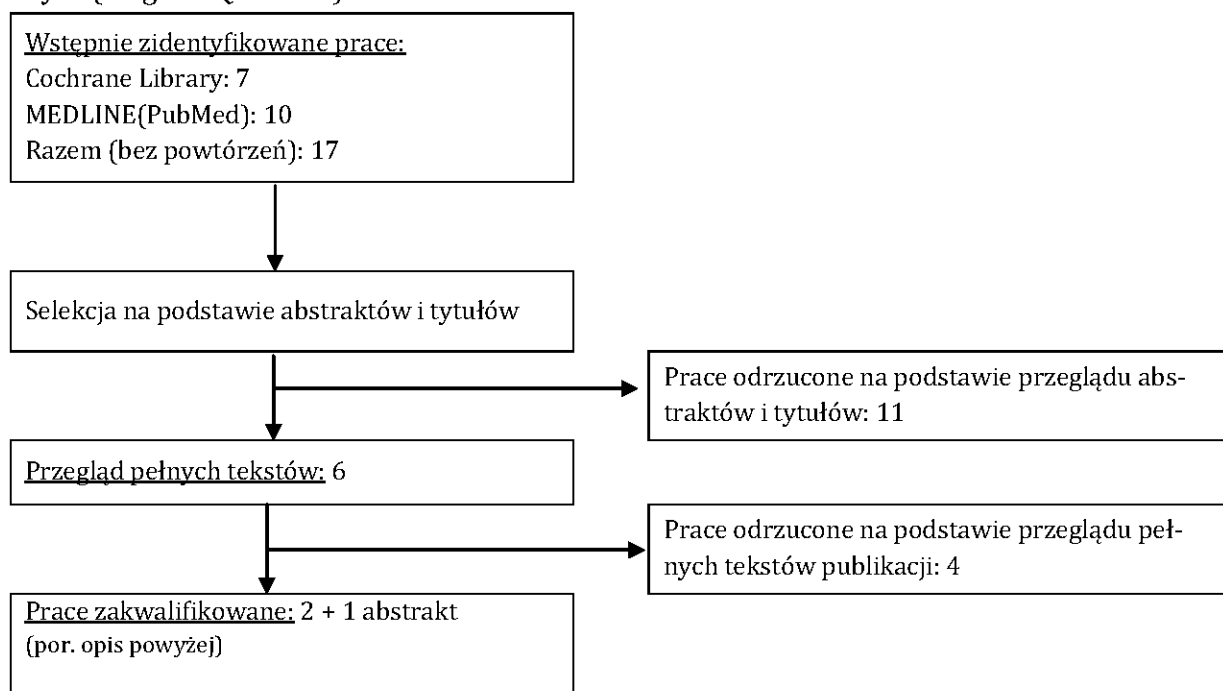


Tabela 60. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem

Autor	Tytuł	Uzasadnienie
IQWIG 2011	Linagliptin - Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V	Brak oszacowania jakiegokolwiek wskaźnika opłacalności kosztowej
IQWIG 2012	Re-assessment of benefit according to § 35a, Para. 5b, Social Code Book V (dossier assessment)	
NHSC 2010	Linagliptin (Ondero) for type 2 diabetes mellitus - monotherapy or add-on therapy	
AWMSG 2012	Linagliptin (Trajenta®)	

Tabela 61. Przegląd analiz ekonomicznych linagliptyny

a) Model 1.

Autor	Tytuł	Rok	Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Typ analizy ekonomicznej	Użyteczności	Dyskontowanie
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [9, 10]	Second-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes — Update Third-Line Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes — Update	2013	Kanada	Chorzy na cukrzycę typu 2 z nieodpowiednio kontrolowaną glikemią przy stosowaniu samej metforminy (I linia) lub metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika (II linia)	metformina + DPP-4 (wybrano jako przedstawiciela grupy linagliptynę) metformina + SU + DPP-4 (wybrano jako przedstawiciela grupy linagliptynę)	II linia leczenia: metformina + SU/ TZD/ GLP-1/ insulina/ akarboza/ glinidy III linia leczenia: metformina + SU + insulina/TZD/GLP-1	analiza użyteczności kosztów (UKPDS Outcomes Model)	Clarke 2002 [11], Sullivan 2005 [54] i Sullivan 2006 [55]	horyzont 40-letni; nie opisano stóp dyskontowania

Koszty		QALY		LYG		ICER	Wniosek
Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator		
II/ III linia leczenia: \$54744/ \$53097	II/III linia leczenia: SU: \$48397 akarboza: \$50603/ GLP-1: \$60254/ \$58341 glinid: \$48938 TZD: \$54744 insulina bazalna: \$56077/ \$52453 insulina dwufazowa: \$60891/\$57117	II/ III linia leczenia: 8,6602/ 8,2650	II/ III linia leczenia: SU: 8,6613 akarboza: 8,6662 GLP-1: 8,6824/ 8,2957 glinid: 8,6520 TZD: 8,6600 insulina bazalna: 8,6594/ 8,2923 insulina dwufazowa: 8,6761/ 8,2875	-	-	vs. monoterapia metforminą: \$130710 vs. metformina+ SU: \$113254	Linagliptyna w skojarzeniu z metforminą jest zdominowana przez terapię metforminy z pochodnymi sulfonylomocznika lub akarbozą; w III linii leczenia jest zdominowana przez terapię w skojarzeniu z insuliną bazalną

b) Model 2.

Autor	Tytuł	Rok	Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Typ analizy ekonomicznej	Użyteczności	Dyskontowanie
All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) [2]	Linagliptin (Trajenta®) 5 mg film-coated tablets	2013	Wielka Brytania	Chorzy na cukrzycę typu 2 z nieodpowiednio kontrolowaną glikemią	linagliptyna	sitagliptyna	analiza minimalizacji kosztów	założono brak różnic w efektywności klinicznej (brak potrzeby wyznaczenia użyteczności)	roczny horyzont czasowy - brak dyskontowania

Koszty		QALY		LYG		ICER	Wniosek
Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator		
£434	£434	-	-	-	-	-	Linagliptyna jest kosztowo efektywna.

c) Model 3.

Autor	Tytuł	Rok	Kraj	Populacja	Interwencja	Komparator	Typ analizy ekonomicznej	Użyteczności	Dyskontowanie
Romero M., Marrugo R., Sanchez O., Lopez S., Alvis N. [47]	Cost-effectiveness analysis of using hypoglycemic agents (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin, glimepiride and glibenclamide) with metformin in diabetes in Colombia (abstrakt Value In Health 16 (2013))	2013	Kolumbia	Chorzy na cukrzycę typu 2 z nieodpowiednio kontrolowaną glikemią	metformina + lingliptyna	metformina + sitagliptyna/wildagliptyna	analiza efektywności kosztów (model Markowa)	efekt zdrowotny mierzone LY (brak potrzeby wyznaczenia użyteczności)	5% dla kosztów i efektów zdrowotnych

Koszty		QALY		LYG		ICER	Wniosek
Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator		
COP\$ 69396763	sitagliptyna: COP\$ 71941693 wildagliptyna: COP\$71713900	-	-	13,71	sitagliptyna: 13,70 wildagliptyna: 13,60	linagliptyna domi- nuje	Linagliptyna jest kosztowo efektywna.

Aneks 3. Przegląd systematyczny użyteczności

W celu wykonania przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych, przeszukano bazy Medline (PubMed) oraz Cochrane, osobno dla użyteczności związanych z hipoglikemią oraz ze zmianą masy ciała.

W strategii wyszukiwania kwerendy skonstruowano w taki sposób, aby jak najszerszej wyszukiwały słów dotyczących problemu zdrowotnego – hipoglikemii albo zmiany masy ciała oraz cukrzycy⁸ a także pojęć związanych z jakością życia mierzoną użytecznością. Strategię wyszukiwania przedstawiono w tabelach: Tabela 62, Tabela 63, Tabela 67 i Tabela 68. Opis selekcji badań przedstawiono na rysunkach: Rysunek 44 i Rysunek 45. Do przeglądu włączano badania, w których:

- podawano wartości użyteczności⁹, a nie tylko wyniki kwestionariuszy oceniających różne aspekty jakości życia,
- publikacje były w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim,
- populację stanowili chorzy na cukrzycę typu 2,
- w badaniach wtórnych (analizach typu koszty-efektywność) przynajmniej jedna z porównywanych grup przyjmowała doustne leki przeciwcukrzycowe,
- w badaniach pierwotnych populacja badana nie była leczona wyłącznie insuliną (preferowanie: była leczona doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi),
- w przypadku hipoglikemii (ubytki) użyteczności wyznaczono w zależności od stopnia nasilenia hipoglikemii (a nie np. częstości jej występowania, pory jej występowania),
- w przypadku zmiany masy ciała ubytki użyteczności były związane z jednostkową zmianą masy ciała.

Hipoglikemia

W wyniku wyszukiwania użyteczności dla hipoglikemii zidentyfikowano 172 abstrakty. Po ich przeczytaniu, zakwalifikowano 37 pozycji do przeglądu pełnych tekstów. Na podstawie przeglądu pełnych tekstów odrzucono 21 publikacji. Odrzucone badania wraz z uzasadnieniem przedstawia Tabela 60. Ostatecznie do przeglądu zakwalifikowano 9 badań pierwotnych i 7 wtórnych. Wyniki przeglądu badań pierwotnych przedstawia Tabela 65, a badań wtórnych Tabela 66.

⁸ W przypadku zmian masy ciała wyszukiwanie ograniczono do cukrzycy typu 2, z kolei w przypadku hipoglikemii wyszukiwania nie zawężono do cukrzycy typu 2, ponieważ przegląd ten posłużył także w innym projekcie, w którym lek był także oceniany w cukrzycy typu 1.

⁹ Dopuszczano także wyniki mierzone skalą VAS od 0 do 100.

Tabela 62. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 15.05.2014

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
#75	Search ((((((((((standard gamble) OR time trade-off) OR hui?) OR SF-36) OR EQ-5D)) AND ((hrqol) OR "quality of life"))) OR utilit*)) AND diabetes) AND (((("Hypoglycemia"[Mesh]) OR hypoglycemia) OR hypoglycaemia)	167
#74	Search ((((((((((standard gamble) OR time trade-off) OR hui?) OR SF-36) OR EQ-5D)) AND ((hrqol) OR "quality of life"))) OR utilit*	132117
#73	Search ((((((((((standard gamble) OR time trade-off) OR hui?) OR SF-36) OR EQ-5D)) AND ((hrqol) OR "quality of life"))	12532
#72	Search (((standard gamble) OR time trade-off) OR hui?) OR SF-36) OR EQ-5D	31251
#71	Search EQ-5D	2988
#70	Search SF-36	13070
#69	Search hui?	12343
#68	Search time trade-off	2805
#67	Search standard gamble	1072
#66	Search (hrqol) OR "quality of life"	189383
#65	Search hrqol	7682
#64	Search "quality of life"	189343
#63	Search utilit*	121049
#62	Search diabetes	471900
#61	Search (("Hypoglycemia"[Mesh]) OR hypoglycemia) OR hypoglycaemia	36195
#60	Search "Hypoglycemia"[Mesh]	21272
#59	Search hypoglycemia	36195
#58	Search hypoglycaemia	36195

Tabela 63. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 30.05.2014

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
#1	hypoglycaemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1022
#2	hypoglycemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2680
#3	MeSH descriptor: [Hypoglycemia] explode all trees	1164
#4	#1 or #2 or #3	3218
#5	diabetes:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25156
#6	utilit*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5681
#7	quality of life:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29084
#8	hrqol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1078
#9	#7 or #8	29104
#10	standard gamble:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	94
#11	time trade-off:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	133
#12	hui?:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	610
#13	SF-36:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2659
#14	EQ-5D:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	621
#15	#10 or #11 or #12 or #13 or #14	3962
#16	#15 and #9	2556
#17	#16 or #6	7971

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
#18	#17 and #4 and #5	25

Rysunek 44. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności (diagram QUOROM)

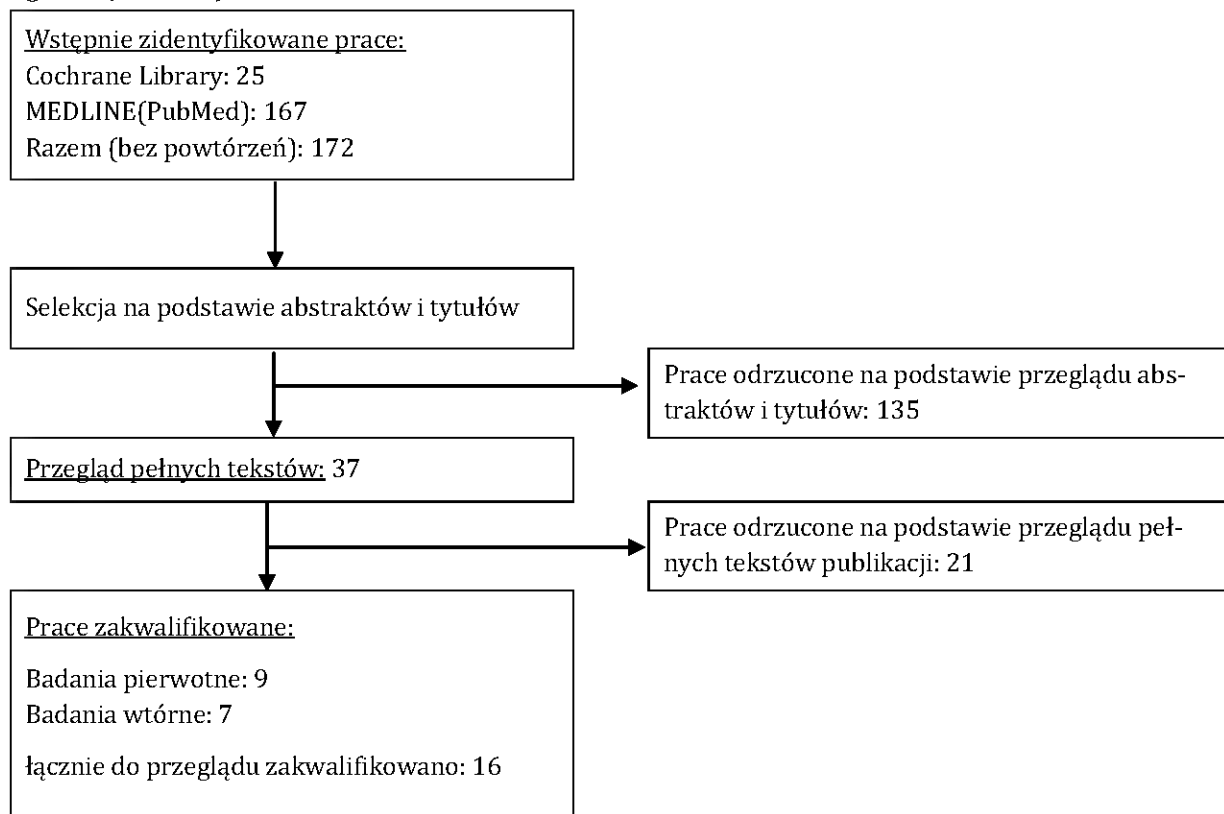


Tabela 64. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem

Badanie	Powód odrzucenia
Badania pierwotne	
Bradley C, de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Eschwège E, Gönder-Frederick L, Simon D. PANORAMA: a European study to evaluate quality of life and treatment satisfaction in patients with type-2 diabetes mellitus--study design. Prim Care Diabetes. 2011 Dec;5(4):231-9. Epub 2011 Jul 14.	Brak wyników badania.
DePablos-Velasco P. et al. Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes: results in Spain of the PANORAMA study. Endocrinol Nutr. 2014;61(1):18--26	Brak wyników jakości życia w formie użyteczności, brak podziału na hipoglikemię ze względu na stopień nasilenia.
Gilet H. et al. Demonstrating the Burden of Hypoglycemia on Patients' Quality of Life in Diabetes Clinical Trials: Measurement Considerations for Hypoglycemia	Brak wyników jakości życia w formie użyteczności, brak podziału na hipoglikemię ze względu na stopień nasilenia.
Opsteen Ch., Ying Qi, Bernard Zinman, Ravi Retnakaran. Effect of short-term intensive insulin therapy on quality of life in type 2 diabetes	Brak wyników jakości życia w formie użyteczności, brak podziału na hipoglikemię ze względu na stopień nasilenia.
Polster M. A comparison of preferences for two GLP-1 products – liraglutide and exenatide – for the treatment of type 2 diabetes	Porównanie użyteczności związanych ze stosowaniem różnych leków (z grupy GLP-1).
Reaney M. et al. Patient-reported outcomes among patients using exenatide twice daily or insulin in clinical practice in six European countries: the CHOICE prospective observational study	Brak użyteczności związanej z hipoglikemią.

Badanie	Powód odrzucenia
Roberts VL. et al. Triple Therapy with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled by Metformin and a Thiazolidinedione: Results of a 30-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. <i>Clinical Therapeutics</i> /Volume 27, Number 10, 2005	Brak wyników jakości życia w formie użyteczności, brak użyteczności związanej z hipoglikemią.
Sparring 2013. Diabetes duration and health-related quality of life in individuals with onset of diabetes in the age group 15-34 years – a Swedish populationbased study using EQ-5D	Brak użyteczności związanej z hipoglikemią.
Williams SA., Lizheng Shi, Susan K. Brenneman, Jonathan C. Johnson, Jessica C. Wegner, Vivian Fonseca. The burden of hypoglycemia on healthcare utilization, costs, and quality of life among type 2 diabetes mellitus patients	Brak wyników jakości życia w formie użyteczności, brak użyteczności związanej z hipoglikemią.
Davies R. et al. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2005 Sep;21(9):1477-83	Brak użyteczności chorych na T2DM bez objawów hipoglikemii (przez co brak możliwości wyznaczenia dekrementu użyteczności); wyniki użyteczności pacjentów z hipoglikemią (z podziałem na ciężką, umiarkowaną/łagodną i nocną) przedstawione na wykresie (brak możliwości dokładnego określenia wartości, co przy tak małych różnicach jest istotne).
Nicolucci A. et al. Clinical and socio-economic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. <i>Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases</i> (2009) 19, 45-53	Brak wyników jakości życia w formie użyteczności, brak użyteczności związanej z hipoglikemią.
Solli O. et al. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. <i>Solli et al. Health and Quality of Life Outcomes</i> 2010, 8:18	Brak wartości użyteczności związanej z hipoglikemią - wyniki przedstawione w formie indeksu hipoglikemicznego, łączącego częstość epizodów ze stopniem nasilenia.
Tabaei B.P. et al. Glycemia and the quality of well-being in patients with diabetes. <i>Quality of Life Research</i> 13: 1153-1161, 2004	Brak wartości użyteczności w zależności od stopnia nasilenia hipoglikemii (w publikacji w zależności od częstości występowania epizodów).
Farmer AJ. Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. <i>Health Technology Assessment</i> 2009; Vol. 13: No. 15	Brak wartości użyteczności związanej z hipoglikemią.
Levy AR. Utility values for symptomatic non-severe hypoglycaemia elicited from persons with and without diabetes in Canada and the United Kingdom. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 2008, 6:73	Brak wartości użyteczności w zależności od stopnia nasilenia hipoglikemii (w publikacji w zależności od częstości występowania nieciężkich epizodów).
Matza LS. et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related. <i>Qual Life Res</i> (2007) 16:1251-1265 attributes	Brak wartości użyteczności w zależności od stopnia nasilenia hipoglikemii (w publikacji w zależności od częstości występowania epizodów).
Matza LS. et al. Validation of two generic patient-reported outcome measures in patients with type 2 diabetes. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 2007, 5:47	Brak wartości użyteczności w zależności od stopnia nasilenia hipoglikemii (w publikacji w podziale na nocną i dzienną hipoglikemię).
Mitchell BD. et al. Hypoglycaemic events in patients with type 2 diabetes in the United Kingdom: associations with patient-reported outcomes and self-reported HbA1c. <i>BMC Endocrine Disorders</i> 2013, 13:59	Brak wartości użyteczności w zależności od stopnia nasilenia hipoglikemii (w publikacji wyniki dla pacjentów z hipoglikemią vs bez hipoglikemii).
Badania wtórne	
Shyangdan D., Cummins E., Royle P., Waugh N. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. <i>Health Technology Assessment</i> 2011; Vol. 15: Suppl. 1.	Brak wartości użyteczności oraz odwołania do użytych wartości dla hipoglikemii.
Simon J., Gray A., Clarke P., Wade A., Neil A., Farmer A. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. <i>BMJ.</i> 2008 May 24;336(7654):1177-80.	Brak wartości użyteczności oraz odwołania do użytych wartości dla hipoglikemii.

Badanie	Powód odrzucenia
Lee WC., Samyshkin Y., Langer J., Palmer JL. Long-term clinical and economic outcomes associated with liraglutide versus sitagliptin therapy when added to metformin in the treatment of type 2 diabetes: a CORE Diabetes Model analysis. Journal of Medical Economics Vol. 15, Supplement 2, 2012, 28-37.	Brak wartości użyteczności oraz odwołania do użytych wartości dla hipoglikemii.

Tabela 65. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach pierwotnych

Badanie	Metoda	Wyniki	Uwagi	Uwzględniono w modelu?
Evans, 2013 [17]	- Metoda TTO, - 5 państw (USA, Kanada, Niemcy, GB, Szwecja), - podział na epizody hipoglikemii ciężkie (severe) i nieciężkie (non-severe); dzienne i nocne, - badanie internetowe, reprezentatywne próby z 5 krajów; ostatecznie 8 286 uczestników (w tym 1 603 z T2DM).	- Ubytek użyteczności w przeliczeniu na wystąpienie epizodu w ciągu roku - użyteczność bazowa: 0,844, - dekrementy użyteczności w populacji T2DM: epizod nieciężki dzienny: 0,005, epizod nieciężki nocny: 0,007, epizod ciężki dzienny: 0,060, epizod ciężki nocny: 0,078.	- Brak informacji o sposobie leczenia T2DM, - spadek użyteczności związany z wystąpieniem epizodu hipoglikemii, - badanie internetowe wiąże się z pewnymi ograniczeniami; - złotym standardem jest dokumentacja hipoglikemii poprzez badanie glukozy we krwi - tu: w oparciu o objawy raportowane przez chorych w określonym horyzoncie czasowym.	Nie, ponieważ w większości badań klinicznych nie podano średniej liczby epizodów na pacjenta, a tylko odsetki pacjentów doświadczających hipoglikemii (ciężką i nieciężką).
Marrett, 2011 [36]	-Rozszerzenie badania Marrett, 2009.	- Ubytek użyteczności związanej z występowaniem epizodów hipoglikemii w przeciągu ostatnich 6 miesięcy - użyteczność bazowa: 0,86, - skorygowane ubytki użyteczności związane z występowaniem hipoglikemii w zależności od stopnia ciężkości epizodów: łagodna hipoglikemia: -0,01, umiarkowana hipoglikemia: -0,06, ciężka hipoglikemia: -0,13, bardzo ciężka hipoglikemia: - 0,21.	- patrz: Marrett, 2009.	Tak, duża populacja, wiarygodne badanie, wyniki skorygowane.
Alvarez-Guisasola, 2010 [2]	- Metoda EQ-5D VAS, - pacjenci z T2DM leczeni SU lub tiazolidinonem w skojarzeniu z met (lub samą met) w ostatnich latach, - ostatecznie włączono 1 709 pacjentów, - 7 europejskich państw (w tym z Polski 240 pacjentów), - podział epizodów hipoglikemii na łagodne (mild), umiarkowane (moderate) i ciężkie (severe).	- Wyniki punktowe EuroQol VAS związane z wystąpieniem epizodów hipoglikemii w przeciągu ostatnich 12 miesięcy. - Liczba punktów w grupie wszystkich pacjentów (w nawiasie: populacji Polaków) bez objawów hipoglikemii: 73,47 (79,14), z łagodnymi objawami hipoglikemii: 70,93 (72,94), z umiarkowanymi objawami: 65,80 (65,73), z ciężkimi objawami: 54,30 (80,0).	-Złotym standardem jest dokumentacja hipoglikemii poprzez badanie glukozy we krwi - tu: w oparciu o objawy raportowane przez chorych w określonym horyzoncie czasowym, - określanie użyteczności na skali VAS nie jest dobrą metodą.	Tak, ale w SA, gdyż jest to badanie europejskie, w tym w populacji polskiej. Badanie zawiera jedynie wyniki VAS (skala 0-100), którą przekształcono na użyteczność (skala 0-1).

Badanie	Metoda	Wyniki	Uwagi	Uwzględniono w modelu?
Vexiau, 2008 [58]	<ul style="list-style-type: none"> - Kwestionariusz EuroQol-5D oraz HFS, - włączono 400 pacjentów z cukrzycą typu 2 (34% doświadczyło hipoglikemii w ciągu ostatnich 6 m-cy), leczonych met w skojarzeniu z SU w przeciągu ostatnich 6 miesięcy, - badanie wieloośrodkowe we Francji, - podział epizodów hipoglikemii na łagodne (mild), umiarkowane (moderate), ciężkie (severe) oraz bardzo ciężkie (very severe). 	<ul style="list-style-type: none"> - Użyteczność bazowa chorych na T2DM bez objawów hipoglikemii (średni wyniki EQ-5D): 0,801, - średni wynik EQ-5D u chorych z objawami hipoglikemii w przeciągu ostatnich 6 miesięcy łagodnej: 0,733, umiarkowanej: 0,698, ciężkiej i bardzo ciężkiej: 0,544. 	<ul style="list-style-type: none"> -Złotym standardem jest dokumentacja hipoglikemii poprzez badanie glukozy we krwi - tu: w oparciu o objawy raportowane przez chorych w określonym horyzoncie czasowym. 	Tak, badanie dla populacji europejskiej.
Currie, 2006 [12]	<ul style="list-style-type: none"> - Użyteczność mierzona bezpośrednio metodą EQ-5D, - wyniki dwóch badań na populacji chorych na cukrzycę (typu 1 i 2) w mieście Cardiff w GB, - badanie internetowe, - 768 chorych na T2DM włączonych do badania (włączono chorych z dwóch badań), - w badaniu 1. pacjenci sami deklarowali typ cukrzycy oraz epizody hipoglikemii, - w badaniu 2. brali udział pacjenci, u których typ cukrzycy był określony w czasie wcześniejszego pobytu w szpitalu, - raportowano epizody cukrzycy w czasie poprzednich 3 miesięcy, w podziale na hipoglikemię objawową, czyli łagodną (mild) i umiarkowaną (moderate) oraz hipoglikemię ciężką (severe), - w badaniu 2. raportowano wyłącznie hipoglikemię nocną. 	<ul style="list-style-type: none"> - U chorych na T2DM bez epizodów hipoglikemii użyteczność podstawowa wyniosła: 0,711, - użyteczność chorych na T2DM z epizodami hipoglikemii łagodnej: 0,656, umiarkowanej: 0,49, ciężkiej: 0,467. 	<ul style="list-style-type: none"> - Badanie internetowe wiąże się z pewnymi ograniczeniami, - złotym standardem jest dokumentacja hipoglikemii poprzez badanie glukozy we krwi - tu: w oparciu o objawy raportowane przez chorych w określonym horyzoncie czasowym. 	Tak, badanie w populacji brytyjskiej.

Badanie	Metoda	Wyniki	Uwagi	Uwzględniono w modelu?
Harris, 2013 [28]	- Wyniki badania Evans, 2013 w populacji kanadyjskiej.	- Ubytek użyteczności/wystąpienie epizodu w ciągu roku - użyteczność bazowa: 0,8631, - ubytek użyteczności w populacji T2DM: Epizod nieciężki dzienny: 0,0028, Epizod nieciężki nocny: 0,0076, Epizod ciężki dzienny: 0,0726, Epizod ciężki nocny: 0,0826.	- patrz: Evans, 2013.	Nie, patrz: Evans, 2013.
Marrett, 2009 [37]	- Kwestionariusz EuroQol-5D oraz HFS, - badanie internetowe na uczestnikach wcześniejszego badania (reprezentatywna próba populacji amerykańskiej - 63 012 osób, w tym 6 349 z cukrzycą typu 2), - włączani tylko chorzy z T2DM, leczeni przynajmniej jednym OAD (i wyłączenie OAD) w przeciągu ostatnich 6 miesięcy, - ostatecznie 1 984 osoby włączone, - podział epizodów hipoglikemii na łagodne (mild), umiarkowane (moderate), ciężkie (severe) oraz bardzo ciężkie (very severe), - wyniki z EQ-D5 przekształcane na użyteczności przy pomocy wag dla populacji USA.	- Ubytki użyteczności związane z występowaniem epizodów hipoglikemii w przeciągu ostatnich 6 miesięcy - użyteczność bazowa: 0,86, - ubytki użyteczności związane z występowaniem hipoglikemii w zależności od stopnia ciężkości epizodów: łagodna hipoglikemia: -0,03, umiarkowana hipoglikemia: -0,09, ciężka/bardzo ciężka hipoglikemia: -0,19.	- Badanie internetowe wiąże się z pewnymi ograniczeniami, - złotym standardem jest dokumentacja hipoglikemii poprzez badanie glukozy we krwi - tu: w oparciu o objawy raportowane przez chorych w określonym horyzoncie czasowym.	Nie, uwzględniono wynik z badania Marrett, 2011 - wyniki skorygowane.

Badanie	Metoda	Wyniki	Uwagi	Uwzględniono w modelu?
Petterson, 2011 [45]	<ul style="list-style-type: none"> - Szwedzkie, wielośrodkowe badanie pacjentów z cukrzycą typu 2 (rekrutowanych przez lekarzy), - kwestionariusze EuroQol-5 i HFS, - chorzy leczeni terapią dwulekową metformina+ pochodną sulfonilomocznika od przynajmniej 6 miesięcy, - podział epizodów hipoglikemii na łagodne, umiarkowane, ciężkie oraz bardzo ciężkie, - użyteczność wyznaczona przy pomocy kwestionariusza EuroQol-5 oraz VAS, - chorzy raportowali epizody hipoglikemii w ciągu ostatnich 6 m-cy, - badanie objęło 430 chorych, z czego 34% doświadczyło hipoglikemii w ciągu ostatnich 6 m-cy. 	<ul style="list-style-type: none"> - U chorych na T2DM bez epizodów hipoglikemii użyteczność podstawowa wyniosła (wyznaczona metodą VAS): 0,76, - użyteczność chorych na T2DM z epizodami hipoglikemii łagodnej: 0,73, umiarkowanej: 0,71, ciężkiej: 0,68, bardzo ciężkiej: 0,66. 	<ul style="list-style-type: none"> - W badaniu wystąpiło bardzo mało przypadków ciężkiej i bardzo ciężkiej hipoglikemii, co może być spowodowane faktem, że osoby z taką dolegliwością zmieniały terapię na inne leki, - złotym standardem jest dokumentacja hipoglikemii poprzez badanie glukozy we krwi - tu: w oparciu o objawy raportowane przez chorych w określonym horyzoncie czasowym. 	Tak, ale w SA (metoda VAS).
Sheu, 2012 [53]	<ul style="list-style-type: none"> - Kwestionariusz EuroQol-5 i HFS, - badani pacjenci z T2DM z regionu Azji i Pacyfiku leczeni doustnymi lekami przeciw-cukrzycowymi co najmniej przez ostatnie 6 m-cy, - badanie objęło 2257 chorych, - podział epizodów hipoglikemii na łagodne, umiarkowane, ciężkie oraz bardzo ciężkie, - wyniki były przekształcane na użyteczności przy pomocy wag dla populacji GB, - chorzy raportowali epizody hipoglikemii w ciągu ostatnich 6 m-cy. 	<ul style="list-style-type: none"> - U chorych na T2DM bez epizodów hipoglikemii użyteczność podstawowa wyniosła: 0,90, - użyteczność chorych na T2DM z epizodami hipoglikemii łagodnej: 0,89, umiarkowanej: 0,85, ciężkiej: 0,87, bardzo ciężkiej: 0,87. 	<ul style="list-style-type: none"> - Złotym standardem jest dokumentacja hipoglikemii poprzez badanie glukozy we krwi - tu: w oparciu o objawy raportowane przez chorych w określonym horyzoncie czasowym. 	Nie, ponieważ badanie przeprowadzono w populacji azjatyckiej (duże różnice kulturowe w porównaniu z polską populacją i możliwość innego interpretowania opisów poszczególnych stanów zdrowia).

Tabela 66. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach wtórnych

Badanie	Wnioski
Goodall, 2009 [25]	<p>Odwołanie do prac:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clarke P, Gray A, Holman R: Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> 2002, 22:340-349. - Mathers C, Vos T, Stevenson C: The burden of disease and injury in Australia. 1999 [http://www.aihw.gov.au/publications/phe/bdia/bdia.pdf]. Australian Institute of Health and Welfare cat. no. PHE 17. Canberra: AIHW - Tengs TO, Wallace A: One thousand health-related quality-of life estimates. <i>Med Care</i> 2000, 38:583-637. - National Institute for Clinical Excellence: Technology appraisal guidance - No. 53. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes - insulin glargine. London 2002.
Grzeszczak, 2012 [27]	- Wartość ubytku użyteczności dla ciężkiej hipoglikemii (w przeliczeniu na epizod) przyjęto z publikacji Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P: Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. <i>Curr Med Res Opin</i> 2006;22:1523-1534.
McEwan, 2010a [39]	<p>Odwołanie do prac:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. <i>Curr Med Res Opin</i> 2006; 22: 1523-1534. - UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). <i>Lancet</i> 1998; 352: 854-865.
McEwan, 2010b [38]	Odwołanie do pracy Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. <i>Curr Med Res Opin</i> 2006; 22: 1523-1534.
Schwarz, 2008 [51]	Ubytek użyteczności związany z hipoglikemią przyjęto jako 0,07 na podstawie publikacji Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jonsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. <i>Eur J Health Econ</i> 2005; 6: 197-202.
Waugh, 2010 [59]	<p>Odwołanie do prac:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. <i>Curr Med Res Opin</i> 2006; 22: 1523-1534 (ciężka hipoglikemia) - Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin</i> 2005;21:1477-83 (nocna hipoglikemia) - Levy AR, Christensen T, Bavinton H, Tabberer M, Johnson JA. Estimating health-related quality of life from hypoglycemia elicited from non-diabetic and diabetic respondents in Canada. <i>Diabetes</i> 2007;56:A313 (nocna hipoglikemia).
Fidler, 2011 [19]	Odwołanie do 9 publikacji badających wpływ hipoglikemii na użyteczność życia - wszystkie (z wyjątkiem Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, et al. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. <i>Eur J Health Econ</i> 2005;6:197-202; które po przeczytaniu zostało także odrzucone - raportowano użyteczności bez podziału na stopień nasilenia hipoglikemii) zostały odszukane w ramach przeglądu badań pierwotnych i zostały włączone albo odrzucone.

Masa ciała

W wyniku wyszukiwania użyteczności związanych ze zmianami masy ciała zidentyfikowano 227 abstraktów. Po ich przeczytaniu, do przeglądu pełnych tekstów zakwalifiko-

wano 26 pozycji. Na podstawie przeglądu pełnych teksów odrzucono 15 publikacji. Odrzucone badania wraz z uzasadnieniem przedstawia Tabela 69. Na podstawie przeglądu badań wtórnych odnaleziono dodatkowo dwa badania pierwotne spełniające kryteria włączenia. W efekcie do przeglądu zakwalifikowano 6 badań pierwotnych i 7 wtórnych. Wyniki przeglądu badań pierwotnych przedstawia Tabela 70, a badań wtórnych Tabela 71.

Tabela 67. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 30.05.2014

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
#40	Search ((((((weight) OR BMI) OR body mass index)) AND (reduction OR increase OR decrease OR gain OR loss OR lost))) AND (((((((standard gamble) OR time trade-off) OR hui?) OR SF-36) OR EQ-5D)) AND ((hrqol) OR "quality of life")) OR utilit*)) AND (((((((((((Diabetes mellitus type 2) OR "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) OR Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus) OR Diabetes Mellitus Type II) OR Diabetes Mellitus Non-insulin Dependent) OR Diabetes Mellitus Non Insulin Dependent) OR Diabetes Mellitus Non-Insulin-Dependent) OR NIDDM) OR DM Type 2) OR DM Type II) OR Adult-Onset Diabetes Mellitus) OR Adult Onset Diabetes Mellitus) OR Diabetes Mellitus Ketosis-Resistant) OR Diabetes Mellitus Ketosis Resistant)	146
#39	Search (((weight) OR BMI) OR body mass index) AND (reduction OR increase OR decrease OR gain OR loss OR lost)	367384
#38	Search reduction OR increase OR decrease OR gain OR loss OR lost	3210561
#23	Search ((weight) OR BMI) OR body mass index	1181531
#22	Search body mass index	140851
#21	Search BMI	76169
#20	Search weight	1100883
#19	Search (((((((standard gamble) OR time trade-off) OR hui?) OR SF-36) OR EQ-5D)) AND ((hrqol) OR "quality of life")) OR utilit*	132660
#18	Search (((((((standard gamble) OR time trade-off) OR hui?) OR SF-36) OR EQ-5D)) AND ((hrqol) OR "quality of life")	12595
#17	Search (((standard gamble) OR time trade-off) OR hui?) OR SF-36) OR EQ-5D	31386
#16	Search EQ-5D	3011
#15	Search SF-36	13119
#14	Search hui?	12395
#13	Search time trade-off	2819
#12	Search standard gamble	1074
#10	Search (hrqol) OR "quality of life"	190220
#9	Search hrqol	7737
#8	Search "quality of life"	190178
#7	Search utilit*	121543
#6	Search (((((((((((((((Diabetes mellitus type 2) OR "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) OR Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus) OR Diabetes Mellitus Type II) OR Diabetes Mellitus Noninsulin Dependent) OR Diabetes Mellitus Non Insulin Dependent) OR Diabetes Mellitus Non-Insulin-Dependent) OR NIDDM) OR DM Type 2) OR DM Type II) OR Adult-Onset Diabetes Mellitus) OR Adult Onset Diabetes Mellitus) OR Diabetes Mellitus Ketosis-Resistant) OR Diabetes Mellitus Ketosis Resistant)	114002

Tabela 68. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 06.06.2014

L.p.	Zapytanie	Liczba rekordów
#1	Diabetes mellitus type 2:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12984
#2	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	8844
#3	Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	123
#4	Diabetes Mellitus Type II:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1503
#5	Diabetes Mellitus Noninsulin Dependent:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	129
#6	Diabetes Mellitus Non Insulin Dependent:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3115
#7	Diabetes Mellitus Non-Insulin-Dependent:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2952
#8	NIDDM:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	958
#9	DM Type 2:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	576
#10	DM Type II:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	83
#11	Adult-Onset Diabetes Mellitus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	37
#12	Adult Onset Diabetes Mellitus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	526
#13	Diabetes Mellitus Ketosis-Resistant:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#14	Diabetes Mellitus Ketosis Resistant:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#15	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	14224
#16	utilit*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5705
#17	"quality of life":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29234
#18	hrqol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1086
#19	#17 or #18	29254
#20	standard gamble:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	94
#21	time trade-off:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	134
#22	hui?:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	606
#23	SF-36:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2667
#24	EQ-5D:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	625
#25	#20 or #21 or #22 or #23 or #24	3971
#26	#25 and #19	2564
#27	#26 or #16	8003
#28	weight:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	47186
#29	BMI:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6822
#30	body mass index:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13183
#31	#28 or #29 or #30	56188
#32	reduction:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	79172
#33	increase:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	178414
#34	decrease:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	108566
#35	gain:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	14360
#36	loss:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	30740
#37	lost:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6781
#38	#32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37	291888
#39	#38 and #31	37187
#40	#15 and #27 and #38	103

Rysunek 45. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności (diagram QUOROM)

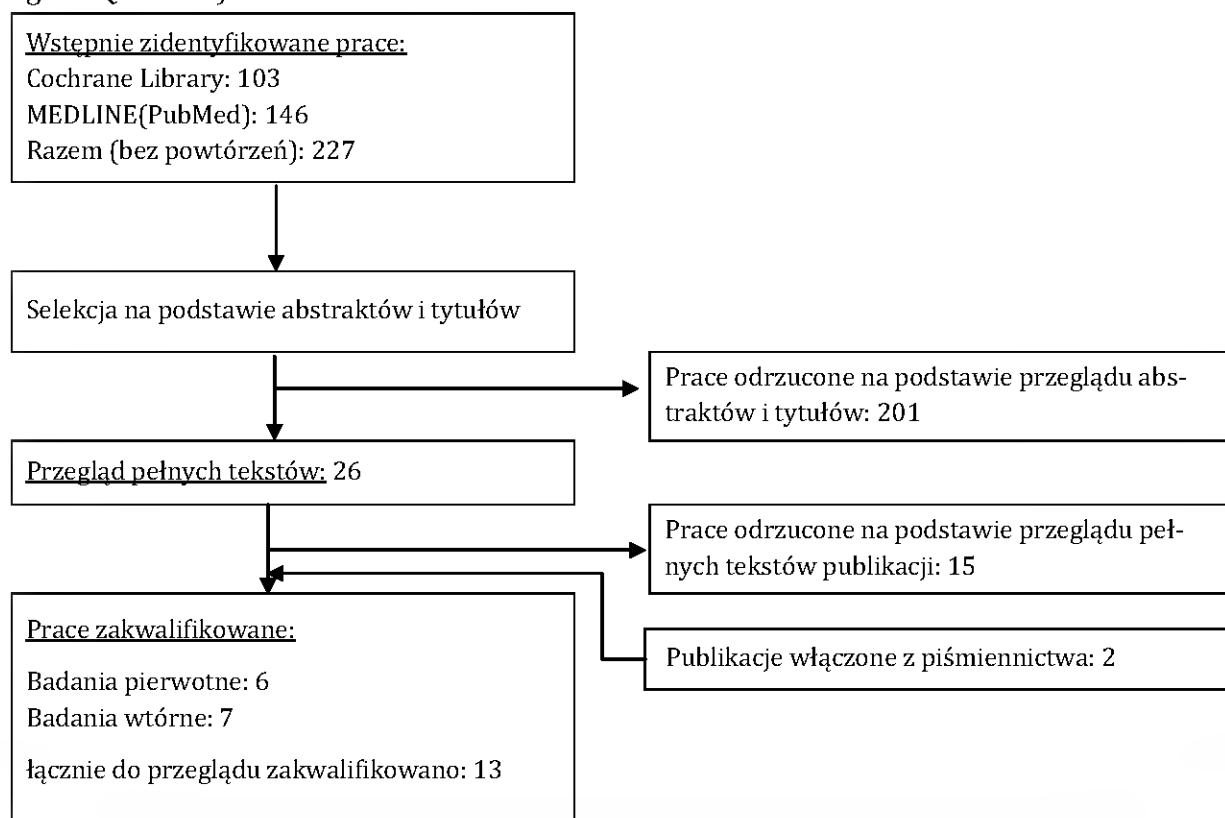


Tabela 69. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem

Badanie	Przyczyny odrzucenia
Badania pierwotne	
Bennett WL, Ouyang P, Wu AW, Barone BB, Stewart KJ. Fatness and fitness: how do they influence health-related quality of life in type 2 diabetes mellitus? <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2008 Dec 4;6:110	Brak oszacowań użyteczności; brak oszacowania zmiany użyteczności w wyniku zwiększenia/zmniejszenia masy ciała.
Fischer JS, McLaughlin T, Loza L, Beauchamp R, Schwartz S, Kipnes M. The impact of insulin glargine on clinical and humanistic outcomes in patients uncontrolled on other insulin and oral agents: an office-based naturalistic study. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2004 Nov;20(11):1703-10	Brak oszacowań użyteczności; brak oszacowania zmiany użyteczności w wyniku zwiększenia/zmniejszenia masy ciała.
Florez H, Pan Q, Ackermann RT, Marrero DG, Barrett-Connor E, Delahanty L. Impact of lifestyle intervention and metformin on health-related quality of life: the diabetes prevention program randomized trial. <i>J Gen Intern Med</i> . 2012 Dec;27(12):1594-601.	Brak oszacowań użyteczności; brak oszacowania zmiany użyteczności w wyniku zwiększenia/zmniejszenia masy ciała.
Halimi S, Le Berre MA, Grangé V. Efficacy and safety of acarbose add-on therapy in the treatment of overweight patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a double-blind, placebo-controlled study. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 2000 Sep;50(1):49-56.	Brak oszacowań użyteczności; brak oszacowania zmiany użyteczności w wyniku zwiększenia/zmniejszenia masy ciała.
Ohsawa I, Ishida T, Oshida Y, Yamanouchi K, Sato Y. Subjective health values of individuals with diabetes in Japan: comparison of utility values with the SF-36 scores. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 2003 Oct;62(1):9-16.	Brak oszacowań użyteczności; brak oszacowania zmiany użyteczności w wyniku zwiększenia/zmniejszenia masy ciała.
Samsa GP, Kolotkin RL, Williams GR, Nguyen MH, Mendel CM. Effect of moderate weight loss on health-related quality of life: an analysis of combined data from 4 randomized trials of sibutramine vs placebo. <i>Am J Manag Care</i> . 2001 Sep;7(9):875-83.	Brak oszacowań użyteczności; brak oszacowania zmiany użyteczności w wyniku zwiększenia/zmniejszenia masy ciała.

Badanie	Przyczyny odrzucenia
Snel M, Sleddering MA, Vd Peijl ID, Romijn JA, Pijl H, Meinders AE, Jazet IM. Quality of life in type 2 diabetes mellitus after a very low calorie diet and exercise. <i>Eur J Intern Med.</i> 2012 Mar;23(2):143-9.	Brak oszacowań użyteczności; brak oszacowania zmiany użyteczności w wyniku zwiększenia/zmniejszenia masy ciała.
Testa MA, Simonson DC, Turner RR. Valuing quality of life and improvements in glycemic control in people with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care.</i> 1998 Dec;21 Suppl 3:C44-52.	Brak oszacowań użyteczności; brak oszacowania zmiany użyteczności w wyniku zwiększenia/zmniejszenia masy ciała.
Fenwick EK, Xie J, Ratcliffe J, Pesudovs K, Finger RP, Wong TY, Lamoureux EL. The impact of diabetic retinopathy and diabetic macular edema on health-related quality of life in type 1 and type 2 diabetes. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci.</i> 2012 Feb 13;53(2):677-84.	Brak oszacowań użyteczności osobno dla pacjentów z cukrzycą typu 2.
Zhang Q, Zhang N, Hu HL, He Y, Chen MW, Wang XY, Yang MG, Li J. Effect of intensive blood glucose control on quality of life in elderly patients with type 2 diabetes in Anhui Province. <i>Chin Med J (Engl).</i> 2011 Jun;124(11):1616-22.	Brak oszacowań użyteczności.
Brancatisano A, Wahloos S, Brancatisano R. Improvement in comorbid illness after placement of the Swedish Adjustable Gastric Band. <i>Surg Obes Relat Dis.</i> 2008 May-Jun;4(3 Suppl):S39-46.	Brak oszacowań użyteczności.
Badania wtórne	
Shyangdan D, Cummins E, Royle P, Waugh N. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. <i>Health Technol Assess.</i> 2011 May;15 Suppl 1:77-86.	Brak podanych źródeł wartości użyteczności.
Picot J, Jones J, Colquitt JL, Loveman E, Clegg AJ. Weight loss surgery for mild to moderate obesity: a systematic review and economic evaluation. <i>Obes Surg.</i> 2012 Sep;22(9):1496-506.	Przyjęto wartość dekrementu użyteczności z powodu jednostkowego wzrostu BMI na podstawie publikacji Hakim Z, Wolf A, Garrison LP. Estimating the effect of changes in body mass index on health state preferences. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2008;20(6):393-404., w której populacją docelową nie były osoby z cukrzycą typu 2.
Ackroyd R, Mouiel J, Chevallier JM, Daoud F. Cost-effectiveness and budget impact of obesity surgery in patients with type-2 diabetes in three European countries. <i>Obes Surg.</i> 2006 Nov;16(11):1488-503.	Przyjęto wartości dekrementu użyteczności związanego z jednostkowym wzrostem BMI na podstawie badań pierwotnych w populacji innej niż chorych na cukrzycę typu 2.
Anselmino M, Bammer T, Fernández Cebrián JM, Daoud F, Romagnoli G, Torres A. Cost-effectiveness and budget impact of obesity surgery in patients with type 2 diabetes in three European countries(II). <i>Obes Surg.</i> 2009 Nov;19(11):1542-9.	Brak podanych źródeł wartości użyteczności.

Tabela 70. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach pierwotnych

Badanie	Metodyka	Wyniki	Uwagi
Lane, 2014 [32]	- Metoda TTO, - badanie przeprowadzone w populacji kanadyjskiej, - badanie na 96 chorych z T2DM (przynajmniej od 2 lat), leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.	- Wzrost użyteczności o 0,0171 przy spadku BMI o 1, - ubytek użyteczności -0,0472 przy wzroście BMI o 1.	W badaniu odnotowano także wzrost użyteczności w wyniku spadku masy ciała.
Hunger, 2012 [29]	- Część badania KORA przeprowadzonego w Niemczech, - kwestionariusz EQ-5D (wyniki przekształcone na wartości użyteczności w oparciu o niemieckie badanie TTO), - badanie na 1 033 chorych z T2DM.	- Przedstawiono wykres ukazujący nieliniową zależność wartości użyteczności od BMI, - użyteczność wraz ze wzrostem o 1 BMI wśród chorych na T2DM o BMI w przedziale od 26 do 40 spada o 0,09.	Brak pomiaru zmiany użyteczności w wyniku spadku masy ciała.
Marrett, 2009 [37]	- Kwestionariusz EuroQol-5D oraz HFS, - badanie internetowe na uczestnikach wcześniejszego badania (reprezentatywna próba populacji amerykańskiej - 63 012 osób, w tym 6 349 z cukrzycą typu 2), - włączanie tylko chorych z T2DM leczenie przynajmniej jednym OAD (i wyłączenie OAD) w przeciągu ostatnich 6 miesięcy, - ostatecznie 1 984 osoby włączone, - użyteczności uzyskane w wyniku przekształcenia wagami dla populacji USA.	- Na podstawie modelu regresji można stwierdzić, że wraz ze wzrostem masy ciała o 1 BMI użyteczność maleje o 0,005.	Brak pomiaru zmiany użyteczności w wyniku spadku masy ciała.
Grandy, 2012 [26]	- 5-letnie badanie SHIELD wśród chorych z T2DM oraz bez cukrzycy, - badanie internetowe, - kwestionariusz EQ-5D (wartości użyteczności w wyniku przekształcenia wagami dla amerykańskiej populacji) oraz VAS.	- W przypadku użyteczności mierzonej EQ-5D nie wykazano spadku użyteczności w związku ze wzrostem masy ciała o 1 BMI (w obliczeniach przyjęto 0), - w przypadku użyteczności mierzonej VAS wykazano spadek użyteczności w związku ze wzrostem masy ciała o 1 BMI o 0,087.	Brak pomiaru zmiany użyteczności w wyniku spadku masy ciała.
Lee, 2005 [33]	- Badanie brytyjskie, - użyteczność mierzona bezpośrednio metodą EQ-5D, - ankiety wypełniane przez pacjentów, - 3 044 pacjentów z cukrzycą.	- Na podstawie modelu regresji można stwierdzić, że wraz ze wzrostem masy ciała o 1 BMI użyteczność maleje o 0,01.	Brak pomiaru zmiany użyteczności w wyniku spadku masy ciała.
Bagust, 2005 [4]	- Metoda TTO oraz VAS, - 4 641 pacjentów z T2DM z 5 krajów europejskich.	- Na podstawie modelu regresji (TTO) można stwierdzić, że wraz ze wzrostem masy ciała o 1 BMI użyteczność maleje o 0,0061.	Brak pomiaru zmiany użyteczności w wyniku spadku masy ciała.

Tabela 71. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach wtórnych

Badanie	Wnioski
Dennet, 2008 [13]	<p>- Przegląd systematyczny wpływu zmiany masy ciała na użyteczność w T2DM, - Wymieniono wartości użyteczności z 12 badań, przy czym tylko w przypadku 5 badań były to użyteczności wśród populacji (subpopulacji) chorych na T2DM, w tym w 2 badaniach wyznaczono ubytek użyteczności w związku ze spadkiem BMI o jednostkę. Odnalezione badania to: Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. Health Econ. 2005 Mar;14(3):217-30. Lee AJ, Morgan CL, Morrissey M, Wittrup-Jensen KU, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Evaluation of the association between the EQ-5D (health-related utility) and body mass index (obesity) in hospital-treated people with Type 1 diabetes, Type 2 diabetes and with no diagnosed diabetes. Diabet Med. 2005 Nov;22(11):1482-6. - W badaniu Bagust 2005 wzrost masy ciała powoduje spadke użyteczności o 0,0061, zaś w badaniu Lee 2005 o 0,01.</p>
Grzeszczak, 2010 [27]	<p>Wartość dekrementy użyteczności w wyniku wzrostu masy ciała o 1 BMI przyjęto z innej wtórnej publikacji: - Caro JJ, Stillman IP, Danel A, Getsios D, McEwan P: Cost effectiveness of rimonabant use in patients at increased cardiometabolic risk: estimates from a Markov model. J Med Econ 2007;10:239–254. - O'Meara S, Riemsma R, Shirran L, Mather L, ter RietG. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of sibutramine in the management of obesity: a technology assessment. Health Technol Assess 2002;6:1-97. Ponadto powołano się na przegląd systematyczny Dennet, 2008</p>
Gillet, 2010 [23]	<p>W modelu wykorzystano wartości dekrementu użyteczności podane w innych modelach: - Warren E, Brennan A, Akehurst R. Cost-effectiveness of sibutramine in the treatment of obesity. Med Decis Making 2004;24:9-19. - O'Meara S, Riemsma R, Shirran L, Mather L, ter RietG. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of sibutramine in the management of obesity: a technology assessment. Health Technol. Assess 2002;6:1-97. Ponadto odwołano się do publikacji Dennet, 2008.</p>
Lee WC, 2010 [34]	<p>Wartość dekrementy użyteczności w wyniku wzrostu masy ciała o 1 BMI przyjęto z publikacji Bagust, 2005.</p>
Branle, 2009 [8]	<p>Wartość dekrementy użyteczności w wyniku wzrostu masy ciała o 1 BMI przyjęto z publikacji Bagust, 2005.</p>
McEwan, 2010a [39]	<p>Wartość dekrementy użyteczności w wyniku wzrostu masy ciała o 1 BMI przyjęto z innej wtórnej publikacji: Caro JJ, Stillman IP, Danel A, Getsios D, McEwan P: Cost effectiveness of rimonabant use in patients at increased cardiometabolic risk: estimates from a Markov model. J Med Econ 2007;10:239–254.</p>
McEwan, 2010b [38]	<p>Wartość dekrementy użyteczności w wyniku wzrostu masy ciała o 1 BMI przyjęto z innej wtórnej publikacji: Caro JJ, Stillman IP, Danel A, Getsios D, McEwan P: Cost effectiveness of rimonabant use in patients at increased cardiometabolic risk: estimates from a Markov model. J Med Econ 2007;10:239–254.</p>

Aneks 4. Zgodność z wymaganiami minimalnymi

Tabela 72. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

§ 5	Analiza ekonomiczna	TAK/NIE	Komentarz
ust. 1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
pkt 1	analizę podstawową,	TAK	
pkt 2	analizę wrażliwości,	TAK	
pkt 3	przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	
ust. 2	Czy analiza podstawowa zawiera:		
pkt 1	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	TAK	
lit. a	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	TAK	
lit. b	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	TAK	
pkt 2	oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	TAK	
pkt 3	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w pkt 2,	N/a	Przedstawiono koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.
pkt 4	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	TAK	
pkt 5	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	TAK	Tabela 2, Tabela 3, Tabela 4, Tabela 5
pkt 6	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	TAK	Rozdział 2
pkt 7	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	TAK	
ust. 3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	N/a	
ust. 4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w pkt. 11. jest równa zero?	N/a	
ust. 5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit a, pkt 2-4 oraz ust. 6, zawierają następujące warianty:		
pkt 1	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	■	
pkt 2	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	■	

§ 5	Analiza ekonomiczna	TAK/NIE	Komentarz
ust. 6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
pkt 1	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	N/a	
pkt 2	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	N/a	
pkt 3	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?	N/a	
ust. 7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	
ust. 8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	
ust. 9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
pkt 1	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	TAK	
pkt 2	uzasadnienie zakresów zmienności,	TAK	
pkt 3	oszacowania przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	
ust. 10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
pkt 1	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	TAK	
pkt 2	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	TAK	
ust. 11	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	
ust. 12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	TAK	

Spis tabel

Tabela 1. Badania kliniczne wykorzystane w analizie ekonomicznej wraz z ich horyzontem czasowym	14
Tabela 2. Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaną farmakoterapią	18
Tabela 3. Wartości, ubytki oraz wzrost użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi	20
Tabela 4. Koszt substancji czynnych.....	21
Tabela 5. Koszt zdarzeń niepożądanych związanych z farmakoterapią.....	22
Tabela 6. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości	23
Tabela 7. Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina.....	25
Tabela 8. Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina	26
Tabela 9. ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina)	26
Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 1: Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina	26
Tabela 11. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 1: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina..	27
Tabela 12. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 1: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina)	27
Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 2: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina)	27
Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 3: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina..	28
Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 3: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina)	28
Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina..	28
Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina)	28
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina..	29

Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs glimepiryd + metformina)	29
Tabela 20. Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs wildagliptyna + metformina	34
Tabela 21. Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs wildagliptyna + metformina	34
Tabela 22. ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs wildagliptyna + metformina)	34
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs wildagliptyna + metformina	35
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs wildagliptyna + metformina)	35
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs wildagliptyna + metformina	35
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs wildagliptyna + metformina)	36
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 6: Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs wildagliptyna + metformina .	36
Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 6: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs wildagliptyna + metformina)	36
Tabela 29. Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs insulina + metformina	41
Tabela 30. Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs insulina + metformina	42
Tabela 31. ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs insulina + metformina)	42
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs insulina + metformina	43
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs insulina + metformina)	43
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs insulina + metformina	43
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs insulina + metformina)	43

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 7: Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina vs insulina + metformina	44
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 7: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina vs insulina + metformina)	44
Tabela 38. Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika	49
Tabela 39. Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika	49
Tabela 40. ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika)	49
Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika	50
Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika)	50
Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika	50
Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika)	51
Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 6: Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika	51
Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 6: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs wildagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika)	51
Tabela 47. Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonylomocznika	56
Tabela 48. Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonylomocznika	57

Tabela 49. ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika)	57
Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika	57
Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 4: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika)	58
Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: Efekty zdrowotne związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika	58
Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 5: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika)	58
Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 7: Koszty związane ze stosowaniem terapii linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika	59
Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz 7: ICUR oraz ceny progowe (linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika)	59
Tabela 56. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 15.01.2014	69
Tabela 57. Aktualizacja strategii wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 30.07.2014	70
Tabela 58. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 14.01.2014	70
Tabela 59. Aktualizacja strategii przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 30.07.2014	71
Tabela 60. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem.....	71
Tabela 61. Przegląd analiz ekonomicznych linagliptyny	72
Tabela 62. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 15.05.2014	76
Tabela 63. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 30.05.2014	76
Tabela 64. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem.....	77

Tabela 65. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach pierwotnych	80
Tabela 66. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach wtórnych 84	
Tabela 67. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 30.05.2014	85
Tabela 68. Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 06.06.2014	86
Tabela 69. Lista prac odrzuconych wraz z uzasadnieniem.....	87
Tabela 70. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach pierwotnych	89
Tabela 71. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach wtórnych 90	
Tabela 72. Zgodność z minimalnymi wymaganiami	91

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat metody przeprowadzenia parametryzacji dotyczącej zdarzeń niepożądanych.....	16
Rysunek 2. Schemat metody przeprowadzenia porównania w ramach terapii dwu- i trójlekowej	17
Rysunek 3. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z glimepirydem z perspektywy NFZ [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP	30
Rysunek 4. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z glimepirydem z perspektywy NFZ [REDACTED]	30
Rysunek 5. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z glimepirydem z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP	31
Rysunek 6. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z glimepirydem z perspektywy wspólnej [REDACTED]	31
Rysunek 7. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z glimepirydem z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP	32
Rysunek 8. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z glimepirydem z perspektywy wspólnej [REDACTED]	32
Rysunek 9. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z glimepirydem z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP	33
Rysunek 10. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z glimepirydem z perspektywy wspólnej [REDACTED]	33
Rysunek 11. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z wildagliptyną (terapia dwulekowa) z perspektywy NFZ [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP.....	37
Rysunek 12. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z wildagliptyną (terapia dwulekowa) z perspektywy NFZ [REDACTED]	
38	
Rysunek 13. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z wildagliptyną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP.....	38

- Rysunek 14. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z wildagliptyną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] 39
- Rysunek 15. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z wildagliptyną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP..... 39
- Rysunek 16. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z wildagliptyną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] 40
- Rysunek 17. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z wildagliptyną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP..... 40
- Rysunek 18. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z wildagliptyną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] 41
- Rysunek 19. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z insuliną (terapia dwulekowa) z perspektywy NFZ [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP..... 45
- Rysunek 20. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z insuliną (terapia dwulekowa) z perspektywy NFZ [REDACTED] 45
- Rysunek 21. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z insuliną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP..... 46
- Rysunek 22. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z insuliną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] 46
- Rysunek 23. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z insuliną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP..... 47
- Rysunek 24. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z insuliną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] 47
- Rysunek 25. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z insuliną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP..... 48
- Rysunek 26. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z insuliną (terapia dwulekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] 48

Rysunek 27. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z wildagliptyną (terapii trójlekowa) z perspektywy NFZ [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP.....	52
Rysunek 28. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z wildagliptyną (terapii trójlekowa) z perspektywy NFZ [REDACTED]	53
Rysunek 29. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z wildagliptyną (terapii trójlekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP.....	53
Rysunek 30. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z wildagliptyną (terapii trójlekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED]	54
Rysunek 31. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z wildagliptyną (terapii trójlekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP.....	54
Rysunek 32. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z wildagliptyną (terapii trójlekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED]	55
Rysunek 33. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z wildagliptyną (terapii trójlekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP.....	55
Rysunek 34. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z wildagliptyną (terapii trójlekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED]	56
Rysunek 35. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z insuliną (terapia trójlekowa) z perspektywy NFZ [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP.....	60
Rysunek 36. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z insuliną (terapia trójlekowa) z perspektywy NFZ [REDACTED].....	60
Rysunek 37. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z insuliną (terapia trójlekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP.....	61
Rysunek 38. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z insuliną (terapii trójlekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED].....	61
Rysunek 39. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z insuliną (terapia trójlekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP.....	62

Rysunek 40. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z insuliną (terapia trójlekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED]	62
Rysunek 41. Wykres rozrzutu dla porównania linagliptyny z insuliną (terapia trójlekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED] wraz z krzywą reprezentującą próg WTP.....	63
Rysunek 42. Krzywa akceptowalności dla linagliptyny w porównaniu z insuliną (terapia trójlekowa) z perspektywy wspólnej [REDACTED]	63
Rysunek 43. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych (diagram QUORUM).....	71
Rysunek 44. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności (diagram QUORUM).....	77
Rysunek 45. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności (diagram QUORUM).....	87

Piśmiennictwo

1. [REDACTED] Linagliptyna (Trajenta®) w cukrzycy typu 2. Analiza skuteczności klinicznej. Warszawa, 2014.
2. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Linagliptin (Trajenta®) 5 mg film-coated tablets. Reference number: 1667. (dostęp 30.07.2014) February 2013. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber;jsessionid=581946c7306bb601990c95494b46?resId=657>.
3. Alvarez-Guisasola F., Yin DD., Nocea G., Qiu Y., Mavros P. Association of hypoglycemic symptoms with patients' rating of their health-related quality of life state: a cross sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Aug 19;8:86.
4. Bagust A., Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ*. 2005 Mar;14(3):217-30.
5. Blickle, J. F. Hancu N., Piletic M., Profozic V., Shestakova M., Dain MP., Jacqueminet S., Grimaldi A. Insulin glargine provides greater improvements in glycaemic control vs. intensifying lifestyle management for people with type 2 diabetes treated with OADs and 7-8% A1c levels. The TULIP study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009, 11(4): 379-386.
6. Bosi, E., Camisasca RP., Collober C., Rochotte E., Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007, 30(4): 890-895.
7. Bosi, E., Dotta F., Jia Y., Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009, 11(5): 506-515.
8. Brändle M., Azoulay M., Greiner RA. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011 Mar;49(3):217-30.
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second-line pharmacotherapy for type 2 diabetes – Update. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1a).
10. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Third-line pharmacotherapy for type 2 diabetes – Update. Ottawa: The Agency; 2013. (CADTH optimal use report; vol.3, no. 1b).
11. Clarke P. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making* 2002;22:340-34.
12. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2006; 8: 1523-1534.

13. Dennett SL., Boye KS., Yurgin NR. The impact of body weight on patient utilities with or without type 2 diabetes: a review of the medical literature. *Value Health*. 2008 May-Jun;11(3):478-86.
14. Derkacz M., Chmiel-Perzyńska I., Nowakowski A. Problem hipoglikemii w cukrzycy. *Curr Probl Psychiatry* 2011; 12(4): 569-574.
15. Derosa, G., et al. (2012). Vildagliptin action on some adipocytokine levels in type 2 diabetic patients: A 12-month, placebo-controlled study. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 13(18): 2581-2591.
16. Ericsson Å., Pollock R.F., Hunt B., Valentine W.J. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. *J Med Econ*. 2013 Dec;16(12):1442-52.
17. Evans M., Khunti K., Mamdani M., Galbo-Jørgensen CB., Gundgaard J., Bøgelund M., Harris S. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health and Quality of Life Outcomes* 2013, 11:90.
18. Evans M., Wolden M., Gundgaard J., Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Apr;16(4):366-75.
19. Fidler C. Elmelund Christensen T., Gillard S. Hypoglycemia: an overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs. *J Med Econ*. 2011;14(5):646-55.
20. Forst T, Anastassiadis E, Diessel S, Löffler A, Pfützner A. Effect of linagliptin compared to glimepiride on postprandial glucose metabolism, islet cell function, and vascular function parameters in patients with type 2 diabetes mellitus on ongoing metformin treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Jan 23.
21. Forst, T., B. Uhlig-Laske, et al. Linagliptin (Bi 1356), a Potent and Selective Dpp-4 Inhibitor, Is Safe and Efficacious in Combination with Metformin in Patients with Inadequately Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetic Medicine* 2010, 27(12): 1409-1419.
22. Gallwitz, B., J. Rosenstock, et al. (2012) 2-Year Efficacy and Safety of Linagliptin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Randomised, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. *Lancet* 475-483 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60691-6.
23. Gillet M., Dallosso HM., Dixon S., Brennan A., Carey ME., Campbell MJ., Heller S., Khunti K., Skinner TC., Davies MJ. Delivering the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cost effectiveness analysis. *BMJ* 2010;341:c4093, doi:10.1136/bmj.c4093
24. Golicki D., Dudzinska M., Zwolak A., Tarach J.S. Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes in Poland: Comparison with General Population Using EQ-5D Questionnaire. *Value In Health* 16 (2 0 1 3) A323-A636.

25. Goodall G., Sarpong EM., Hayes C., Valenti-ne WJ. The consequences of delaying insulin initiation in UK type 2 diabetes patients failing oral hyperglycaemic agents: a modelling study. *BMC Endocr Disord.* 2009 Oct 5;9:19.
26. Grandy S., Fox KM.; SHIELD Study Group. Change in health status (EQ-5D) over 5 years among individuals with and without type 2 diabetes mellitus in the SHIELD longitudinal study. *Health Qual Life Outcomes.* 2012 Aug 21;10:99.
27. Grzeszczak W., Czupryniak L., Kolasa K., Ściborski C., Duprat Lomon I., McEwan P. The Cost-Effectiveness of Saxagliptin Versus NPH Insulin When Used in Combination with Other Oral Antidiabetes Agents in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Poland. *Diabetes Technology & Therapeutics*, Volume 14, Number 1, 2012.
28. Harris S., Mamdani M., Galbo-Jørgensen CB., Bøgelund M., Gundgaard J., Groleau D. The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey. *Can J Diabetes.* 2014 Feb;38(1):45-52.
29. Hunger M., 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. *J Diabetes Complications.* 2012 Sep-Oct;26(5):413-8.
30. [REDACTED] Trajenta® w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa, maj 2014.
31. Komunikat DGL. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r. [dostęp 2014.06.11] <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6043>
32. Lane S., Levy AR., Mukherjee J., Sambrook J., Tildesley H. The impact on utilities of differences in body weight among Canadian patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2014 Mar 24.
33. Lee AJ., Morgan CL., Morrissey M., Wittrup-Jensen KU., Kennedy-Martin T., Currie CJ. Evaluation of the association between the EQ-5D (health-related utility) and body mass index (obesity) in hospital-treated people with Type 1 diabetes, Type 2 diabetes and with no diagnosed diabetes. *Diabet Med.* 2005 Nov;22(11):1482-6.
34. Lee WC., Conner C., Hammer M. Results of a model analysis of the cost-effectiveness of liraglutide versus exenatide added to metformin, glimepiride, or both for the treatment of type 2 diabetes in the United States. *Clin Ther.* 2010 Sep;32(10):1756-67.
35. Lukashevich V, Prato SD, Araga M, Kothny W. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Nov 6.
36. Marrett E., Radican L., Davies MJ., Zhang Q. Assessment of severity and frequency of self-reported hypoglycemia on quality of life in patients with type 2 diabetes

- treated with oral antihyperglycemic agents: A survey study. *BMC Res Notes*. 2011 Jul 21;4:251.
37. Marrett E., Stargardt T., Mavros P., Alexander CM. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Dec;11(12):1138-44.
38. McEwan P., Evans M., Kan H., Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 12: 623–630, 2010b.
39. McEwan P., Evans M., Kan H., Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 12: 431–436, 2010a.
40. NHS. Hipoglikemia. (dostęp 28.07.2014) http://www.nhs.uk/translationpolish/documents/hypoglycaemia_polish_final.pdf
41. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53). [dostęp 2014.06.11] <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
42. OECD (dostęp 2014.04.04) <http://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=PPP2008>.
43. Owens, D. R., R. Swallow, et al. Efficacy and Safety of Linagliptin in Persons with Type2 Diabetes Inadequately Controlled by a Combination of Metformin and Sulphonylurea: A 24-Week Randomized Study. *Diabetic Medicine* 2011, 28(11): 1352-1361.
44. Pan, C., et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012, 14(8): 737-744.
45. Pettersson B., Rosenqvist U., Deleskog A., Journath G., Wändell P. Self-reported experience of hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus (Exhype). *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Apr;92(1):19-25.
46. Pradhan, A. D., et al. Effects of initiating insulin and metformin on glycemic control and inflammatory biomarkers among patients with type 2 diabetes: the LAN-CET randomized trial. *Journal of the American Medical Association* 2009, 302(11): 1186-1194.
47. Romero M., Marrugo R., Sanchez O., Lopez S., Alvis N. Cost-effectiveness analysis of using hypoglycemic agents (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin, glimepiride and glibenclamide) with metformin in diabetes in Colombia. *Value In Health* 2013, 16.

48. Rosenthal JM, Amiel SA, Yágüez L, Bullmore E, Hopkins D, Evans M. The effect of acute hypoglycemia on brain function and activation. *Diabetes* 2001, 50:1618-1626.
49. Ross, S. A., E. Rafeiro, et al. Efficacy and Safety of Linagliptin 2.5mg Twice Daily Versus 5mg Once Daily in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Current Medical Research and Opinion* 2012, 28(9): 1465-1474.
50. Russell-Jones, D., et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009, 52, 2046-2055.
51. Scheen A.J., Lefebvre P.J. Leczenie chorych na cukrzycę z nadwagą (Management of the obese diabetic patient). *Diabetologia Praktyczna* 2000, tom 1, nr 1.
52. Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, Krishnarajah G, Al-emaio E, Yin D, Sintonen H. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Jun;10 Suppl 1:43-55.
53. Sheu WH, Ji LN, Nitiyanant W, Baik SH, Yin D, Mavros P, Chan SP. Hypoglycemia is associated with increased worry and lower quality of life among patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents in the Asia-Pacific region. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 May;96(2):141-8.
54. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making.* 2006 Jul;26(4):410-20.
55. Sullivan PW, Lawrence WF, Ghushchyan V. A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. *Med Care.* 2005 Jul;43(7):736-49.
56. Taskinen, M., J. Rosenstock, et al. Safety and Efficacy of Linagliptin as Add-on Therapy to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011, 13(1): 65-74.
57. Tigbe WW, Briggs AH, Lean ME. A patient-centred approach to estimate total annual healthcare cost by body mass index in the UK Counterweight programme. *Int J Obes (Lond).* 2013 Aug;37(8):1135-9.
58. Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, Lyu R, Yin D. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Jun;10 Suppl 1:16-24.
59. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010 Jul;14(36):1-248.