

**Saksagliptyna w połączeniu z metforminą
(Komboglyze®)
w dwulekowej i trójlekowej
terapii doustnej stosowanej
w cukrzycy typu 2**

Analiza ekonomiczna



Warszawa
grudzień 2014

Autorzy raportu:

- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

Wkład pracy:

- [REDACTED] weryfikacja danych klinicznych, opracowanie raportu, formułowanie wniosków, przegląd analiz ekonomicznych i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia;
- [REDACTED] przegląd analiz ekonomicznych i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia;
- [REDACTED] przegląd analiz ekonomicznych i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia weryfikacja poprawności, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] weryfikacja poprawności, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

ul. Mickiewicza 63
Budynek Megadex A
01-625 Warszawa
tel./fax. +48 22 468 05 34,
kontakt@healthquest.pl

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

AstraZeneca Pharma Poland
ul. Postępu 18
02-676 Warszawa
tel. +48 (22) 874 35 00
fax +48 (22) 874 35 10

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]

AstraZeneca Pharma Poland
Ul. Postępu 18, 02-676 Warszawa
tel. +48 22 874 3506
tel. +48 608 555 515

Cytowanie:

[REDACTED] Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. Warszawa, grudzień 2014.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze®, AstraZeneca AB, SAX/MET) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 (ang. *Type 2 Diabetes Mellitus*, T2DM) u dorosłych w porównaniu z:

- pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą – w terapii dwulekowej po nie skuteczności metforminy;
- leczeniem insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – w terapii trójlekowej po nie skuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Skuteczność i bezpieczeństwo w modelu przyjęto w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*.²³ W ramach tej analizy nie odnaleziono badań dedykowanych dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą, w związku z czym przyjęto wyniki badań dla saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w postaci odrębnych preparatów, zakładając taką samą skuteczność i bezpieczeństwo połączenia i skojarzenia tych leków. W przypadku braku opublikowanych badań pozwalających na bezpośrednie porównanie saksagliptyny w połączeniu z metforminą z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie, co jest zgodne z wytycznymi AOTM, jest dopuszczone przez ustawę refundacyjną, która nie ogranicza porównań do badań head-to-head oraz jest zgodne z praktyką prowadzenia analiz w przypadku braku innych możliwości porównania technologii.

Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych. Jest on spójny z wyborem komparatorów dla saksagliptyny, która uzyskała pozytywną rekomendację AOTM.²

Strategia analityczna

W analizie kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę – *Cardiff Long Term Model* stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania UKPDS.²⁴ **Zastosowany model (zwalidowany i opublikowany) został wykorzystany w 2014 r. w ramach wniosku złożonego do Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczącego saksagliptyny (Onglyze®). Niniejsza analiza opiera się na tych samych założeniach analitycznych, które zostały wcześniej pozytywnie ocenione w ramach analizy weryfikacyjnej dla saksagliptyny.**

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta łącznie w dożywotnim (40-letnim) horyzoncie czasowym.

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi

w oparciu o opublikowane dane (Grzeszczak 2012⁶⁴ i Obwieszczenie MZ⁵²) oraz w zakresie charakterystyki i wyników skuteczności i bezpieczeństwa z opublikowanych badań klinicznych dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*²⁸. Pozostałe parametry kliniczne przyjęto zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff.

W modelu chorzy z niewłaściwą kontrolą glikemii przechodzą na leczenie kolejnej linii, tj. insulinoterapię w dawce 40 IU/d. Definicję kontroli glikemii przyjęto zgodnie z zaleceniami klinicznymi dotyczącymi postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r., w których za kryterium wyrównania gospodarki węglowodanowej przyjęto wartość docelową HbA_{1c} ≤7%.³⁵ Wartość tę uwzględniono w przypadku porównania saksagliptyny w połączeniu z metforminą z pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą. W przypadku porównania saksagliptyny w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, za wartość docelową HbA_{1c} przyjęto 8% ze względu na specyfikę modelu, charakterystykę populacji w badaniach klinicznych i wyniki badań klinicznych.

[REDACTED]

Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki

Wyniki dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą (SAX/MET) stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą (SUL+MET):

- Perspektywa NFZ: [REDACTED]
[REDACTED] Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto saksagliptyny w połączeniu z metforminą [REDACTED].
- Perspektywa łączna NFZ i pacjenta: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto saksagliptyny w połączeniu z metforminą [REDACTED].

Wyniki dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (SAX/MET+SUL) stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (insulina+MET+SUL):

Perspektywa NFZ:

Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto saksagliptyny w połączeniu z metforminą

Perspektywa łączna NFZ i pacjenta:

Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto saksagliptyny w połączeniu z metforminą

Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że leczenie saksagliptyną w połączeniu z metforminą oraz saksagliptyną w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika jest opłacalne kosztowo.

Uzyskanie dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu w wyniku stosowania saksagliptyny w połączeniu z metforminą wiąże się z większymi kosztami całkowitymi terapii odpowiednio w porównaniu z: pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą oraz insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, ale współczynnik ICUR jest zdecydowanie poniżej limitu progu opłacalności, który wynosi 119 577 PLN/QALY.

Dla warunków określonych w modelu saksagliptyna w połączeniu z metforminą jest terapią, która przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wskazuje, że w warunkach polskich leczenie saksagliptyną w połączeniu z metforminą jest znacznie poniżej granicy opłacalności procedur medycznych wyznaczonej przez 3-krotność produktu krajowego brutto *per capita* dla porównania z pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą oraz insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w przypadku obu rozpatrywanych perspektyw. Saksagliptyna w połączeniu z metforminą stanowi zatem terapię wysoce kosztowo-efektywną.

Co więcej, spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z odsunięcia w czasie kosztownej i budzącej obawy wśród pacjentów insulinoterapii oraz z doustnej drogi podania dwóch substancji czynnych w postaci jednej tabletki. Podanie preparatu złożonego w postaci jednej tabletki może być również związane ze zwiększeniem stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) oraz przestrzegania planu terapeutycznego przez pacjenta (ang. *adherence*).

Słowa kluczowe

saksagliptyna w połączeniu z metforminą, cukrzyca typu 2, analiza ekonomiczna

Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	7
Spis treści	8
Skróty i akronimy	11
1 Cel raportu	12
1.1 Biorównoważność saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) z saksagliptyną (Onglyza®) w skojarzeniu z metforminą	14
1.2 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne	15
2 Strategia analityczna	17
3 Perspektywa	20
4 Horyzont czasowy	21
5 Technika analityczna	22
6 Model Cardiff	23
6.1 Struktura modelu	23
6.2 Populacja	25
6.3 Opis modelu	26
6.4 Użyteczności	30
6.5 Parametry kliniczne	33
6.5.1 Demografia	33
6.5.2 Skuteczność i bezpieczeństwo	34
6.6 Parametry kosztowe	38
6.6.1 Koszty terapii uwzględnione w modelu	39
6.6.1.1 Dawkowanie	39
6.6.1.2 Koszty jednostkowe	41
6.6.1.3 Koszty pasków i nakłuwaczy	42
6.6.1.4 Podsumowanie	43
6.6.2 Koszty leczenia powikłań	45
6.7 Dyskontowanie	48
6.8 Walidacja modelu	48
6.8.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	50

6.8.1.1	Strategia wyszukiwania.....	50
6.8.1.2	Wyniki przeglądu	53
6.8.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia..	60
6.8.2.1	Strategia wyszukiwania.....	60
6.8.2.2	Wyniki przeglądu	61
6.9	Analiza wrażliwości	73
6.9.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	73
6.9.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	78
6.10	Analiza progowa.....	78
7	Wyniki analizy	79
7.1	Saksagliptyna + metformina vs pochodna sulfonilomocznika + metformina	79
7.1.1	Perspektywa NFZ.....	79
7.1.2	Perspektywa łączna NFZ i pacjenta	83
7.1.3	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	86
7.1.4	Analiza progowa.....	90
7.2	Saksagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika	92
7.2.1	Perspektywa NFZ.....	92
7.2.2	Perspektywa łączna NFZ i pacjenta	97
7.2.3	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	100
7.2.4	Analiza progowa.....	103
8	Ograniczenia i dyskusja.....	105
9	Wyniki końcowe.....	111
10	Wnioski	113
11	Aneksy	117
	Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy	117
	Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy	119
	Aneks 3. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	129
	Spis tabel.....	135

Spis rycin	138
Piśmiennictwo	139

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BMS	Bristol-Myers Squibb
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
DPP-4	inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4 inhibitors</i>)
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol
ESRD	schyłkowa niewydolności nerek (ang. <i>end-stage renal disease</i>)
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i>)
HDL	cholesterol o wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein- cholesterol</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utilities ratio</i>)
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i>)
LDL	cholesterol o niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein- cholesterol</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MET	metformina
MZ	Ministerstwo Zdrowia/Minister Zdrowia
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
■	■
SAX	saksagliptyna
SAX/MET	saksagliptyna w połączeniu z metforminą
SBP	ciśnienie skurczowe krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SUL	poходna sulfonilomocznika
T2DM	cukrzyca typu 2 (ang. <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>)
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze®, AstraZeneca AB, SAX/MET) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 (ang. *Type 2 Diabetes Mellitus*, T2DM) u dorosłych w porównaniu z:

- pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą (SUL+MET) - w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy;
- leczeniem insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (insulina+MET+SUL) - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Skuteczność i bezpieczeństwo w modelu przyjęto w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*.^{2B} W ramach tej analizy nie odnaleziono badań dedykowanych dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą, w związku z czym przyjęto wyniki badań dla saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w postaci odrębnych preparatów, zakładając taką samą skuteczność i bezpieczeństwo połączenia i skojarzenia tych leków. W przypadku braku opublikowanych badań pozwalających na bezpośrednie porównanie saksagliptyny w połączeniu z metforminą z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „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.”⁵⁵

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (pochodna sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - patrz: *Analiza kliniczna*^{2B}), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych.

Naturalnym komparatorem dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą są inne leki z grupy inhibitorów dipeptydylo-peptydazy 4 (ang. *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*, DPP-4) w połączeniu z metforminą, jednak z powodu braku refundacji w Polsce, pomimo pozytywnych rekomendacji AOTM (dla sitagliptyny i wildagliptyny w połączeniu z

metforminą), aktualnie nie stanowią one technologii alternatywnej. Przedstawione w *Analizie klinicznej*²⁸ wyniki dla porównania saksagliptyny z sitagliptyną w oparciu o badanie Scheen 2010¹ mają charakter uzupełniający i wskazują na zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji, co może wskazywać na tzw. „efekty klasy”. Brak jest badań bezpośrednio porównujących wildagliptynę z saksagliptyną. Należy zauważyć, że wytyczne kliniczne nie różnicują leków z grupy inhibitorów DPP-4. W analizie ekonomicznej leki z grupy inhibitorów DPP-4 nie zostały uwzględnione mając na uwadze spodziewaną porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo oraz brak refundacji, a tym samym oficjalnej i powszechnie obowiązującej ceny tych preparatów.

Wybór komparatorów dla preparatu Komboglyze® jest spójny z wyborem komparatorów dla saksagliptyny, która uzyskała pozytywną rekomendację AOTM.²

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego oraz uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.³

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co jest spójne z rekomendowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych pozycjonowaniem innych leków z klasy inhibitorów dipeptydylo-peptydazy 4 w połączeniu z metforminą – sitagliptyną w połączeniu z metforminą (Janumet®, Ristfor®)^{4,5} oraz wildagliptyna w połączeniu z metforminą (Eucreas®)⁶. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść największą korzyść ze stosowania preparatu saksagliptyny w połączeniu z metforminą. Jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tabela 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2: <ul style="list-style-type: none"> • po nieskuteczności metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym lub stosujący saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach; • po nieskuteczności terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym lub stosujący saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach.
interwencja (I)	saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®, AstraZeneca AB): <ul style="list-style-type: none"> • w dwulekowej terapii doustnej, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest

Kryterium	Charakterystyka
	niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach; <ul style="list-style-type: none"> w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach.
komparator bezpośredni (C ₁)	<ul style="list-style-type: none"> pochodna sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą – w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy.
komparator pośredni (C ₂)	<ul style="list-style-type: none"> leczenie insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia; połączona perspektywa płatnika publicznego i chorego
horyzont czasowy	<ul style="list-style-type: none"> dożywotni horyzont analizy (40 lat)
parametry	skuteczność i bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> na podstawie badań klinicznych (patrz <i>Analiza kliniczna</i>²⁸); koszty: <ul style="list-style-type: none"> bezpośrednie koszty medyczne ustalone w badaniu kosztowym⁷
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)

QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

1.1 Biorównoważność saksagliptyny w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) z saksagliptyną (Onglyza®) w skojarzeniu z metforminą

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących leczenia tabletkami Komboglyze®, jednakże wykazano biorównoważność produktu Komboglyze® z saksagliptyną (Onglyza®) i metforminą stosowanymi w skojarzeniu.

Wyniki badań biorównoważności przeprowadzone wśród zdrowych ochotników wykazują, że stosowanie tabletek Komboglyze® w skojarzeniu z metforminą chlorowodorkiem jest równoważne ze skojarzoną terapią saksagliptyną i metforminą chlorowodorkiem w odpowiednich dawkach, podawanymi w oddzielnych tabletkach.⁸

Na podstawie Komboglyze®: EPAR – *Public Assessment Report*⁹ zidentyfikowano 3 badania biorównoważności połączenia (SAX/MET) ze skojarzeniem (SAX+MET).

Badanie CV181-121¹⁰ dla saksagliptyny 2,5 mg i metforminy 850 mg zostało uznane przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) jako kluczowe badanie biorównoważności, dodatkowo wskazano po jednym badaniu dla dawki saksagliptyny 2,5 mg i metforminy 500 mg (CV181-118)¹¹ i 1000 mg (CV181-092)¹².

Wyniki badań dowodzących biorównoważność zostały uznane przez EMA i 24 listopada 2011 r. preparat Komboglyze® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej.

W związku z wykazaną biorównoważnością wnioskowanie dotyczące terapii saksagliptyną w połączeniu z metforminą (SAX/MET; Komboglyze®) można uogólnić na terapię saksagliptyną (Onglyza®) w skojarzeniu z metforminą (SAX+MET).

1.2 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Według Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (IDF) chorobowość cukrzycy na świecie oblicza się na poziomie 8,3% populacji.¹³

Cukrzyca typu 2 stanowi 85% wszystkich przypadków choroby w populacji białej (kaukaska grupa etniczna) na świecie, a w innych grupach etnicznych dochodzi nawet do 95%. W większości krajów uprzemysłowionych obserwuje się alarmujący wzrost zachorowań na cukrzycę typu 2. Z raportu Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (IDF) wynika, że obecnie na świecie na cukrzycę choruje ponad 194 mln ludzi, a według szacunków WHO w 2025 roku liczba chorych może przekroczyć 300 mln.¹⁴

Liczbę dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w 2010 roku w Europie oszacowano na około 55,4 mln. Szacuje się, że w 2030 roku liczba chorych z cukrzycą typu 2 będzie wynosiła 66,5 mln.¹⁵

W Polsce cukrzyca typu 2 dotyczy 12-15% chorych po 40. roku życia, zgłaszających się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, a ogólną liczbę chorych na cukrzycę szacuje się na ok. 2 mln.¹⁴ Według innych danych, obecnie na cukrzycę w Polsce choruje 2,5 mln osób, przy czym 750 tys. z nich nie wie o swoim schorzeniu, a co za tym idzie, nie poddaje się stosownemu leczeniu. Ponad 3000 chorych na cukrzycę w Polsce jest leczonych nerkozastępczo, ponieważ cukrzyca jest najczęstszą przyczyną krańcowej niewydolności nerek. Każdego roku w Polsce z powodu powikłań cukrzycy u 14 000 pacjentów przeprowadza się amputację kończyn. Choroba ta stanowi ogromny problem indywidualny i społeczny.¹⁶

Według danych NFZ cukrzyca należy do chorób społecznych (chorobowość przekracza 1 % i wciąż wzrasta). Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych. Zjawisko to odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku. Cukrzyca znana stanowi tylko 50-60% przypadków, pozostałe 40-50% to cukrzyca nieznana (nierozpoznana).¹⁷

Ze względu na fakt, że cukrzyca typu 2 stanowi od 90 do 95% przypadków cukrzycy, można przyjąć, że zapadalność i chorobowość na to schorzenie odzwierciedla zapadalność i chorobowość na cukrzycę ogółem. W Polsce obserwuje się wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2. Przewiduje się, że trend ten będzie zachowany w kolejnych dekadach. Wzrost zapadalności przypisuje się zmianie trybu życia i rosnącej liczbie osób otyłych. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się u coraz młodszych osób, niemniej jednak zapadalność rośnie z wiekiem (przed 30 r.ż. jest niewielka). Chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, natomiast umieralność- ok. 15 na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) powodują powikłania sercowo-naczyniowe. W poniższej tabeli przedstawiono populację chorych z cukrzycą typu 2 na podstawie danych NFZ.¹⁷

Tabela 2. Populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) na podstawie danych NFZ.¹⁷

	2011	2012
Cukrzyca typu 2	2 271 985	2 221 580

Cukrzyca typu 2 jest globalnym problemem systemu ochrony zdrowia. Badanie kosztów cukrzycy typu 2 w Polsce, CODIP, przeprowadzone w 2002 roku, wykazało, że całkowite koszty bezpośrednie T2D w Polsce wynoszą około 2,62 mld PLN, co stanowiło 8,1% łącznych wydatków na opiekę zdrowotną w Polsce.¹⁸ Największe koszty związane z cukrzycą generują jej powikłania, z czego koszty hospitalizacji wynoszą 30-65%. Powikłania mikronaczyniowe i makronaczyniowe zwiększają 2,5-krotnie całkowity koszt leczenia w porównaniu do leczenia chorego bez powikłań.^{19,20}

Stopniowe pogarszanie się kontroli glikemii postępujące z upływem czasu zaobserwowano w badaniu UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*).ⁱ Typowe objawy cukrzycy typu 2 pojawiają się w wieku średnim i często są związane z nadwagą, co pogarsza rokowania chorego. Konsekwencją podwyższonego poziomu glukozy we krwi są powikłania rozpoznawane w miarę postępu choroby, m.in. choroby sercowo-naczyniowe, choroby nerek i retinopatia. Badanie UKPDS wykazało, że niższy poziom glukozy, oceniony za pomocą poziomu hemoglobiny glikowanej (ang. *glycated hemoglobin*, HbA_{1c}), wiąże się z redukcją powikłań cukrzycowych.²¹ Mimo początkowej poprawy kontroli glikemii w trakcie monoterapii powszechnie stosowanymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD): metforminą (MET) i pochodnymi sulfonilomocznika (SUL), po okresie 3-5 lat u około 20-50% chorych obserwuje się niewłaściwą kontrolę glikemii z poziomem HbA_{1c} powyżej 7,0%.^{22,23}

ⁱ *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, badanie w grupie 5102 pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 w 23 ośrodkach w Wielkiej Brytanii w latach 1977-1991. Okres obserwacji wynosił średnio 10 lat. Jednym z głównych celów badania była ocena korzyści klinicznych (powikłań cukrzycy) wynikających z intensywnego leczenia hipoglikemizującego.

2 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę – *Cardiff Long Term Model*, który jest zwalidowanym modelem mikrosymulacji rozwoju cukrzycy pozwalającym ocenić efektywności kosztów leczenia cukrzycy typu 2 w dożywotnym horyzoncie czasowym, tak aby uwzględnić wszystkie efekty zdrowotne i koszty. *Cardiff Long Term Model* został stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania UKPDS.²⁴

Model *Cardiff Long Term Model* jest wykorzystywany w analizach ekonomicznych dla cukrzycy w różnych systemach ochrony zdrowia,^{65,67,68,69,70} w tym do oceny kosztowej efektywności saksagliptyny oraz był wielokrotnie publikowany w recenzowanych czasopismach naukowych (patrz rozdz. 6.8.1.2), co uwiarygadnia założenia modelu i daje podstawy do prawidłowego wnioskowania.

Model Cardiff został wcześniej wykorzystany w ramach wniosków złożonych do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) dotyczących:

- porównania saksagliptyny w skojarzeniu z: metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe, metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację w odniesieniu do refundacji leku w tych wskazaniach pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku;²⁵
- porównania saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonylomocznika z terapią skojarzoną insuliną + metforminą lub pochodnymi sulfonylomocznika; Rada Konsultacyjna uznała wówczas za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością;²⁶
- porównania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą z pochodnymi sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą; Prezes Agencji wydał wówczas negatywną rekomendację w odniesieniu do refundacji leku w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, ponieważ dapagliflozyna uznana została za bardziej kosztowną niż terapia alternatywna oraz ze względu na jeszcze niedokładnie poznany profil bezpieczeństwa w tamtym czasie.²⁷

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z opublikowanych badań klinicznych dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*^{2B}. W ramach tej analizy nie odnaleziono badań dedykowanych dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą, w związku z czym przyjęto wyniki badań dla saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w postaci odrębnych preparatów, zakładając taką samą skuteczność i bezpieczeństwo połączenia i skojarzenia tych leków. W przypadku braku opublikowanych badań pozwalających na bezpośrednie porównanie saksagliptyny w połączeniu z metforminą z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie. Pozostałe parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „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.”⁵⁵

Zapis ten:

- nie wskazuje na sposób porównania technologii medycznych (bezpośredni lub pośredni), tym bardziej nie wyklucza porównań pośrednich zalecanych w Wytycznych AOTM;
- nie definiuje terminu „wyższość”, tym bardziej nie wyklucza żadnych punktów końcowych, w których są zdefiniowane przewagi zarówno statystyczne jak i kliniczne;
- nie określa liczby punktów końcowych, w których należy takie przewagi wykazać.

Powyższa interpretacja zapisów ustawy jest identyczna jak w przypadku dossier refundacyjnego złożonego dla leku Onglyze®, do którego na żadnym etapie procesu weryfikacyjnego nie było zgłaszaniem uwag przez analityków AOTM. Lek otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTM².

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (pochodna sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - patrz: *Analiza kliniczna*^{2B}), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych kosztowych, wprowadzenia skuteczności terapii i demografii, weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych i interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności.

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Pierwotne wartości użyteczności dotyczące jakości życia określono na podstawie wyników badania UKPDS i uzupełniono o wartości utraty użyteczności związane ze zwiększaniem masy ciała i relacje pomiędzy obawą przed hipoglikemią i użytecznościami związanymi ze zdrowiem.^{29,30,31,32} Wartości użyteczności walidowano w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny literatury (patrz rozdz. 6.8.2).

Odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analizy ekonomiczne dla saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 zebrano w rozdz. 6.8.1 (brak jest dedykowanych analiza ekonomicznych dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą).

3 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1)¹⁵⁸ oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych¹⁵⁹ „analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.”

Z tego względu analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywy NFZ i pacjenta łącznie.

Uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie, ze względu na wiek chorych (zgodnie z badaniami klinicznymi wiek początkowy w przypadku przeprowadzonych analiz wynosił blisko 60 lat) i braku wiarygodnych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności związanych bezpośrednio z cukrzycą oraz jej odległymi konsekwencjami.

4 Horyzont czasowy

Cukrzyca jest chorobą przewlekłą, zwykle wykrywaną u chorych między 55. a 65. rokiem życia, dlatego horyzont czasowy ustalono na 40 lat, tak aby uwzględnić wszystkie koszty i korzyści związane z leczeniem (dożywotni horyzont czasowy analizy). Ze względu na niepewny charakter parametru, w ramach analizy wrażliwości testowano 20-letni horyzont czasowy, zgodnie z wcześniej złożoną dokumentacją do AOTMⁱⁱ.

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych. W analizie konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

ⁱⁱ Pozytywne stanowisko Rady Konsultacyjnej w odniesieniu do zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością z 2010 roku.

5 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności.

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

6 Model Cardiff

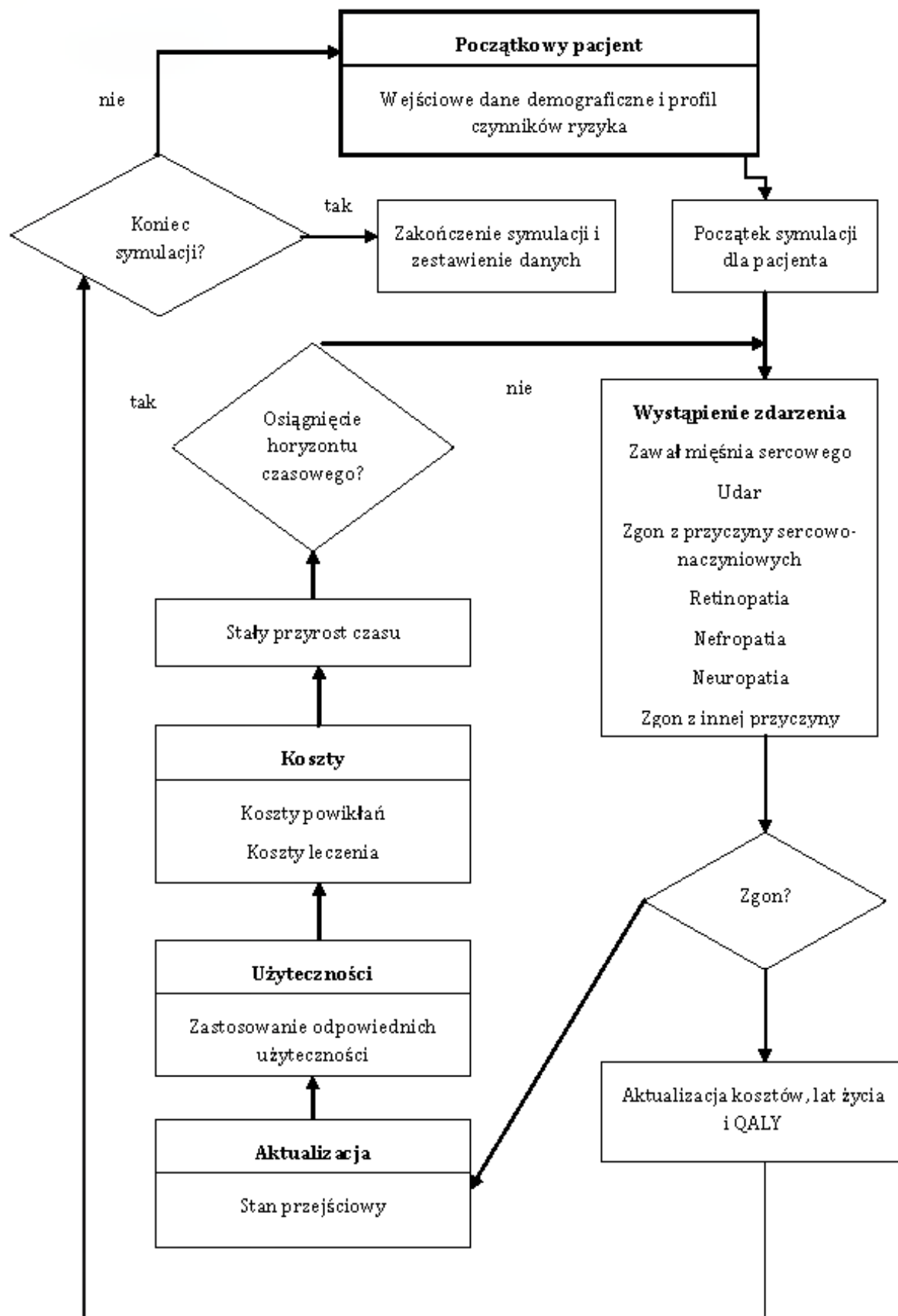
6.1 Struktura modelu

Do przeprowadzenia analizy kosztów-efektywności leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 wykorzystano *Cardiff Long Term Model*. Model jest symulacją zdarzeń dyskretnych (ang. *discrete event simulation*, DES) ze stałym przyrostem czasu. Przyrost czasu wynosi rok. Model został zaprojektowany do symulacji grupy chorych przez okres maksymalnie 40 lat.

Modelowe zdarzenia składowe dla cukrzycy typu 2 zostały przyjęte na podstawie badania UKPDS 68.³⁰ Do opisu powikłań związanych z cukrzycą wykorzystano serię siedmiu równań (wykorzystano rozkład proporcjonalnego ryzyka Weibulla). W modelu zdefiniowano następujące powikłania:

- choroba niedokrwienna serca,
- zawał mięśnia sercowego,
- zastoinowa niewydolność serca,
- udar,
- amputacja,
- niewydolność nerek,
- utrata wzroku.

Rysunek 1. Struktura modelu Cardiff



Uwzględniając obowiązujące w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r.,³⁵ status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy oraz dostępne dowody naukowe o najwyższej wiarygodności,

- określono bezpośredni komparator dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą stosowanej w terapii dwulekowej doustnej, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach - **pochodna sulfonylomocznika** w skojarzeniu z metforminą,
- a także zidentyfikowano komparator, dla którego konieczne jest przeprowadzenie porównania pośredniego w trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach - leczenie **insuliną** w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Symulacja w modelu jest prowadzona w celu uzyskania wyników uwzględniających koszty i lata życia skorygowane o jakości (QALY) dla różnych opcji terapeutycznych. Obecność pacjenta w modelu trwa do momentu zgonu lub maksymalnie 40 lat (czas trwania symulacji). Powikłania związane z cukrzycą zależą od wyjściowej charakterystyki pacjentów, efektu terapii (spadek poziomu glukozy we krwi, HbA_{1c}) i zdarzeń niepożądanych (przez wpływ na czynniki ryzyka).³³

Każdy cykl w modelu trwa 1 rok. Na końcu każdego roku pacjent ma określony poziom HbA_{1c}, profil ryzyka i ryzyko działań niepożądanych (ryzyko hipoglikemii o różnym nasileniu) – parametry różnią się w zależności od stosowanej terapii.

Po każdym cyklu szacowane są koszty i korzyści pacjenta w tym okresie, które są potem kumulowane w postaci łącznej oceny kosztów i korzyści. Każde powikłanie czy działanie niepożądane jest związane z odpowiednimi kosztami (Tabela 18 w rozdz. 6.6.2) i obniża jakość życia pacjenta (Tabela 5 w rozdz. 6.4).

6.2 Populacja

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego³⁴ populację docelową stanowią dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2, u których saksagliptyna w połączeniu z metforminą jest stosowana w celu poprawy kontroli glikemii:

- **w dwulekowej terapii doustnej**, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania

odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach;

- w **trójlekowej terapii doustnej**, w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie metforminy w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii lub u chorych, którzy wcześniej stosowali saksagliptynę i metforminę w skojarzeniu, w oddzielnych tabletkach.

Definicję kontroli glikemii przyjęto zgodnie z zaleceniami klinicznymi dotyczącymi postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r., w których za kryterium wyrównania gospodarki węglowodanowej przyjęto wartość docelowa $HbA_{1c} \leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol).³⁵

Wartość tę uwzględniono w przypadku porównania saksagliptyny w połączeniu z metforminą z pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą. W przypadku porównania saksagliptyny w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, za wartość docelową HbA_{1c} przyjęto 8% ze względu na specyfikę modelu i wyniki badań klinicznych dotyczących tych porównań (patrz rozdz. 6.3).

6.3 Opis modelu

Wyjściowa populacja pacjentów została wygenerowana według odpowiednich czynników demograficznych i profilu czynników ryzyka dla pacjentów z cukrzycą typu 2 na podstawie badań klinicznych. Profil czynników ryzyka został skorygowany tak, aby odzwierciedlał wpływ leczenia na zmianę wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index*, BMI), całkowitego cholesterolu, cholesterolu o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein-cholesterol*, HDL), skurczowego ciśnienia krwi (ang. *systolic blood pressure*, SBP) i/lub HbA_{1c} dla grupy kontrolnej.³⁶ Każdy chory z wygenerowanej kohorty przechodzi przez model w rocznych cyklach. Na początku każdego z okresów następuje weryfikacja pod kątem wystąpienia wszystkich zdefiniowanych zdarzeń, w tym zgonu. Kolejność wystąpienia tych zdarzeń jest losowa. W przypadku zdarzenia śmiertelnego wszystkie koszty, liczba lat życia oraz jakość życia są kumulowane i następuje zakończenie symulacji dla tego chorego. Następnie wybierana jest kolejna osoba i proces rozpoczyna się od początku.

U pacjenta wchodzącego do modelu następuje redukcja poziomu HbA_{1c} zależnie od schematu leczenia, dla których wyjściową charakterystykę chorych oraz skuteczność i bezpieczeństwo leczenia przypisano w oparciu o odpowiednie badania kliniczne (patrz tabela poniżej):

- SAX/MET vs SUL+MET: saksagliptyna w połączeniu z metforminą versus pochodna sulfonylomocznika (glipizyd zgodnie z badaniem klinicznym) w

skojarzeniu z metforminą w oparciu o wyniki porównania bezpośredniego w badaniu Goke 2010³⁷ i jego przedłużenie - Goke 2013³⁸;

- SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL: saksagliptyna w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika versus insulina (insulina bazalna długo działająca zgodnie z wytycznymi klinicznymi³⁵) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (glimepiryd zgodnie z badaniem klinicznym) w oparciu o wyniki porównania pośredniego saksagliptyny i insuliny glargine poprzez wspólny komparator – placebo – odpowiednio badania Moses 2014³⁹ i LEAD-5.⁴⁰

Tabela 3. Analizowane porównania i źródło danych demograficznych oraz skuteczności i bezpieczeństwa w ramach analizy podstawowej.

Porównanie	Badanie
SAX/MET vs SUL+MET	Goke 2010 (Goke 2013)
SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL	Moses 2014 i LEAD-5 (porównanie pośrednie)

Pełny efekt terapeutyczny uzyskiwany jest w ciągu 2 pierwszych lat. Na to, jaka część efektu zostanie uwzględniona w pierwszym roku wskazuje nam parametr dotyczący rozwoju korzyści terapeutycznych, ustalony zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu na 12 m-cy, co oznacza, iż część efektu terapeutycznego przypadająca na pierwszy rok leczenia nie jest zmniejszona (tj. u chorych następuje stały spadek poziomu HbA_{1c} w ciągu 2 pierwszych lat aż do osiągnięcia założonej zmiany – skuteczność leczenia patrz rozdz. 6.5.2).

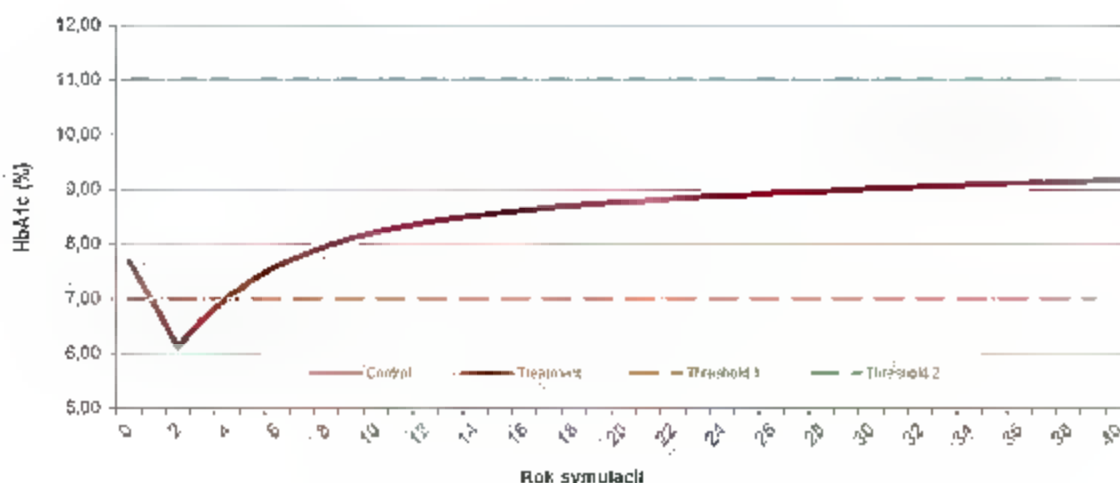
Następnie obserwuje się stopniowe pogorszenie kontroli glikemii (wzrost poziomu HbA_{1c}). Na podstawie wyników badania UKPDS 68 przyjęto nieliniową zmianę poziomu HbA_{1c}. Gdy pacjent osiąga wartość graniczną HbA_{1c}, następuje zmiana leczenia na insulinoterapię w dawce 40 IUⁱⁱⁱ/d (zdefiniowana dawka dobową, ang. *defined daily doses*, DDD, zgodnie ze Światową Organizacją zdrowia, ang. *World Health Organization*, WHO⁴¹).^{iv} Następuje redukcja poziomu HbA_{1c} o -1,1% zgodnie ze skutecznością przypisaną dla insulinoterapii (patrz rozdz. 6.5.2), a następnie nieliniowy wzrost poziomu HbA_{1c} jak poprzednio. Ze względu na to, iż insulinoterapia stanowi ostatnią linię leczenia przyjętą wysoką wartość HbA_{1c} (11%) w celu uniemożliwienia jej uzyskania i zmiany linii leczenia – patrz rysunki poniżej.

ⁱⁱⁱ Jednostka międzynarodowa (ang. *international unit*).

^{iv} Która związana jest z kolejnym obniżeniem HbA_{1c}, po czym znowu następuje nieliniowy wzrost HbA_{1c}. Ze względu na brak kolejnej linii leczenia, aby chorzy nie przechodzili do kolejnej linii leczenia po insulinoterapii ustawiono drugi próg na 11%.

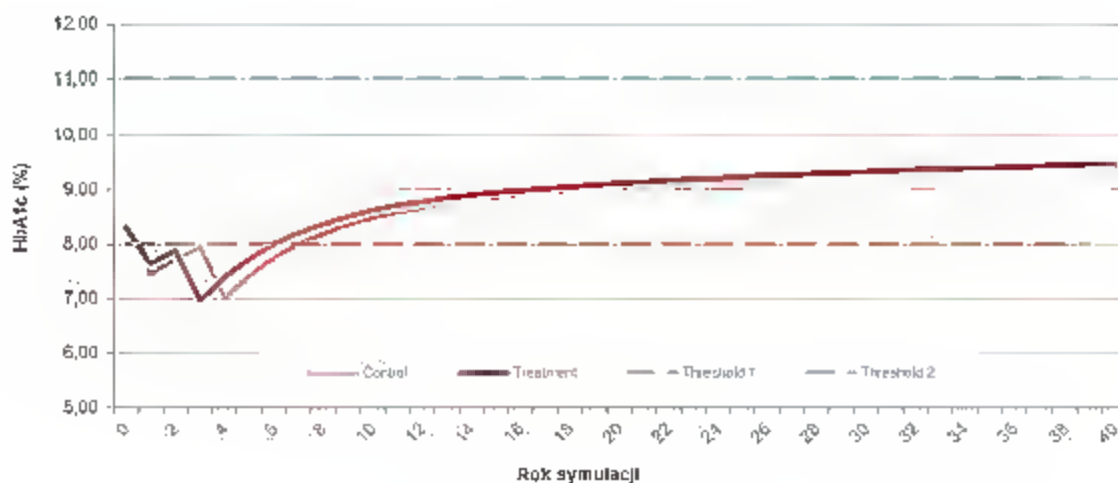
W przypadku, gdy pierwsza linia leczenia nie powoduje obniżenia poziomu HbA_{1c} poniżej wartości granicznej HbA_{1c} w modelu linia ta jest pomijana i od razu uwzględniana jest kolejna linia leczenia, tj. insulinoterapia. Z tego względu przyjęto różne wartości graniczne HbA_{1c} w zależności od skuteczności terapii w odniesieniu do zmiany HbA_{1c}. W związku z tym, w przypadku skuteczności odpowiadającej zmniejszeniu HbA_{1c} z początkowego poziomu HbA_{1c} zgodnie z przyjętą demografią (patrz rozdz. 6.5.1) do poziomu niższego od wartości granicznej 7% zgodnej z polskimi wytycznymi³⁵ i wcześniejszą analizą ekonomiczną⁷, w ramach analizy podstawowej przyjęto tę wartość (SAX/MET vs SUL+MET), a w przeciwnym przypadku za wartość graniczną HbA_{1c} przyjęto 8% (SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL) - wartość wymieniana w wytycznych dla szczególnej grupy chorych,³⁵ pozwalająca na uwzględnienie kosztów i skuteczności analizowanych terapii w ramach modelu Cardiff. W przypadku porównania SAX/MET z SUL+MET wartość graniczną HbA_{1c} 8% analizowano w ramach scenariusza analizy wrażliwości.

Rysunek 2. Zmiana HbA_{1c} w czasie: SAX/MET vs SUL+MET.



Control - SUL+MET; *treatment* - SAX/MET. Pierwsza wartość graniczna HbA_{1c} 7%, druga wartość graniczna HbA_{1c} 11%.

Rysunek 3. Zmiana HbA_{1c} w czasie: SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL.



Control - insulina+MET+SUL; treatment - SAX/MET+SUL. Pierwsza wartość graniczna HbA_{1c} 8%, druga wartość graniczna HbA_{1c} 11%.

W przypadku, gdy pacjent żyje w momencie zakończenia rocznego cyklu, każde zdarzenie, które miało miejsce w tym czasie jest rejestrowane, a stan chorego zapisywany jest w bazie. Odpowiedni koszt przypisany do zdarzenia jest łączony z innymi kosztami związanymi z powikłaniami, leczeniem i trwaniem terapii. Proces symulacji jest powtarzany do momentu zakończenia wszystkich cykli. Następnie proces ten rozpoczyna się dla kolejnego chorego. Gdy wszyscy chorzy zakończą symulację, proces zostaje zakończony i gromadzone są wszystkie zbiorcze statystyki. Model jest uruchamiany dwukrotnie przy użyciu dokładnie tej samej kohorty pacjentów, ale z zastosowaniem odpowiednich efektów leczenia raz dla komparatora i raz dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą. Zmiennymi są: HbA_{1c}, cholesterol całkowity, cholesterol HDL, SBP oraz masa ciała. Dodatkowe różnice dotyczą kosztów terapii, które są różne z powodu różnic w cenach nabycia analizowanych substancji czynnych.

Symulację przeprowadzono 1 000 razy. Horyzont czasowy modelu zaprojektowano na maksymalnie 40 lat (cykli). Wyniki analizy raportowano w postaci liczby zdarzeń klinicznych w tym czasie, liczby lat życia, QALY oraz kosztu całkowitego. Ostateczne wyniki są prezentowane osobno dla każdej strategii leczenia i pokazują zdarzenia łącznie, zdarzenia, których uniknięto, całkowite koszty i wyniki analizy kosztów-efektywności. Oczekiwane średnie koszty i wyniki zdrowotne dla obu strategii terapeutycznych są przedstawiane za pomocą inkrementalnych współczynników kosztów-żyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR).

Główny mnożnik prawdopodobieństwa wystąpienia po raz pierwszy zdarzeń klinicznych będących powikłaniami długotrwałych zaburzeń gospodarki węglowodanowej przyjęto na poziomie 1 (wartość neutralna) - brak dowodów

sugerujących różne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń w obu analizowanych grupach. Założeniem upraszczającym jest odrzucenie możliwości wystąpienia powtórnych zdarzeń.

Roczny przyrost masy ciała założono na poziomie 0,1 kg w oparciu o badanie UKPDS.

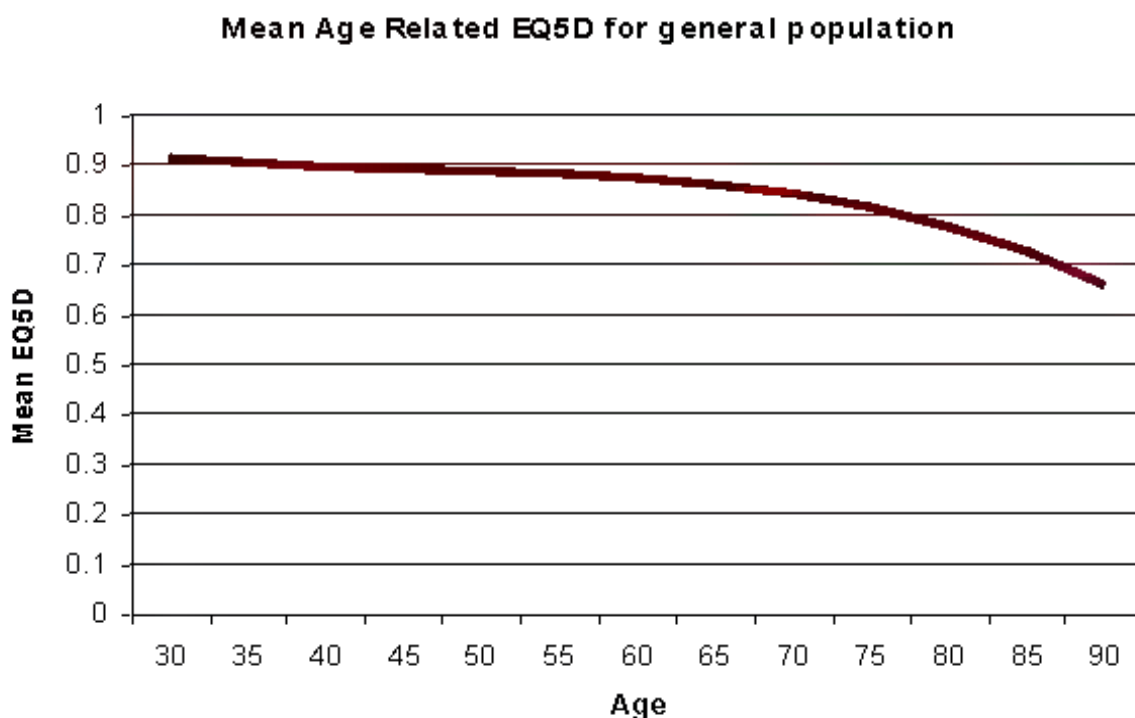
Tablice życia dla populacji Polski przyjęto zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego na rok 2013.⁴²

6.4 Użyteczności

Liczba QALY w modelu jest oparta na założeniu, że każdy pacjent ma początkowo (przed wystąpieniem powikłań) określony poziom użyteczności, który zmniejsza się wraz z wiekiem. Początkowa użyteczność jest modelowana przy użyciu kwestionariusza EQ5D w grupie pacjentów bez poważnych powikłań, na podstawie *Health Survey for England* z 2003 roku.⁴³ Do oszacowania początkowej użyteczności w zależności od wieku wykorzystano równanie uzyskane z poniższego rysunku:

$$\text{użyteczność} = -0,00000257 * \text{wiek}^3 + 0,00036822 * \text{wiek}^2 - 0,01838271 * \text{wiek} + 1,20659185.$$

Rysunek 4. Wyjściowe użyteczności w zależności od wieku pacjenta na podstawie *Health Survey for England*.



Początkowe wartości użyteczności oszacowane zgodnie z powyższym równaniem w zależności od wieku chorych w momencie wejścia do modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Wartość początkowa użyteczności zależna od wieku.

Badanie – wiek, lata	Wartość użyteczności
Goke 2010 – 57,6	0,878
Moses 2014 i LEAD-5* - 57,4	0,879

* średnia ważona liczebnością chorych w badaniach.

Wraz z rozwojem powikłań i/lub skutków ubocznych leczenia, użyteczność stanu zdrowia zmniejsza się o wartości przedstawione w poniższej tabeli. W przypadku, gdy u pacjenta rozwija się kilka powikłań, sumowane są wartości obniżenia użyteczności dla tych powikłań. Zdefiniowano wartości obniżenia użyteczności dla trzech grup zdarzeń: powikłania makro- i mikronaczyniowe związane z cukrzycą, hipoglikemia i przyrost masy ciała (BMI).

Zdarzenia makro- i mikronaczyniowe

Nie zidentyfikowano opublikowanych, specyficznych dla populacji polskiej danych dotyczących obniżenia użyteczności związanej z powikłaniami cukrzycy. Stąd w modelu przyjęto wartości zgodnie z badaniem *United Kingdom Prospective Diabetes Study 62 (UKPDS 62)*,³⁰ z wyjątkiem wartości dla schyłkowej niewydolności nerek (ang. *end-stage renal disease, ESRD*), którą przyjęto z bazy *the Health Outcomes Data Repository (HODaR, publikacja Currie 2005⁴⁴)* oraz BMI z badania Caro 2007⁴⁶. Zestawienie wartości redukcji użyteczności (ang. *disutilities*) przedstawiono w poniższej tabeli. Kolejnym zdarzeniom, tj. występujące w kolejnych latach, przypisano taką samą utratę użyteczności jak w przypadku pierwszego zdarzenia (patrz kolumna „pierwszy rok” w tabeli).

Tabela 5. Wartości obniżenia użyteczności – analiza podstawowa (UKPDS 62).

Zdarzenie	Obniżenie użyteczności	
	Pierwszy rok	Kolejny rok
choroba niedokrwienności serca	0,090	0,090
zawał serca	0,055	0,055
zastoinowa niewydolność serca	0,108	0,108
udar	0,164	0,164
pogorszenie wzroku	0,029	0,029

Zdarzenie	Obniżenie użyteczności	
	Pierwszy rok	Kolejny rok
utrata wzroku	0,074	0,074
ESRD*	0,263	0,263
transplantacja	0,075	0,075
amputacja	0,280	0,280
BMI**	0,014	0,014
ciężka hipoglikemia*	0,047	0
objawowa hipoglikemia*	0,0142	0
nocna hipoglikemia*	0,0084	0

* Currie 2005; ** Caro 2007; ESRD – schyłkowa niewydolność nerek; BMI – wskaźnik masy ciała.

Hipoglikemia

Wpływ obawy przed hipoglikemią na zmiany w użytecznościach związanych ze zdrowiem dotyczy pierwszego roku, w którym wystąpiła hipoglikemia i oparty jest na danych ankietowych (ang. *the Hypoglycemia Fear Survey*, HFS) od 1305 pacjentów w Wielkiej Brytanii.⁴⁵ Zostały opracowane modele statystyczne wiążące obawę przed hipoglikemią ze zmianami użytecznościach związanych ze zdrowiem uwarunkowanych ciężkością i częstością występowania zdarzeń hipoglikemicznych. Opublikowane równania charakteryzujące relacje pomiędzy obawą przed hipoglikemią i użytecznościami związanymi ze zdrowiem przy użyciu EQ5D zostały zakodowane w modelu przez pierwotnych autorów,⁴⁵ w związku z czym użyteczności dla hipoglikemii odpowiadają domyślnym wartościom w modelu.

Wzrost masy ciała

Redukcja użyteczności związana z jednostkowym przyrostem BMI wynosi w modelu 0,014 (zależność liniowa). Wartość tę przyjęto na podstawie badania Caro 2007.⁴⁶ Wartość oszacowano na podstawie obserwacji 20 000 chorych z *Health Outcomes Data Repository* (HODaR). Jest ona porównywalna z obniżeniem użyteczności raportowanym w badaniu Matza 2007³², w którym 3% wzrost masy ciała obniża użyteczność o 0,04, a wzrost o 5% powoduje redukcję o 0,07. Użyte w modelu zmniejszenie użyteczności związane ze zmianą masy ciała przedstawiono również w publikacji Dennett 2008.⁴⁷ Ze względu na niepewny charakter parametru w ramach analizy wrażliwości testowano jego odchylenie o $\pm 50\%$.

Podsumowanie

Wykorzystane w analizie wartości użyteczności są spójne z wartościami wykorzystanymi w innych opublikowanych analizach ekonomicznych dla modelu Cardiff (Grzeszczak 2012⁶⁴ – Polska, Nita 2011⁶⁵ – Brazylia, Erhardt 2012⁶⁷ – Niemcy,

Granstrom 2012⁶⁸ – Szwecja, Elgart 2013⁶⁹ – Argentyna). W publikacjach Nita 2011, Erhardt 2012 i Granstrom 2012 podano identyczne wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia przyjęte w modelu. W publikacjach Grzeszczak 2012 i Elgart 2013 wymieniono identyczne źródła danych dotyczących użyteczności (brak podanych wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia).

6.5 Parametry kliniczne

Skuteczność i bezpieczeństwo w modelu przyjęto w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*.²⁸ W ramach tej analizy nie odnaleziono badań dedykowanych dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą, w związku z czym parametry kliniczne przyjęto na podstawie badań dla saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w postaci odrębnych preparatów, zakładając taką samą skuteczność i bezpieczeństwo połączenia i skojarzenia tych leków:

- SAX/MET vs SUL+MET – badanie Goke 2010 i jego przedłużenie – Goke 2013;
- SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL – porównanie pośrednie poprzez placebo w oparciu odpowiednio o Moses 2014 i LEAD-5.

Kluczowe efekty terapii oceniane w modelu to zmiana w HbA_{1c}, zmiana masy ciała i pojawienie się hipoglikemii.

6.5.1 Demografia

Populację wejściową do modelu wraz z czynnikami ryzyka zdefiniowano na podstawie badań klinicznych dotyczących analizowanych porównań, z których przyjęto również parametry skuteczności i bezpieczeństwa terapii (patrz rozdz. 6.5.2) – patrz tabele poniżej. Założono brak historii powikłań zgodnie z pierwotnymi założeniami modelu.

Ze względu na to, iż charakterystyka z badań klinicznych odpowiada chorym po niepowodzeniu monoterapii MET w przypadku badania Goke 2010 lub terapii skojarzonej MET i SUL w przypadku badań Moses 2014 i LEAD-5, w modelu chorzy rozpoczynają leczenie od razu analizowanymi lekami.

W przypadku braku części danych uzupełniono je w oparciu o polskie badanie Witek 2012 dotyczące Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce (program pilotażowy).⁴⁸ Mając na uwadze populacyjny charakter badania, ma ono jedynie charakter uzupełniający dla danych z badań klinicznych.

Tabela 6. Charakterystyka chorych – dane wejściowe.

Parametr/badanie	Goke 2010	Moses 2014 i LEAD-5
wiek, lata	57,6	57,4
odsetek kobiet	0,483	0,393
czas trwania cukrzycy, lata	5,4	9,7

Parametr/badanie	Goke 2010	Moses 2014 i LEAD-5
wzrost, m*	1,68	1,67
odsetek palących**	0,32	0,32

* w przypadku braku bezpośrednich danych w odniesieniu do wzrostu chorych, oszacowano w oparciu o masę ciała i BMI; ** UKPDS 33⁴¹ (brak danych w odpowiednich badaniach klinicznych).

Tabela 7. Czynniki ryzyka – dane wejściowe.

Parametr/badanie	Goke 2010	Moses 2014 i LEAD-5
HbA _{1c} (%)	7,7	8,3
cholesterol całkowity (mg/dl)	194,62*	194,62*
HDL (mg/dl)	50*	50*
SBP (mmHg)	139,8*	133**
masa ciała (kg)^	88,6	84,1

* Wittek 2012 (brak danych w odpowiednich badaniach klinicznych); ** LEAD-5 (brak danych w badaniu Moses 2014); ^ w przypadku braku bezpośrednich danych w odniesieniu do masy ciała chorych, oszacowano w oparciu o wzrost chorych i BMI.

6.5.2 Skuteczność i bezpieczeństwo

Głównym parametrem skuteczności w modelu jest wpływ na HbA_{1c} różniący się pomiędzy analizowanymi terapiami. Analizowane terapie mogą mieć również wpływ na różne inne czynniki ryzyka, takie jak masa ciała, SBP, cholesterol całkowity i HDL. Wartości parametrów, dotyczące pierwszego roku leczenia, przypisano dla analizowanych terapii w oparciu o badania kliniczne, zgodnie z wynikami przeprowadzonej *Analizy klinicznej*^{2B}, i przedstawiono je wraz ze źródłami w poniższej tabeli (patrz Tabela 8; w przypadku braku danych przyjęto 0):

- SAX/MET (Goke 2010) vs SUL+MET (Goke 2010);
- SAX/MET+SUL (vs placebo - Moses 2014) vs insulina+MET+SUL (vs placebo - LEAD-5).

W przypadku analizy podstawowej przyjęto brak wpływu terapii na ciśnienie krwi i poziom lipidów (brak jest odpowiednich danych w badaniach klinicznych).

W analizie podstawowej w przypadku porównania SAX/MET z SUL+MET przyjęto wartości z analizy *per protocol* dedykowanej w badaniu Goke 2010 do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. zmiany HbA_{1c} (analiza skuteczności i bezpieczeństwa w przedłużonej obserwacji stanowiła trzeciorzędowy cel badania). W ramach scenariuszy analizy wrażliwości testowano wartości alternatywne dla HbA_{1c} i masy ciała z przedłużonych obserwacji i w rozszerzonej populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego w badaniu leku i oceniono u nich co

najmniej jedną wartość początkową i w trakcie badania punktu oceny skuteczności (analiza potwierdzająca wyniki analizy pierwotnej).

Pełny efekt terapeutyczny w postaci zmiany poziomu HbA_{1c} uzyskiwany jest w ciągu 2 pierwszych lat. Na to, jaka część efektu zostanie uwzględniona w pierwszym roku wskazuje nam parametr dotyczący rozwoju korzyści terapeutycznych, ustalony zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu na 12 m-cy, co oznacza, iż część efektu terapeutycznego przypadająca na pierwszy rok leczenia nie jest zmniejszona (tj. u chorych następuje stały spadek poziomu HbA_{1c} w ciągu 2 pierwszych lat aż do osiągnięcia założonej zmiany). Następnie obserwuje się stopniowe pogorszenie kontroli glikemii (wzrost poziomu HbA_{1c}), która zgodnie z przyjęciem braku opóźnienia wzrostu HbA_{1c}, zgodnie z pierwotnymi założeniami modelu, następuje od razu po uzyskaniu pełnego efektu terapeutycznego w 2-im roku analizy.

Głównym parametrem bezpieczeństwa terapii jest częstość występowania epizodów hipoglikemii. Dane przyjęte z odpowiednich badań klinicznych (jak wyżej), zgodnie z wynikami przeprowadzonej *Analizy klinicznej*²⁸, dla częstości występowania hipoglikemii wraz ze źródłami przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tabela 9; w przypadku braku danych przyjęto 0). Dla porównania saksagliptyny w połączeniu z metforminą z pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą przyjęto wartości dla hipoglikemii potwierdzonej (stężenie glukozy we krwi ≤50 mg/dl - 2,8 mmol/l - z objawami związanymi z hipoglikemią) z podstawowej fazy badania, jako najbardziej wiarygodne wyniki. Ze względu na odmienne zdefiniowanie hipoglikemii w badaniu LEAD-5 (hipoglikemia łagodna, stężenie glukozy <3,1 mmol/l) dla porównania saksagliptyny w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika przyjęto konserwatywne założenie braku występowania hipoglikemii.^v Założono brak przerywania terapii w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia zgodnie z pierwotnymi założeniami modelu.

Parametry skuteczności i bezpieczeństwa dla insuliny stosowanej jako ostatnia linia leczenia przyjęto zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu w oparciu o raporty HTA, przeglądy systematyczne i badania kliniczne.^{49,50}

^v W przypadku porównania częstości występowania hipoglikemii z badania LEAD-5 z częstością występowania hipoglikemii w badaniu Moses 2014 (zdefiniowanej jako objawy hipoglikemii potwierdzone lub nie pomiarem stężenia glukozy we krwi) wyniki *Analizy klinicznej* w postaci ryzyka względnego dla analizowanych ramion w porównaniu z placebo były zbliżone (1,61 dla SAX/MET+SUL vs 1,73 dla insuliny+MET+SUL, RR=0,93 [95%CI: 0,36; 2,44], p=ns; wynik nieistotny statystycznie).

Tabela 8. Skuteczność analiz w innych terapiach.

Porównanie	HbA _{1c}	Czynniki ryzyka CV – zmiana w skali roku						
	redukcja w 1 roku, %	rozwój korzyści terapeutycznej, m-ce [^]	opóźnienie wzrostu HbA _{1c} , lata [^]	zmiana w skali roku ^{^^}	SBP*	cholesterol całkowity, mg/dl	HDL	masa ciała, kg
SAX/MET	-0,74 (Goke 2010 PP) SA:** -0,57 (Goke 2010 FA) -0,41 (Goke 2013 FA)	12	0	0,759	0	0	0	-1,100 (Goke 2010) SA -1,500 (Goke 2013)
SUL+MET	-0,80 (Goke 2010 PP) SA:** -0,66 (Goke 2010 FA) -0,35 (Goke 2013 FA)	12	0	0,759	0	0	0	1,100 (Goke 2010) SA 1,300 (Goke 2013)
SAX/MET+SUL vs PLA	-0,66 (Moses 2014)	12	0	0,759	0	0	0	0,80 (Moses 2014)
insulina+MET+SUL vs PLA	-0,85 (LEAD-5)	12	0	0,759	0	0	0	2,02 (LEAD-5)
leczenie kolejnej linii								
insulina	-1,11 (Vaugh 2010**)	12	0	0,759	0	0	0	1,900 (Montanana 2008 ⁵⁹)

CV – sercowo-naczyniowe; PLA – placebo; [^] założenie pierwotnych autorów modelu; ^{^^} Łopatyński 2001⁵⁸; * w przypadku braku danych przyjęto 0; ** w badaniu Goke 2010 analizę pierwszorzędowego punktu końcowego i analizy drugorzędowych kluczowych punktów oceny skuteczności dla HbA_{1c} przeprowadzono w analizie *per protocol* (ang. *per-protocol analysis set*, PP); pełna analiza (ang. *full analysis set*, FA), która obejmowała chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego w badaniu leku i oceniono u nich co najmniej jedną wartość początkową i w trakcie badania punktu oceny skuteczności, została użyta jako analiza potwierdzająca dla pierwszorzędowego punktu końcowego i pozostałych punktów oceny skuteczności.

Tabela 9. Bezpieczeństwo analizowanych terapii.*

Porównanie	Hipoglikemia objawowa, liczba zdarzeń/rok	Prawdopodobieństwo ciężkiej hipoglikemii/rok**
SAX/MET	0 (Goke 2010, BC i Goke 2013, SA)	0 (Goke 2010)
SUL+MET	0,081 (Goke 2010), SA: 0,091 (Goke 2013)	0,016 (Goke 2010)
SAX/MET+SUL vs PLA	0 (założenie przyjęte ze względu na różne definicje hipoglikemii w badaniach Moses 2014 i LEAD-5)	0
insulina+MET+SUL vs PLA	0 (założenie przyjęte ze względu na różne definicje hipoglikemii w badaniach Moses 2014 i LEAD-5)	0
leczenie kolejnej linii		
insulina	0,616 (Waugh 2010 ⁴⁹)	0,022 (Waugh 2010 ⁴⁹)

* dla przerwania terapii przyjęto wartość 0 zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu; ** w przypadku braku danych przyjęto 0; na – nie dotyczy (ang. *not applicable*); Goke 2010 – hipoglikemia objawowa potwierdzona ≤ 50 mg/dl (2,8 mmol/l); Moses 2014 - objawy hipoglikemii potwierdzone lub nie pomiarem stężenia glukozy we krwi lub hipoglikemia objawowa potwierdzona ≤ 50 mg/dl (2,8 mmol/l); LEAD-5 – hipoglikemia łagodna, stężenie glukozy $< 3,1$ mmol/l.

6.6 Parametry kosztowe

W poniższej tabeli przedstawiono finansowanie analizowanych terapii w Polsce w leczeniu cukrzycy, zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r.).⁵² Leczenie inhibitorami DPP-4, w tym saksagliptyną (w połączeniu z metforminą), nie jest obecnie finansowane w Polsce (wildagliptyna i sitagliptyna, które uzyskały pozytywne rekomendacje Prezesa AOTM^{4,5,6} nie znalazły się jeszcze na obowiązującym wykazie leków refundowanych).

Koszty roczne terapii uwzględnione w modelu oszacowano w oparciu o dawkowanie z badań klinicznych i publikacji Grzeszczak 2012 oraz koszty jednostkowe na podstawie Obwieszczenia MZ i danych Wnioskodawcy. Sposób oszacowania kosztów terapii przedstawiono w rozdz. 6.6.1. W kosztach tych poza zakupem substancji czynnych uwzględniono również koszty monitorowania poziomu glikemii przez chorego w postaci pasków i igieł do nakłuwaczy (patrz rozdz. 6.6.1.3).

Koszty leczenia powikłań przypisano w oparciu o opublikowane dane dla Polski - Grzeszczak 2012⁷ - patrz rozdz. 6.6.2.

Oszacowane koszty podane są w PLN i są aktualne na listopad 2014 r., w tym uwzględniają obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.

Pominięto koszty wizyt u lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ), ponieważ liczba wizyt nie wpłynie na zmianę kosztów leczenia u lekarza POZ (stawka kapitacyjna nie stanowi kosztu nieróżnicującego).

W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co oznacza, że całkowite koszty leczenia chorych z cukrzycą mogą być niedoszacowane.

Tabela 10. Finansowanie analizowanych terapii.

Substancja czynna	Wskazanie refundacyjne	Odpłatność chorego
metformina	cukrzyca*	ryczałt
pocho dne sulfonilomocznika		
gliklazyd	cukrzyca	ryczałt
glimepiryd	cukrzyca	ryczałt
glipizyd	cukrzyca	ryczałt
insuliny		
insulina detemir	cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z HbA _{1c} ≥8% oraz	30%

Substancja czynna	Wskazanie refundacyjne	Odpłatność chorego
insulina glargine	cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)	30%
insulina ludzka**	cukrzyca	ryczałt
insulina izofanowa#	cukrzyca	ryczałt
inhibitory DPP-4		
saksagliptyna (w połączeniu z metforminą)	obecnie nierefundowana, wnioskowany poziom odpłatności 30% u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2: <ul style="list-style-type: none"> • po nieskuteczności metforminy; • po nieskuteczności terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonylomocznika 	

* wymienione również wskazanie pozarejestrycyjne dla metforminy: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników; ** *insulinum humanum* – preparaty: Humulin N®, Gensulin N® – 2 preparaty, Insuman Basal SoloStar®, Polhumin N®; # *insulinum isophanum* – preparaty: Insulatard Penfill®, Insuman Basal®.

6.6.1 Koszty terapii uwzględnione w modelu

6.6.1.1 Dawkowanie

Dawkowanie leków przyjęto w oparciu o badania kliniczne dla porównywanych interwencji:

- badanie Goke 2010 (SAX/MET, SUL+MET),
- Moses 2014 (SAX z ramienia SAX/MET+SUL),
- LEAD-5 (insulina+MET+SUL oraz SUL z ramienia SAX/MET+SUL ze względu na brak odpowiednich danych w badaniu Moses 2014).

Dawkę insuliny jako kolejnej linii leczenia po analizowanych terapiach przyjęto na 40 IU/d. Jest to zgodne z założeniem przyjętym we wcześniejszej dokumentacji złożonej do AOTM i publikacją Grzeszczak 2012 oraz ze zdefiniowaną dawką dobową (ang. *defined*

daily doses, DDD) według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*⁵³).

Przyjęte dawkowanie analizowanych leków zebrano w poniższej tabeli. W przypadku ramienia interwencji uwzględniono dawkę saksagliptyny zgodnie z badaniami klinicznymi, WHO i ChPL. Preparat Komboglyze® stanowi połączenie saksagliptyny i metforminy, stąd nie uwzględniono już dawki metforminy. Oba preparaty Komboglyze®, pomimo różnej zawartości metforminy przy takiej samej zawartości saksagliptyny, mają taką samą cenę, w związku z czym dawka metforminy nie różnicuje kosztów ramienia interwencji.

Dawka dobową metforminy w przypadku preparatu Komboglyze® odpowiadająca 5 mg SAX wyniosłaby 1700 lub 2000 mg, tj. mniej niż w ramieniu komparatora SUL+MET. Gdyby w ramieniu komparatora obniżyć dawkę do 2000 mg, koszty ramienia zmniejszyłyby się zaledwie o 3% (gdyby dawkę MET obniżyć do 1700 mg, koszty zmniejszyłyby się o ok. 6-7% w ramieniu MET+SUL i ok. 1-2% w ramieniu insulina+MET+SUL). Dawka metforminy ma więc znikomy wpływ na wyniki analizy, jednakże należy zauważyć, że w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym odchyłono koszty ramienia komparatora o -10% (SA 4B, patrz rozdz. 6.9.1).

Tabela 11. Dawkowanie analizowanych leków.

Porównanie, lek	Dawka dobową, mg	Źródło
SAX/MET vs SUL+MET		
• SAX	5	Goke 2010/DDD wg WHO/ChPL
• MET	na	podawana razem z SAX w jednej tabletkie
• SUL	12,5*	Goke 2010 (glipizyd)
• MET	2250**	Goke 2010
SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL		
• SAX	5	Moses 2014/DDD wg WHO/ChPL
• MET	na	podawana razem z SAX w jednej tabletkie
• SUL	4	LEAD-5 (glimepiryd)*
• insulina	24 IU	LEAD-5
• MET	2000	LEAD-5
• SUL	4	LEAD-5 (glimepiryd)
leczenie kolejnej linii		
insulina	40 IU	założenie zgodnie z Grzeszczak 2012

* średnia dawka dla podanego zakresu w badaniu klinicznym (5-20 mg/d), dawka zbliżona do DDD wg WHO; ** średnia dawka dla podanego zakresu dawek w badaniu klinicznym (1500-3000 mg/d); * brak odpowiednich danych w badaniu Moses 2014.

6.6.1.2 Koszty jednostkowe

W przypadku leków obecnie refundowanych w leczeniu cukrzycy (gliklazyd, glipizyd, glimepiryd, metformina, insuliny) koszty jednostkowe leków przyjęto zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r.)⁵² z uwzględnieniem udziału poszczególnych preparatów w rynku według danych sprzedażowych NFZ dostępnych za rok 2014 (tj. od stycznia do lipca 2014 r.).⁵⁴ W przypadku insuliny, zgodnie z wytycznymi klinicznymi³⁵, uwzględniono preparaty insuliny długo działających, tj. insulinę detemir (Levemir®), insulinę glargine (Lantus® - 2 preparaty), insulinę ludzką (Humulin N®, Gensulin N® - 2 preparaty, Insuman Basal SoloStar®, Polhumin N®) oraz insulinę izofanową (Insulatard Penfill®, Insuman Basal®).

Wnioskowane jest finansowanie saksagliptyny w połączeniu z metforminą w dwu- i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 [REDACTED] (szczegółowe uzasadnienie grupy limitowej patrz 7 w *Analizie problemu decyzyjnego*³).

[REDACTED]

Dane kosztowe dla obu preparatów saksagliptyny w połączeniu z metforminą zebrano w poniższej tabeli. [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 12. Dane kosztowe dla preparatu Komboglyze® - dane Wnioskodawcy.

Nazwa handlowa	Opakowanie handlowe	Cena zbytu netto* [PLN/opak.]	Urzędowa cena zbytu** [PLN/opak.]	Cena hurtowa brutto*** [PLN/opak.]	Cena detaliczna [PLN/opak.]	Odpłatność	Koszt dla NFZ [PLN/opak.]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* dostarczona przez Wnioskodawcę; ** tj. z uwzględnieniem 8% podatku VAT; *** marża 5%.

Tabela 13. Koszty jednostkowe zakupu saksagliptyny w połączeniu z metforminą, PLN.

Koszt za opakowanie		Koszt za DDD*		Koszt za mg	
Koszt NFZ	Koszt NFZ+pacjenta	Koszt NFZ	Koszt NFZ+pacjenta	Koszt NFZ	Koszt NFZ+pacjenta
■	■	■	■	■	■

Koszty jednostkowe leków zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 14. Koszty jednostkowe zakupu leków.

Lek	Koszt jednostkowy, PLN/mg		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+pacjenta	
glipizyd	0,01	0,05	Obwieszczenie MZ ⁵⁴ , dane NFZ ⁵⁴
glipepiryd	0,08	0,16	Obwieszczenie MZ ⁵⁴ , dane NFZ ⁵⁴
metformina	0,0002	0,0003	Obwieszczenie MZ ⁵⁴ , dane NFZ ⁵⁴
średnia z insulin*	0,07 PLN/IU	0,09 PLN/IU	Obwieszczenie MZ ⁵⁴ , dane NFZ ⁵⁴

* insuliny bazalne długo działające - preparaty refundowane: insulina detemir (Levemir[®]), insulina glargine (Lantus[®] - 2 preparaty), insulina ludzka (Humulin N[®], Gensulin N[®] - 2 preparaty, Insuman Basal SoloStar[®], Polhumim N[®]), insulina izofanowa (Insulatard Penfill[®], Insuman Basal[®]).

6.6.1.3 Koszty pasków i nakłuwaczy

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r. chorzy stosujący doustne leki przeciwcukrzycowe pomiary glikemii wykonują codziennie o różnych porach dnia oraz dodatkowo raz w tygodniu skrócony profil glikemii (4 pomiary: na czczo i po głównych posiłkach). W przypadku chorych leczonych stałymi dawkami insuliny zalecane są 1-2 pomiary glikemii codziennie, raz w tygodniu skrócony profil glikemii (4 pomiary: na czczo i po głównych posiłkach) oraz raz w miesiącu pełny profil glikemii (10 pomiarów: na czczo, przed każdym głównym posiłkiem, 2 godziny po każdym głównym posiłku, przed snem, o godzinie 24.00, w godz. 2.00-4.00). W przypadku intensywnej insulinoterapii (tj. wielokrotne - co najmniej 3 × dziennie - wstrzyknięcia insuliny) częstość pomiarów glikemii wynosi co najmniej 4.

W związku z powyższym oszacowano, że chorzy stosujący leki doustne zużywają średnio 1,4 pasków i nakłuwaczy dziennie, natomiast insuliną jako komparatorem dla

⁵⁴ Zdefiniowana dawka dobową (ang. *defined daily dose*) DDD dla saksagliptyny wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wynosi 5 mg (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10BH03 [stan na 03.04.2014 r.]).

saksagliptyny w połączeniu z metforminą – 2,1 pasków i nakłuwaczy dziennie (przyjęto średnie zużycie 1,5 pasków i nakłuwaczy dziennie oprócz zalecanego skróconego i pełnego profilu glikemii), a w przypadku insulinoterapii w kolejnej linii leczenia – 4.

Koszt pasków diagnostycznych wykorzystywanych w celu badania glukozy we krwi przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. z uwzględnieniem udziału poszczególnych opakowań w rynku według dostępnych danych sprzedażowych NFZ za rok 2014.⁵⁴

Koszty igieł i nakłuwaczy wykorzystywanych w celu badania glukozy we krwi przyjęto z witryny internetowej Medmess <http://www.medycyna.medmess.pl/igly-i-nakluwacze,45.html>⁵⁶ – obliczono średnią arytmetyczną dla dostępnych wyrobów. Igły i nakłuwacze nie są refundowane (koszty ponoszone wyłącznie przez chorego, tj. uwzględnione jedynie w perspektywie łącznej NFZ i pacjenta).

Koszty dzienne pasków i nakłuwaczy zebrano w poniższej tabeli (koszty roczne patrz Tabela 16 w rozdz. 6.6.1.4).

Tabela 15. Koszty pasków i nakłuwaczy stosowanych do oznaczania glukozy we krwi.

Lek	Wyrób medyczny	Zużycie szt./dzień*	Koszt NFZ, PLN/szt.	Koszt NFZ + pacjent, PLN/szt.
leki doustne	paski	1,4	0,55	0,81
	igły i nakłuwacze	1,4	0,00	0,42
insulina+leki doustne	paski	2,1	0,55	0,81
	igły i nakłuwacze	2,1	0,00	0,42
insulina	paski	4,0	0,73	0,81
	igły i nakłuwacze	4,0	0,00	0,42

* zużycie zgodne z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

6.6.1.4 Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono koszty roczne nabycia substancji czynnych użytych w modelu. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne istotne z punktu widzenia płatnika lub pacjenta, tj. koszty zakupu leków i monitorowania glikemii (paski diagnostyczne, igły i nakłuwacze). Pominięto koszty wizyt u lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ), ponieważ liczba wizyt nie wpłynie na zmianę kosztów leczenia u lekarza POZ (stawka kapitacyjna nie jest kosztem nieróżnicującym).

Tabela 16. Koszty terapii rocznej.

Terapia	Dawkowanie w BC, mg/d	Koszty leków		Koszty testów paskowych i nakłuwaczy		Koszty łączne ramienia	
		Koszt z perspektywy NFZ, PLN	Koszt z perspektywy NFZ+pacjenta, PLN	Koszt z perspektywy NFZ, PLN	Koszt z perspektywy NFZ+pacjenta, PLN	Koszt z perspektywy NFZ, PLN	Koszt z perspektywy NFZ+pacjenta, PLN
SAX/MET vs SUL+MET							
SAX/MET	5+1700/2000*	█	█	289,24	637,81	█	█
SUL+MET	12,5+2250	165,53	477,03	289,24	637,81	454,77	1 114,85
SAX/MET+ SUL vs insulina+MET+SUL							
SAX/MET+SUL	5+1700/2000*+4	█	█	289,24	637,81	█	█
insulina+MET+SUL	24 IU+2000+4	871,49	1 212,37	432,55	953,84	1 304,03	2 166,21
leczenie kolejnej linii							
insulina	40 IU	1 053,59	1 245,21	1 063,40	1 785,88	2 116,99	3 031,09

* dawka MET zgodnie z zawartością w preparatach Komboglyze® - █

6.6.2 Koszty leczenia powikłań

W poniższej tabeli przedstawiono koszty leczenia powikłań, w tym ciężkiej hipoglikemii, przyjęte w modelu. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co oznacza, że koszty powikłań związanych z cukrzycą mogą być niedoszacowane.

Koszty przyjęto w oparciu o publikację Grzeszczak 2012,⁷ w której oszacowano koszty wchodzące do niniejszego modelu na 2009 rok, dlatego powiększono je o współczynniki inflacji (3,5% w 2009 r. 2,6% w 2010 r, 4,3% w 2011 r., 3,7% w 2012 r. i 0,9% w 2013 r. – dane GUS).⁵⁷

Publikacja Grzeszczak 2012 stanowi analizę kosztów-użyteczności saksagliptyny w porównaniu z insuliną NPH w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w leczeniu cukrzycy typu 2 w Polsce z perspektywy NFZ. Analiza została przeprowadzona przy użyciu modelu Cardiff, dlatego kategorie kosztów przedstawione w analizie odpowiadają kategoriom uwzględnionym w niniejszej analizie. Koszty w publikacji Grzeszczak 2012 są kosztami oszacowanymi w ramach wcześniejszej dokumentacji złożonej do AOTM (pozytywne stanowisko AOTM w odniesieniu do refundowania saksagliptyny (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2 z 2010 roku²) i wykorzystanymi w aktualizacji modelu (pozytywne stanowisko AOTM w odniesieniu do refundowania saksagliptyny (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2 z 2014 roku²⁶). Publikacja Grzeszczak 2012 stanowi ono wiarygodne źródło kosztów leczenia powikłań cukrzycy w Polsce. Koszty z publikacji na rok 2009 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Koszty leczenia powikłań cukrzycy na rok 2009 (Grzeszczak 2012).

Zdarzenie	Koszty zdarzeń zakończonych zgonem	Koszty zdarzeń niezakończonych zgonem	Koszty leczenia podtrzymujące	Źródło
zdarzenia makronaczyniowe				
choroba niedokrwienna serca	na	3 897	3 897	W. Banasiak (konsultacja, lipiec 2009)
zawał serca	7 956	10 338	2 548	Ministerstwo Zdrowia, Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych PL-ACS*
zastoinowa niewydolność serca	2 805	3 231	3 231	opinia ekspercka (grupa badawcza PolKARD 2003-2005)
udar	2 232	13 737	7 054	M. Niewada (konsultacja, lipiec 2009)
zdarzenia mikronaczyniowe				

Zdarzenie	Koszty zdarzeń zakończonych zgonem	Koszty zdarzeń niezakończonych zgonem	Koszty leczenia podtrzymujące go	Źródło
amputacja	6 120	8 011	1 956	Ministerstwo Zdrowia
utrata wzroku	na	6 120	1 410	Ministerstwo Zdrowia
ESRD	na	68 042	65 380	Ministerstwo Zdrowia
ciężka hipoglikemia**	597			w oparciu o rozkład kosztów hospitalizacji, pomocy na ostrym dyżurze i porady lekarskiej wg danych NFZ

* www.rejestroz.w.republika.pl/; ** przyjęto brak kosztów w przypadku hipoglikemii objawowej, zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu i założeniami we wcześniejszej analizie (Grzeszczak 2012); nie na - nie dotyczy.

Poniżej zebrano koszty użyte w modelu, oszacowane w oparciu o koszty z publikacji Grzeszczak 2012 przy uwzględnieniu współczynników inflacji.

Tabela 18. Koszty leczenia powikłań cukrzycy uwzględnione w modelu (analiza podstawowa), PLN.*

Zdarzenie	Koszty zdarzeń zakończonych zgonem	Koszty zdarzeń niezakończonych zgonem	Koszty leczenia podtrzymujące go	Źródło
zdarzenia makronaczyniowe				
choroba nie dokrwienna serca	na	4 516	4 516	Grzeszczak 2012,7 w współczynniki inflacji wg GUS ⁵⁷
zawał serca	9 220	11 981	2 953	Grzeszczak 2012,7 w współczynniki inflacji wg GUS ⁵⁷
zastoinowa niewydolność serca	3 251	3 744	3 744	Grzeszczak 2012,7 w współczynniki inflacji wg GUS ⁵⁷
udar	2 587	15 920	8 175	Grzeszczak 2012,7 w współczynniki inflacji wg GUS ⁵⁷
zdarzenia mikronaczyniowe				
amputacja	7 092	9 284	2 267	Grzeszczak 2012,7 w współczynniki inflacji wg GUS ⁵⁷
utrata wzroku	na	7 092	1 634	Grzeszczak 2012,7 w współczynniki inflacji

Zdarzenie	Koszty zdarzeń zakończonych zgonem	Koszty zdarzeń niezakończonych zgonem	Koszty leczenia podtrzymujące go	Źródło
ESRD	na	78 853	75 768	wg GUS ⁵⁷ Grzeszczak 2012,7 współczynniki inflacji wg GUS ⁵⁷
ciężka hipoglikemia	692			Grzeszczak 2012,7 współczynniki inflacji wg GUS ⁵⁷

* podano wartości zaokrąglone.

Dostępne jest również oszacowanie kosztów powikłań cukrzycy dla modelu CORE (Szmurło 2011⁵⁸), jednakże kategorie kosztów uwzględnionych w tym modelu nie pokrywają się w pełni z kategoriami uwzględnionymi w modelu Cardiff. Co więcej, koszty te podano w EUR, bez podania użytego przelicznika z PLN. Przy uwzględnieniu średniego kursu EUR na rok 2011 według Europejskiego Banku Centralnego, koszty te niewiele różnią się od kosztów z publikacji Grzeszczak 2012 (różnice 2-5%, z wyjątkiem kosztu udaru, który różni się o ok. 10% do kosztu udaru z publikacji Grzeszczak 2012). Przy uwzględnieniu współczynników inflacji według GUS w obu publikacjach, oszacowane koszty na 2012 r. różnią się ok. 10%, z wyjątkiem udaru w pierwszym roku, z publikacji Szmurło 2011 w porównaniu z udarem niezakończonym zgonem z publikacji Grzeszczak 2012 – różnica ok. 20% oraz udaru w kolejnym roku, z publikacji Szmurło 2011 w porównaniu z kosztami leczenia podtrzymującego w przypadku udaru w publikacji Grzeszczak 2012 – różnica 3%. Z tego względu w ramach analizy wrażliwości odchyłono koszty leczenia powikłań (w tym ciężkiej hipoglikemii) o $\pm 20\%$ (patrz tabele poniżej).

Tabela 19. Koszty leczenia powikłań cukrzycy uwzględnione w modelu w ramach analizy wrażliwości – koszty w BC + 20%, PLN.*

Zdarzenie	Koszty zdarzeń zakończonych zgonem	Koszty zdarzeń niezakończonych zgonem	Koszty leczenia podtrzymującego
choroba niedokrwienna serca	na	5 419	5 419
zawał serca	11 064	14 377	3 543
zastoinowa niewydolność serca	3 901	4 493	4 493
udar	3 104	19 104	9 810
amputacja	8 511	11 141	2 720
utrata wzroku	na	8 511	1 961

Zdarzenie	Koszty zdarzeń zakończonych zgonem	Koszty zdarzeń niezakończonych zgonem	Koszty leczenia podtrzymującego
ESRD	na	94 624	90 922
ciężka hipoglikemia	830		

*podano wartości zaokrąglone.

Tabela 20. Koszty leczenia powikłań cukrzycy uwzględnione w modelu w ramach analizy wrażliwości – koszty w BC - 20%, PLN.*

Zdarzenie	Koszty zdarzeń zakończonych zgonem	Koszty zdarzeń niezakończonych zgonem	Koszty leczenia podtrzymującego
choroba nie dokrwienna serca	na	3 613	3 613
zawał serca	7 376	9 584	2 362
zastoinowa niewydolność serca	2 601	2 995	2 995
udar	2 069	12 736	6 540
amputacja	5 674	7 427	1 813
utrata wzroku	na	5 674	1 307
ESRD	na	63 083	60 615
ciężka hipoglikemia	553		

*podano wartości zaokrąglone.

6.7 Dyskontowanie

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych, dla analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% wyników zdrowotnych.^{15B}

Wartości stopy dyskontowej są przedmiotem analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTM (5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów).

6.8 Walidacja modelu

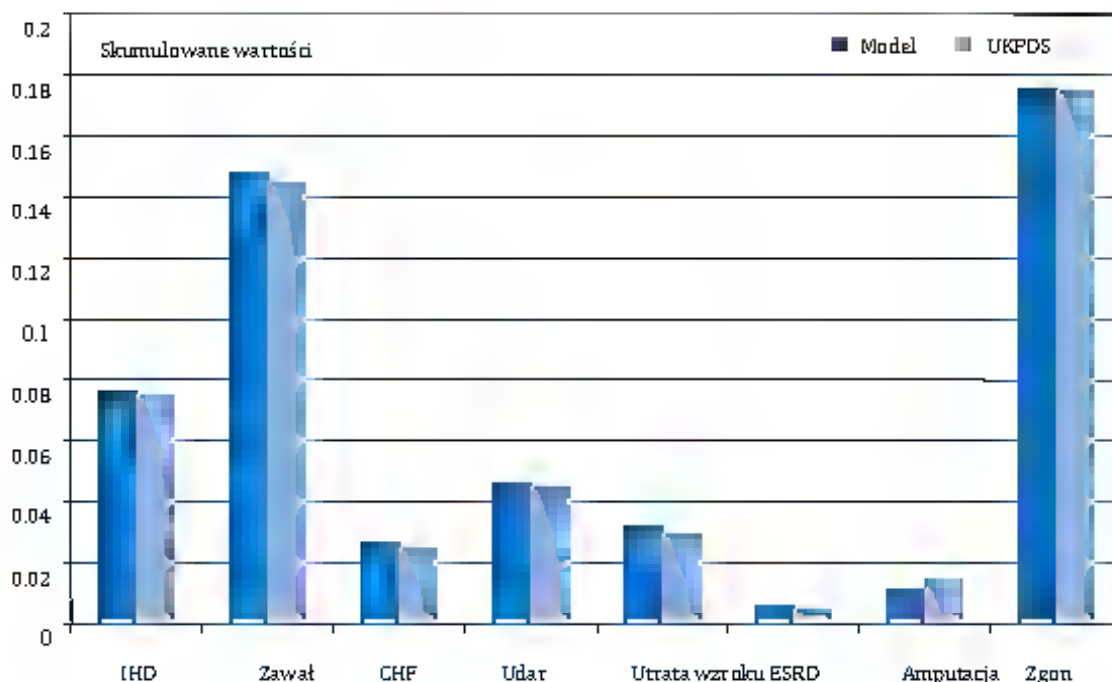
Modelowanie progresji cukrzycy i wpływu leczenia jest złożone i istnieje kilka podejść do modelowania tego zagadnienia. Podejście zastosowane w niniejszej analizie (modelowanie czynników ryzyka, ich związek ze zdarzeniami związanymi z cukrzycą, koszty i wyniki zdrowotne) było walidowane na kilka sposobów. Model jest oparty na przyjętym dla cukrzycy typu 2 modelu Eastmana, po raz pierwszy opublikowanym w 1997 roku.⁵⁹ Został on zaktualizowany przy użyciu nowych dostępnych danych. Obecna

wersja modelu jest oparta na równaniach ryzyka i parametrach wejściowych z badania UKPDS 68²⁴, co zwiększa jego wiarygodność. Zwalidowane zostały również zmienne wyjściowe. Zmienne wyjściowe zostały porównane z opublikowanymi wynikami dla podobnych populacji i interwencji. Przedstawienie wyników i porównanie ich do danych z modeli UKPDS, Eastman i Cardiff przemawia za wiarygodnością modelu i stawia go na równi z innymi stosowanymi rozwiązaniami. Został on również przedstawiony na czwartym spotkaniu *Mount Hood Challenge* w 2004 roku. Spotkania *Mount Hood Challenge* odbywają się od 2000 roku i stanowią forum dyskusyjne dla porównywania modeli i dyskusji kluczowych osiągnięć w tej dziedzinie. Podczas czwartego spotkania *Mount Hood Challenge* w 2004 roku przedstawiono osiem grup modeli, za pomocą których symulowano wyniki dla pacjentów na podstawie opublikowanych badań klinicznych i konfrontowano je z wynikami rzeczywistymi z obserwacji klinicznych. Wyniki walidacji oraz przesłanki dotyczące istotnych różnic między modelami zostały opisane szczegółowo w raporcie z czwartego spotkania *Mount Hood Challenge* opublikowanym w *Diabetes Care* w 2007 roku.⁶⁰

Dodatkowo została przeprowadzona również wewnętrzna walidacja modelu. M.in. długofalowy odsetek ciężkich zdarzeń związanych z cukrzycą oczekiwany w modelu porównano z obserwacjami z badania UKPDS 68.²⁴ Na poniższym rysunku przedstawiono skumulowane częstości występowania zdarzeń związanych z cukrzycą w ciągu 12 lat, otrzymane w modelu oraz obserwowane w badaniu UKPDS 68.

Przeprowadzono również walidację wewnętrzną w odniesieniu do poprzednich wersji modelu.

Rysunek 5. Skumulowane częstotliwości wystąpienia ciężkich zdarzeń związanych z rozwojem cukrzycy w ciągu 12 lat, zaobserwowane w populacji z badania UKPDS i przewidywane w modelu AZ/BMS Cardiff Long-term Cost-Utility.



CHF - zastoinowa niewydolność serca; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; IHD - choroba niedokrwienna serca.

6.8.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

6.8.1.1 Strategia wyszukiwania

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych modeli oceniających opłacalność leczenia saksagliptyną (w połączeniu lub w skojarzeniu z metforminą) w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności metforminy lub metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.⁶¹ Bazę danych *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>) przeszukano używając następujących słów kluczowych: „saxagliptin”, „onglyza”, „komboglyze”, „kombiglyze”.

Wyszukiwania nie ograniczono do konkretnej jednostki chorobowej, populacji ani komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 07.11.2014 r. (bazy MEDLINE i *the Cochrane Library* oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry*) i 12.11.2014 r. (bazy EMBASE i *Centre for Reviews and Dissemination*). Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).

Tabela 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla saksagliptyny w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 07.11.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	181 904
#2	Cost allocation [MH]	1 943
#3	Cost-benefit analysis [MH]	60 167
#4	Cost control [MH]	28 960
#5	Cost savings [MH]	8 869
#6	Cost of illness [MH]	17 902
#7	Cost sharing [MH]	3 617
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	181 904
#9	saxagliptin[nm]	152
#10	saxagliptin[tw]	316
#11	komboglyze[tw]	0
#12	kombiglyze[tw]	1
#13	3-hydroxyadamantylglycine-4,5-methanoproline nitrile hydrate[tw]	0
#14	onglyza[tw]	15
#15	BMS 477118[tw]	8
#16	BMS477118[tw]	0
#17	BMS-477118[tw]	8
#18	#9 or #10 or #11 or #14 or #15 or #16 or #17	316
#19	#8 AND #18	7

Tabela 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla saksagliptyny w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 12.11.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	65 087
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	101 555
#3	'Cost of illness'/exp	14 248
#4	'Cost control'/exp	49 888
#5	'Cost minimization analysis'/exp	2 562
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	211 180
#7	'saxagliptin'/exp	1 470
#8	saxagliptin:ab,ti	559
#9	'3 hydroxydamantylglycine 4,5 methanoprolinenitrile hydrate':ab,ti	0
#10	onglyza:ab,ti	29
#11	komboglyze:ab,ti	2
#12	kombiglyze:ab,ti	4
#13	'BMS 477118':ab,ti	10
#14	bms477118:ab,ti	0
#15	'bms-477118':ab,ti	10
#16	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1 509
#17	#6 AND #16	68
#18	#17 AND [embase]/lim	67

Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla saksagliptyny w systemie bazy the Cochrane Library; dane na dzień 07.11.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	22 933
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	16
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	16 397
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	1 194
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	925
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 154
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	40
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	22 933
#9	(saxagliptin):ti,ab,kw	90
#10	(3 hydroxydamantylglycine 4,5 methanoprolinenitrile hydrate):ti,ab,kw	0

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#11	(onglyza):ti,ab,kw	11
#12	(komboglyze):ti,ab,kw	0
#13	(kombiglyze):ti,ab,kw	0
#14	(BMS 477118):ti,ab,kw	2
#15	(BMS477118):ti,ab,kw	0
#16	(BMS-477118):ti,ab,kw	2
#17	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	90
#18	#8 AND #17	6

Tabela 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla saksagliptyny w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 12.11.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	saxagliptin	31
#2	Onglyza	7
#3	komboglyze	0
#4	kombiglyze	0
#5	#1 or #2 or #3 or #4	31

Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla saksagliptyny w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 07.11.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	saxagliptin	4
#2	Onglyza	1
#2	komboglyze	0
#2	kombiglyze	0

6.8.1.2 Wyniki przeglądu

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 07.11.2014 r. (bazy MEDLINE i *the Cochrane Library* oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry*) i 12.11.2014 r. (bazy EMBASE i *Centre for Reviews and Dissemination*) zidentyfikowano 19 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM⁶²/PRISMA,⁶³ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na poniższym schemacie.

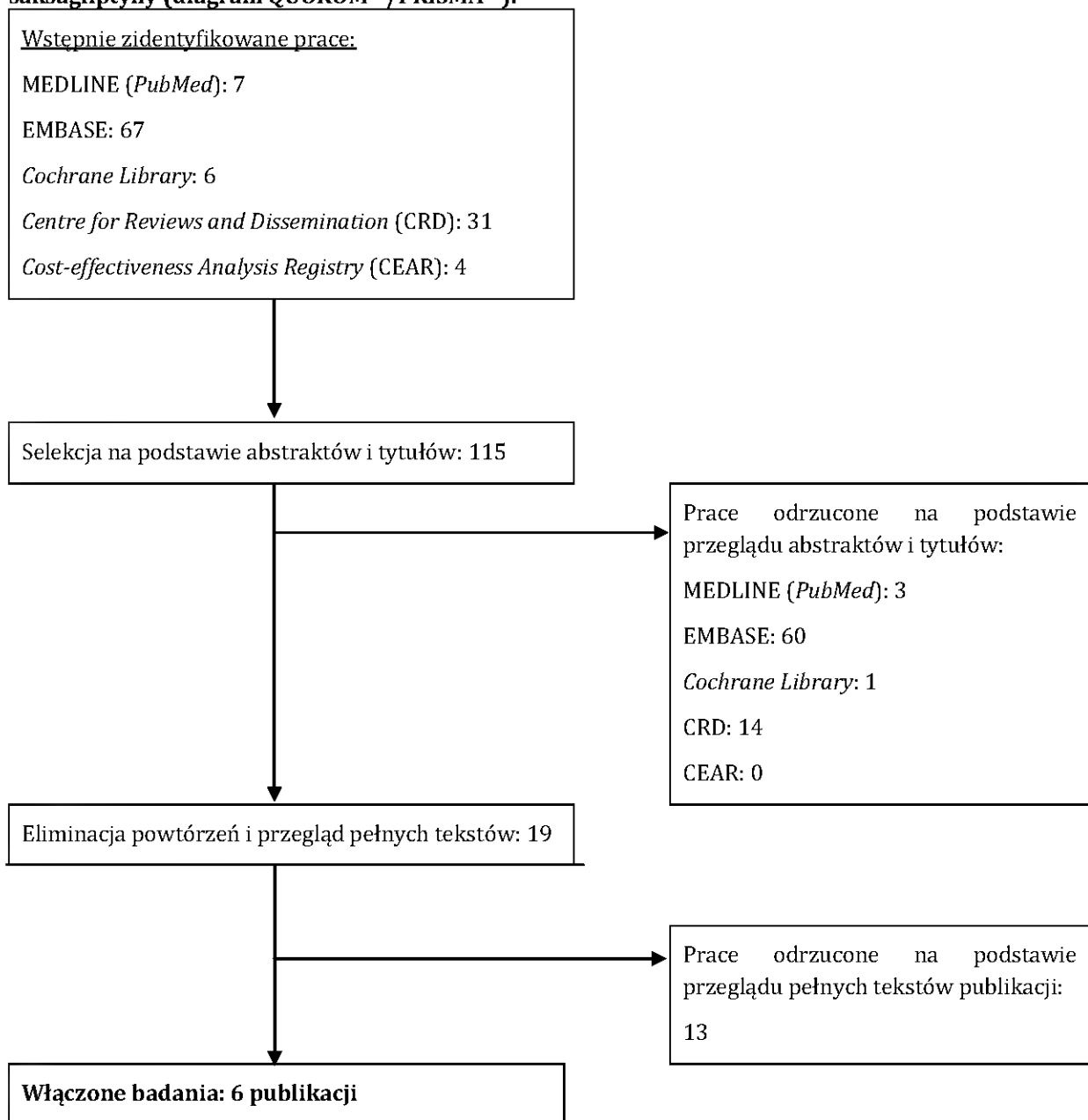
Poszukiwano analiz ekonomicznych lub raportów HTA zawierających wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla saksagliptyny w połączeniu lub w

skojarzeniu z metforminą z dowolnym komparatorem. Szukano publikacji pełnotekstowych, tj. nie włączano abstraktów konferencyjnych. Do oceny włączono publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim, nie zastosowano natomiast ograniczeń czasowych. Nie ograniczono się do publikacji dotyczących specyficznie saksagliptyny w połączeniu z metforminą.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 6 opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w analizowanej populacji chorych z cukrzycą typu 2. Nie odnaleziono analiz dedykowanych dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą.

Spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych przedstawiono w aneksie.

Rysunek 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla saksagliptyny (diagram QUOROM⁶²/PRISMA⁶³).



W publikacji Grzeszczak 2012⁶⁴ opisano ocenę kosztów-żyteczności saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z insuliną NPH w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, w warunkach polskich. Wykorzystano opisany i zwalidowany wcześniej model *Cardiff Diabetes Model* uwzględniający aktualne strategie leczenia. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w 40-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla porównania saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą z insuliną w skojarzeniu z metforminą były następujące:

- Stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą (po nieskuteczności metforminy) pozwala na uzyskanie dodatkowego 0,13 roku życia w pełnym zdrowiu w porównaniu do stosowania insuliny w skojarzeniu z metforminą. Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności oszacowano na 27 454 PLN/QALY.
- Największy wpływ na współczynniki kosztów-żyteczności miały wartości spadków żyteczności związane m.in. ze wzrostem masy ciała, wystąpieniem hipoglikemii, strachem przed iniekcją, zmianą HbA_{1c} i wiekiem.
- Przy uwzględnieniu progu opłacalności na poziomie 100 000 PLN/QALY, prawdopodobieństwo kosztowej efektywności saksagliptyny wynosi 74%.

Według autorów badania saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą może stanowić kosztowo-efektywną opcję terapeutyczną w porównaniu do stosowania insuliny w skojarzeniu z metforminą w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia I linią w Polsce.

W publikacji Nita 2012⁶⁵ opisano ocenę kosztów-żyteczności i kosztów efektywności saksagliptyny (w skojarzeniu z metforminą) w porównaniu z rozyglitazonem i pioglitazonem (w skojarzeniu z metforminą) w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia metforminą w warunkach brazylijskiego systemu opieki zdrowotnej. Model został opracowany z wykorzystaniem danych pochodzących z badania UKPDS, w którym wykazano związek pomiędzy wartością HbA_{1c} skurczowego ciśnienia tętniczego oraz wystąpieniem zdarzeń mikro- i makronaczyniowych. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej były następujące:

- Całkowity koszt leczenia saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą oszacowano na 33 023 BRL (44 000 PLN; na podstawie średnich kursów walut NBP z dnia 1.04.2014 r.),⁶⁶ natomiast koszt leczenia pioglitazonem i rozyglitazonem w skojarzeniu z metforminą - odpowiednio na 37 019 BRL (49 324 PLN) i 36 898 BRL (49 163 PLN).

- Stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą (po nieskuteczności metforminy) pozwala na uzyskanie dodatkowego 0,13 roku życia w pełnym zdrowiu (0,01 LYG^{vii}) w porównaniu do stosowania pioglitazonu w skojarzeniu z metforminą oraz 0,14 roku życia w pełnym zdrowiu (0,02 LYG) w porównaniu do stosowania rozyglitazonu w skojarzeniu z metforminą.

Wyniki badania sugerują, że z perspektywy płatnika publicznego w Brazylii leczenie skojarzone saksagliptyną i metforminą generuje oszczędności budżetowe w porównaniu ze stosowaniem rozyglitazonu w skojarzeniu z metforminą lub pioglitazonu z metforminą w populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych metforminą.

W publikacji Erhardt 2012⁶⁷ opisano ocenę kosztów-użyteczności i kosztów efektywności saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika (glipizydem) w skojarzeniu z metforminą w II linii leczenia w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia metforminą. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w Niemczech. Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. W scenariuszu podstawowym analizy uznano 40-letni horyzont czasowy za wystarczający w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych (tj. odpowiadający horyzontowi dożywnotniemu). Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla porównania saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glipizydu w skojarzeniu z metforminą były następujące:

- Leczenie saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą pozwala na osiągnięcie 13,42 roku życia w pełnym zdrowiu przy koszcie 38 163 € (159 388 PLN, na podstawie średnich kursów walut NBP z dnia 1.04.2014 r.).⁶⁶ Terapia powoduje wydłużenie życia o 15,63 roku życia.
- Dodatkowe koszty generowane w ciągu dożywnotniego horyzontu czasowego analizy wynoszą 1 613 € (6 737 PLN). Powyższe koszty związane z leczeniem saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,12 roku życia w pełnym zdrowiu (0,01 LYG) w porównaniu z leczeniem glipizydem w skojarzeniu z metforminą.
- Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności oszacowano na 241 896 €/LYG (1 010 279 PLN/LYG), natomiast inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności – na 13 931 €/QALY (58 183 PLN/QALY).
- Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów wejściowych i założeń modelu wykazała względną stabilność wyników. W analizie wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wyniki miało m.in.

^{vii} LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*).

założenie rozpoczęcia przez chorych leczenia II linią w momencie wejścia do modelu oraz zmiana wpływu saksagliptyny na masę ciała.

Leczenie saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą było związane ze zbliżonym wydłużeniem życia, ale z większą poprawą jakości życia w porównaniu ze stosowaniem pochodnej sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą. Wyniki analizy wykazują, że stosowanie saksagliptyny może być związane z poprawą wyników zdrowotnych przy dodatkowym koszcie, który może być uznany za akceptowalny w warunkach niemieckiego systemu zdrowia.

W publikacji Granstrom 2012⁶⁸ opisano ocenę kosztów-użyteczności saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika (glipizydem) w skojarzeniu z metforminą w II linii leczenia w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia metforminą w Szwecji. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (brak informacji dotyczącej przyjętej perspektywy). Wykorzystano opublikowany wcześniej model Cardiff. Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla porównania saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glipizydu w skojarzeniu z metforminą były następujące:

- Leczenie saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą pozwala na osiągnięcie 12,56 roku życia w pełnym zdrowiu przy koszcie 116 211 SEK (54 573 PLN, na podstawie średnich kursów walut NBP z dnia 1.04.2014 r.).⁶⁸ Terapia powoduje wydłużenie życia o 14,72 roku życia.
- Dodatkowe koszty generowane w ciągu dożywotniego horyzontu czasowego analizy wynoszą 9 484 SEK (4 454 PLN). Powyższe koszty związane z leczeniem saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,10 roku życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z leczeniem glipizydem w skojarzeniu z metforminą.
- Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano na 91 260 SEK/QALY (42 856 PLN/QALY).
- Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w jednoczynnikowej analizie wrażliwości wynosił od 51 955 SEK/QALY do 276 408 SEK/QALY (24 398-129 801 PLN).

Według autorów przeprowadzona analiza wykazała, że leczenie skojarzone saksagliptyną i metforminą jest związane z większą poprawą jakości życia związanej ze zdrowiem niż leczenie skojarzone glipizydem i metforminą. Saksagliptyna w skojarzeniu z metforminą stanowi kosztowo-efektywną alternatywną terapię dla chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia metforminą w Szwecji.

W publikacji Elgart 2013⁶⁹ opisano ocenę kosztów-żyteczności i kosztów efektywności saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą w II linii leczenia w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia metforminą. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w Argentynie w 20-letnim horyzoncie czasowym. Wykorzystano opublikowany wcześniej model Cardiff. Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla porównania saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodnej sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą były następujące:

- Leczenie saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą pozwala na osiągnięcie 9,54 roku życia w pełnym zdrowiu przy koszcie 12 328 \$ (37 327 PLN, na podstawie średnich kursów walut NBP z dnia 1.04.2014 r.).⁶⁶ Terapia powoduje wydłużenie życia o 20,84 roku życia.
- Dodatkowe koszty generowane w ciągu dożywotniego horyzontu czasowego analizy wynoszą 1 633 \$ (4 944 PLN). Powyższe koszty związane z leczeniem saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,22 roku życia w pełnym zdrowiu (0,08 LYG) w porównaniu z leczeniem pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą.
- Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności oszacowano na 7 374 \$/QALY (22 327 PLN/QALY), natomiast inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności – na 20 490 \$/LYG (62 040 PLN).

Według autorów analizy stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą jest kosztowo-efektywne w porównaniu z leczeniem pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą w warunkach argentyńskiego systemu opieki zdrowotnej.

W publikacji Bergenheim 2012⁷⁰ opisano ocenę kosztów-żyteczności saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą w II linii leczenia w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia metforminą. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w USA w 5 i 40-letnim horyzoncie czasowym. Wykorzystano opublikowany wcześniej model Cardiff. Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla porównania saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą i glipizydu w skojarzeniu z metforminą były następujące:

- Leczenie saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą w 5-letnim horyzoncie czasowym pozwala na osiągnięcie 4,01 roku życia w pełnym zdrowiu przy koszcie 15 370 \$ (46 537 PLN, na podstawie średnich kursów walut NBP z dnia 1.04.2014 r.).⁶⁶
- Dodatkowe koszty generowane w ciągu 5-letniego horyzontu czasowego analizy wynoszą 7 094 \$ (21 479 PLN). Powyższe koszty związane z leczeniem saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą pozwalają na uzyskanie dodatkowego

0,53 roku życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z leczeniem glipizydem w skojarzeniu z metforminą.

- Leczenie saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą w 40-letnim horyzoncie czasowym pozwala na osiągnięcie 11,02 roku życia w pełnym zdrowiu przy koszcie 65 139 \$ (197 228 PLN).
- Dodatkowe koszty generowane w ciągu 40-letniego horyzontu czasowego analizy wynoszą 2 772 \$ (8 393 PLN). Powyższe koszty związane z leczeniem saksagliptyną w skojarzeniu z metforminą pozwalają na uzyskanie dodatkowego 2,65 roku życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z leczeniem glipizydem w skojarzeniu z metforminą.
- Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w 5-letnim horyzoncie czasowym oszacowano na 13 366 \$/QALY (40 470 PLN/QALY), natomiast w 40-letnim - na 1 047 \$/QALY (3 170 PLN).

Według autorów analizy stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą jest kosztowo-efektywne w porównaniu z leczeniem glipizydem w skojarzeniu z metforminą w warunkach systemu opieki zdrowotnej w USA.

6.8.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

6.8.2.1 Strategia wyszukiwania

Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby przedstawiono w poniższych tabelach, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE oraz *the Cochrane Library*. Elektroniczne systemy baz danych były przeszukiwane z datą odcięcia 07.11.2014 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████).

W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Tabela 26. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 07.11.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility[Title/Abstract] OR disutility[Title/Abstract] OR EQ5D[Title/Abstract] OR SF36[Title/Abstract] OR QALY[Title/Abstract]	126 657
#2	diabetes[Title/Abstract] AND "type 2"[Title/Abstract]	74 471
#3	"ischaemic heart disease"[Title/Abstract] OR "myocardial infarction"[Title/Abstract] OR "congestive heart failure"[Title/Abstract] OR stroke[Title/Abstract] OR amputation[Title/Abstract] OR blindness[Title/Abstract] OR "end stage renal disease"[Title/Abstract] OR	603 533

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	"transplant"[Title/Abstract] OR hypoglycaemia[Title/Abstract] OR hypoglycemia[Title/Abstract] OR "body mass index"[Title/Abstract]	
#4	#1 AND #2 AND #3	202

Tabela 27. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE do dnia 07.11.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility:ab,ti OR disutility:ab,ti OR eq5d:ab,ti OR sf36:ab,ti OR qaly:ab,ti	162 445
#2	diabetes:ab,ti AND 'type 2':ab,ti	108 520
#3	'ischaemic heart disease':ab,ti OR 'myocardial infarction':ab,ti OR 'congestive heart failure':ab,ti OR stroke:ab,ti OR amputation:ab,ti OR blindness:ab,ti OR 'end stage renal dis-ease':ab,ti OR 'transplant':ab,ti OR hypoglycaemia:ab,ti OR hypoglycemia:ab,ti OR 'body mass index':ab,ti	805 844
#4	#1 AND #2 AND #3	327

Tabela 28. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 07.11.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility:ti,ab,kw or disutility:ti,ab,kw or eq5d:ti,ab,kw or sf36:ti,ab,kw or qaly:ti,ab,kw	6 649
#2	diabetes:ti,ab,kw and 'type 2':ti,ab,kw	15 140
#3	'ischaemic heart disease':ti,ab,kw or 'myocardial infarction':ti,ab,kw or 'congestive heart failure':ti,ab,kw or stroke:ti,ab,kw or amputation:ti,ab,kw or blindness:ti,ab,kw or 'end stage renal disease':ti,ab,kw or 'transplant':ti,ab,kw or hypoglycaemia:ti,ab,kw or hypoglycemia:ti,ab,kw or 'body mass index':ti,ab,kw	68 168
#4	#1 AND #2 AND #3	43

6.8.2.2 Wyniki przeglądu

Dnia 07.11.2014 r. przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu.

Poszukiwano badań, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru lub na podstawie oszacowań ekspertów, lub badań, w których przytoczono wartości utraty użyteczności dla najważniejszych powikłań związanych z progresją cukrzycy typu 2, jak również z wystąpieniem działań niepożądanych związanych ze stosowanymi terapiami obniżającymi stężenie glukozy we

krwi. Poszukiwano również badań, w których przytoczono podstawowe indeksy użyteczności dla cukrzycy typu 2. Nie włączano abstraktów konferencyjnych oraz badań, w których nie podano wartości indeksów lub redukcji użyteczności. Do oceny włączono publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim, nie zastosowano natomiast ograniczeń czasowych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 78 publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia. Przejrzano również piśmiennictwo włączonych publikacji oraz zasoby Internetu i dodatkowo włączono 40 kolejnych publikacji. **Łącznie do przeglądu włączono 93 publikacje pełnotekstowe** (25 publikacje wykluczono na podstawie oceny pełnego tekstu).

Diagram wg QUOROM⁶²/PRISMA⁶³, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku.

Spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie.

Pochodzące z odnalezionych badań poszukiwane wartości użyteczności dla zdarzeń wyróżnionych w modelu przedstawiono w tabelach poniżej.

W większości odnalezionych publikacji użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z cukrzycą typu 2 oraz z towarzyszącymi progresji choroby powikłaniami zaczerpnięto z brytyjskiego badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). W tabelach przedstawiono użyteczności jedynie dla najważniejszych zdarzeń zdefiniowanych w modelu.

Dane w odnalezionych badaniach klinicznych nie obejmują wartości użyteczności dla wszystkich stanów/działań niepożądanych rozpatrywanych w analizie. W części z publikacji dostępne są wartości jedynie dla kilku analizowanych stanów (1-3 stany). W odnalezionych badaniach pierwotnych stosowano różne kwestionariusze oceny jakości życia, choć w przeważającej części był to kwestionariusz EQ-5D. Wiele z odnalezionych publikacji stanowią opracowania wtórne.

W niniejszej analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, jako najbardziej wiarygodne dane oraz dane, które umożliwiają odnieść się do innych wyników oszacowane w modelu. Wartości te są zbieżne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach wykonanego przeglądu systematycznego oraz były wykorzystywane w opublikowanych analizach ekonomicznych dla saksagliptyny.

Rysunek 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – (diagram QUOROM⁶²/PRISMA⁶³).

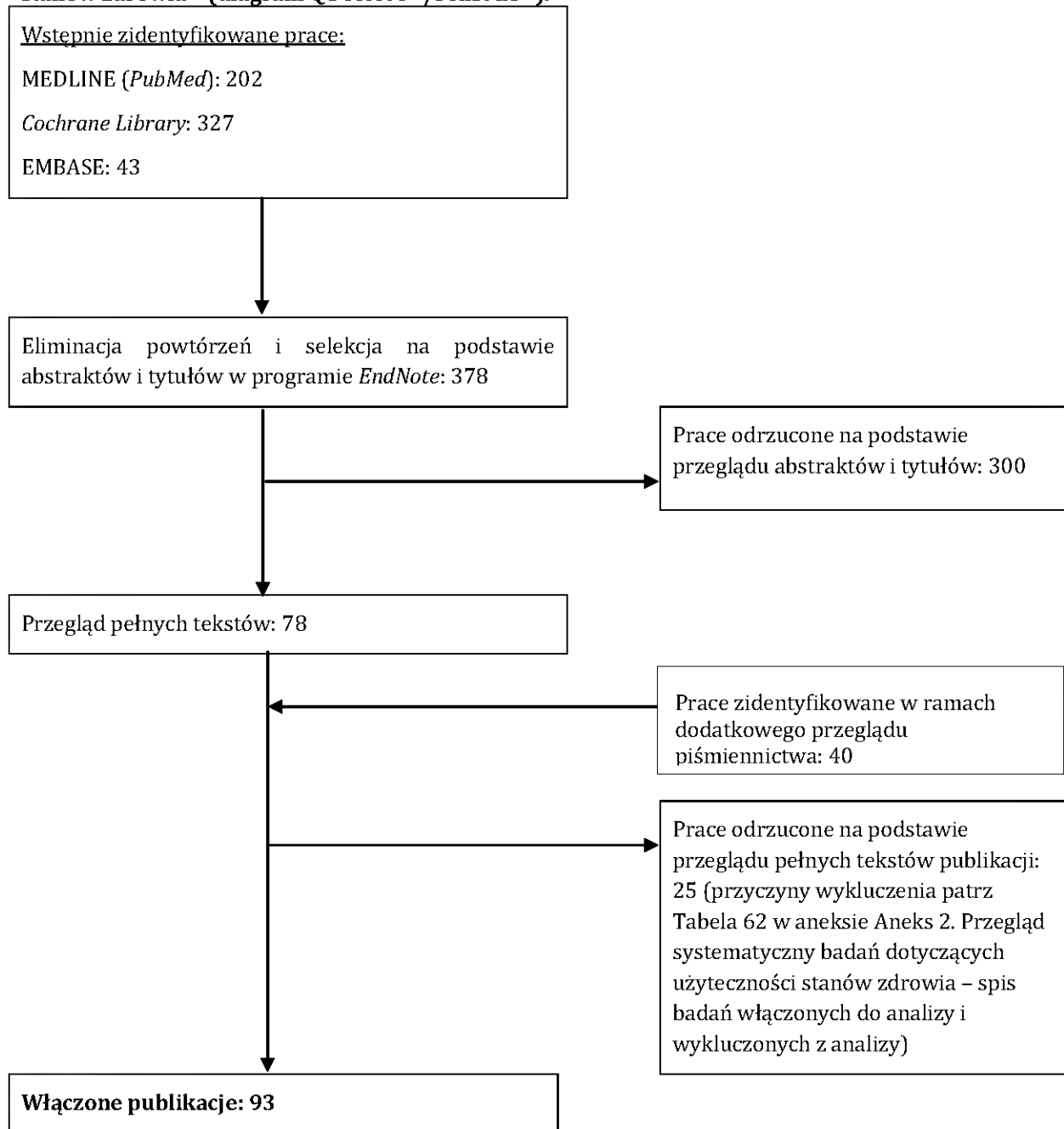


Tabela 29. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 1.

Badanie	Adibe 2013 ⁷¹	Alvarez-Guisasa 2010 ⁷²	Bagust 2005 ⁷³	Barry 1997 ⁷⁴	Beaudet 2011 ⁷⁵	Beaudet 2014 ⁷⁶	Bergenheim 2012 ⁷⁷	Boye 2007 ⁷⁸	Brandle 2011 ⁷⁹	Brown 2014 ⁸⁰
Źródło/metoda pomiaru	HU2, HU3	EQ-5D	EQ-5D – VAS i TTO**	QWB	wtórne	wtórne (przeгляд)	wtórne	EQ-5D, VAS	wtórne	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	-	-	-	0,814	0,711-0,940	-	0,70	-	0,80
Choroba niedokrwienności serca	-	-	-	-	-	-0,027 do -0,090	-	-	-0,09	-0,0412/-0,240*
Zawał mięśnia sercowego	-	-	-	-	-0,129	-0,007 do -0,059	-	-	-0,055	-0,0409/-0,0120*
Niewydolność serca	-	-	-0,028	-	-0,181*	-0,051 do -0,108	-	-	-0,108	-0,0635/-0,0180*
Udar mózgu	-0,59 -0,37	-	-0,115	-	-0,181	-0,046 do -0,164	-	-	-0,164	-0,0524/-0,0400*
Amputacja	-	-	-0,272	-	-0,538	-0,063 do -0,280	-	-	-0,280	-0,280/-0,280*
Utrata wzroku	-	-	-0,057	-	-0,144*	-0,074 do -0,490	-	-	-0,074	-0,0498
Szybka niewydolność nerek	-	-	-0,175	-	-	0,621 (hemodializa); 0,581 (dializa otrzewnowa)	-	-	-0,263	-0,160 (dializa)
Hipoglikemia ciężka	-	0,54	-	-	-	-0,047 do -0,270	-	-	-0,047	-0,01
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	0,71	-	-	-	-0,014 do -0,070	-0,08	-	-0,0142	-4,767E-06**
Hipoglikemia nocna	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,0084	-
Transplantacja	-	-	-	-	-0,064	-0,076	-	-	-0,075	-0,030
BMI +1	-	-	-0,0061	-	-	-0,002 do -0,006	-	-	-	-
BMI -1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

HU - the Health Utilities Index; QWB - kwestionariusz oceny jakości życia *Quality of Well Being Index*; TTO - metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*); VAS - skala wizualno-analogowa (ang. *visual analogue scale*);* wyliczona różnica między użytecznością podstawową, a użytecznością dla określonego stanu; ** w tabeli podano wartości dla metody TTO.];* w pierwszym roku/w kolejnych latach ** łagodna lub umiarkowana.

Tabela 30. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 2.

Badanie	CADTH 2013a ⁸¹ / CADTH 2013b ⁸²	Cameron 2009 ⁸³	Caro 2007 ⁴⁶	Clarke 2002 ³⁰	Clarke 2004 ⁸⁴	Clarke 2006 ⁸⁵	Coffey 2002 ⁸⁶	Currie 2005 ⁴⁴	Currie 2006 ⁴⁵	Davies 2012 ⁸⁷
Źródło/metoda pomiaru	wtórne	wtórne	wtórne	EQ-5D – TTO i VAS, modele Tobit i OLS**	EQ-5D	SF-6D	QWB-SA	EQ-5D	EQ-5D	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,753	0,8	-	0,77 (TTO i VAS)	-	-	0,689	18-39 lat: 0,753/0,787 40-64 lat: 0,593/0,531 65+ lat: 0,557/0,503	-	0,814
Choroba niedokrwienna serca	-0,0412/-0,240 [^]	-	-0,126	-0,090	-0,090	-	-	-	-0,090	-0,132
Zawał mięśnia sercowego	-0,0409/-0,0120 [^]	-0,0409222	-0,072	-0,055	-0,055	-	-	-	-	-0,129
Niewydolność serca	-0,0635/-0,0180 [^]	-0,0546	-	-0,108	-0,108	-	-0,052	-	-	-0,181
Udar mózgu	-0,0524/-0,0400 [^]	-0,0523513	-0,185	-0,164	-0,164	-	-0,044 (TIA/udar)	-	-	-0,181
Amputacja	-0,280/-0,280 [^]	-0,266	-	-0,280	-0,280	-	-0,105	-	-	-0,109
Utrata wzroku	-0,0498/-0,0498 [^]	-0,0497859	-	-0,074	-0,074 [§]	-0,054 ^{***}	-0,043 [§] -0,170	-	-	0,734
Schyłkowa niewydolność nerek	-0,2630/-0,2630 [^]	-	-	-	-	-	-0,078 (dializa) -0,011 (choroba nerek)	-	-0,105	0,490 (hemodializa) 0,560 (dializa otrzewnowa)
Hipoglikemia ciężka	-0,01	-0,5485 [*]	-	-	-	-	-	-	-0,047 [*]	-0,0118
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-0,000004767 ^{^^}	-0,167 ^{**}	-	-	-	-	-	-	-0,0142 [*]	-0,0035
Hipoglikemia nocna	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,0084	-
Transplantacja	-	-0,03	-	-	-	-	-	-	-	0,052
BMI +1	0,001950135 ^{^^^}	-	-0,014	-	-	-0,002	-	-	-0,014	-0,01
BMI -1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

SF-6D – kwestionariusz oceny jakości życia *Short Form 6D*; OLS – zwykła metoda najmniejszych kwadratów (ang. *Ordinary Least Squares*); QWB-SA – samodzielnie wypełniany przez pacjenta kwestionariusz ogólny używany do oceny jakości życia (ang. *Self-Administered Quality of Well Being Index*); TIA – przemijający atak niedokrwienny (ang. *transient ischaemic attack*); TTO – metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*); VAS – skala wizualno-analogowa (ang. *visual analogue scale*); [^] w pierwszym roku/w kolejnych latach; ^{^^} łagodna lub umiarkowana; ^{^^^} w analizie wrażliwości (w analizie podstawowej przyjęto brak utraty użyteczności ze wzrostem BMI); * spadek wartości użyteczności dla pojedynczego epizodu przez 24 godz.; ** spadek wartości użyteczności dla pojedynczego epizodu przez 15 min; * wyliczona różnica między użytecznością podstawową, a użytecznością dla określonego stanu; ** w tabeli przedstawiono wyniki metody Tobit; *** w porównaniu ze wzrokiem normalnym.

Tabela 31. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 3.

Badanie	Davis 2005 ³⁴	Dennett 2008 ⁴⁷	Erhardt 2012 ⁴⁹	Ericsson 2013 ⁵⁰	Evans 2013 ⁵¹	Fenwick 2012 ⁴²	Fidler 2011 ⁴³	Goldney 2004 ⁴⁴	Grandy 2008 ⁴⁵	Grandy 2012 ⁴⁶
Źródło/metoda pomiaru	EQ-5D	wtórne (EQ-5D, VAS, TTO)	wtórne	wtórne	TTO	EQ-5D	wtórne	SF-36	EQ-5D	EQ-5D
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	-	-	0,87	-	0,78	0,711-0,89	57,6 ^{**}	0,778	0,798 w 2004 r 0,767 w 2009 r
Choroba niedokrwienna serca	-	-	-0,090	-	-	-	-	-	-	-
Zawał mięśnia sercowego	-	-	-0,055	-	-	-	-	-	-	-
Niewydolność serca	-	-	-0,108	-	-	-	-	-	-	-
Udar mózgu	-	-	-0,164	-	-	-	-	-	-	-
Amputacja	-	-	-0,280	-	-	-	-	-	-	-
Utrata wzroku	-	-	-0,074	-	-	-	-	-	-	-
Schyłkowa niewydolność nerek	-	-	-0,263	-	-	-	-	-	-	-
Hipoglikemia ciężka	0,53	-	-	-0,0525	-0,06† -0,078††	-	0,467-0,67	-	-	-
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	0,65 (łagodna/ umiarkowana)	-	-	-0,0045† -0,0060††	-0,005† -0,007††	-	0,70-0,78; -0,0033 – -0,0055	-	-	-
Hipoglikemia nocna	0,77	-	-	-0,0060 [^]	-0,007 [^]	-	0,77	-	-	-
Transplantacja	-	-	-0,075	-	-	-	-	-	-	-
BMI +1	-	-0,0061; -0,29; -0,01	-0,014	-	-	-	-	-	-	-
BMI -1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

SF-36 - kwestionariusz oceny jakości życia *Short Form 36*; TTO – metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*); VAS – skala wizualno-analogowa (ang. *visual analogue scale*); † hipoglikemia występująca w ciągu dnia; †† hipoglikemia występująca w ciągu nocy; ^ hipoglikemia łagodna nocna; * nie określony typ cukrzycy; ** zdrowie ogólne; † utrata wzroku w jednym oku.

Tabela 32. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 4.

Badanie	Granstrom 2012 ⁹⁷	Grima 2007 ⁹⁸	Grzeszczak 2012 ⁷	Haleen 2014 ⁹⁹	Haji 2013 ¹⁰⁰	Hakim 2002 ¹⁰¹	Harris 2014 ¹⁰²	Kahn 2010 ¹⁰³	Kiadaliri 2014a ¹⁰⁴	Kiadaliri 2014b ¹⁰⁵
Źródło/metoda pomiaru	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	VAS/TTO	TTO	wtórne	EQ-5D (wersja UK/szwedzka)	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	0,80	-	-	-	-	0,8631	-	0,77 [95%CI: 0,75; 0,78]/ 0,88 [95%CI: 0,87; 0,88]	0,817
Choroba niedokrwienna serca	-0,090	-	-	-0,090	-0,090	-	-	-	-0,052/-0,025	-0,052
Zawał mięśnia sercowego	-0,055	-0,04*	-	-0,055	-0,055	-	-	-0,18	-0,022/-0,012	-0,055
Niewydolność serca	-0,108	-0,107*	-	-0,108	-0,108	-	-	-0,2	-0,082/-0,042	-0,042
Udar mózgu	-0,164	-0,08*	-	-0,164	-0,164	-	-	-0,167	-0,111/-0,059	-0,111
Amputacja	-0,280	-0,122*	-	-0,280	-0,280	-	-	-0,105	-	-0,272
Utrata wzroku	-0,074	-	-	-0,074	-0,074	-	-	-0,16	-0,012/-0,010 (retinopatia)	-0,057
Schyłkowa niewydolność nerek	-0,263	-0,156*	-	-0,263	-0,263**	-	-	-	-0,114/-0,041 (choroby nerek)	-0,114
Hipoglikemia ciężka	-0,047	-	-0,047	-0,047	-	-	-0,0726†	-	-	-0,053
							-0,0826††			
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-0,0142	-	-	-0,0142	-	-	-0,0028†	-	-	-0,005
							-0,0076††			
Hipoglikemia nocna	-0,0084	-	-	-	-	-	-0,0076^	-	-	-
Transplantacja	-0,075	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BMI +1	-0,014	-	-	-0,0472	-	-	-	-	-0,006/-0,0027	0,006
BMI -1	-	-	-	+0,0171	-	+0,020/0,017	-	-	-	-

TTO – metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*); VAS – skala wizualno-analogowa (ang. *visual analogue scale*); * wyliczona różnica między użytecznością podstawową, a użytecznością dla określonego stanu; ** niewydolność nerek; † hipoglikemia występująca w ciągu dnia; †† hipoglikemia występująca w ciągu nocy; ^ hipoglikemia łagodna nocna;

Tabela 33. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 5.

Badanie	Kiberd 1995 ¹⁰⁶	Kontodimosopoulos 2012 ¹⁰⁷	Lane 2014 ¹⁰⁸	Langelaan 2007 ¹⁰⁹	Lee 2005 ¹¹⁰	Lee 2012 ¹¹¹	Levy 2008 ¹¹²	Li 2010 ¹¹³	Lloyd 2008 ¹¹⁴	Lundkvist 2005 ¹¹⁵	Marrett 2009 ¹¹⁶	Marrett 2011 ¹¹⁷
Źródło/metoda pomiaru	wtórne	EQ-5D, SF-6D, 15D	TTO	EQ-5D	EQ-5D, VAS	EQ-5D	TTO	wtórne	SG	EQ-5D	EQ-5D	EQ-5D
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,838	EQ-5D: 0,797/0,662* SF-6D: 0,783/0,735* 15D: 0,847/0,783*	0,911	0,73	-	0,9365/0,9023*	•	0,689	•	0,77	0,86	•
Choroba niedokrwienna serca	-	EQ-5D: 0,627, SF-6D: 0,708, 15D: 0,740	-	-	-	-	•	•	•	•	•	•
Zawał mięśnia sercowego	-	-	-	-	-	-	•	-0,052	•	•	•	•
Niewydolność serca	-	-	-	-	-	-	•	•	•	•	•	•
Udar mózgu	-	EQ-5D: 0,563, SF-6D: 0,710, 15D: 0,754	-	-	-	-	•	-0,072	•	•	•	•
Amputacja	-	-	-	-	-	-	•	•	•	•	•	•
Utrata wzroku	-	-	-	-	-	-	•	•	0,58-0,67	•	•	•
Schyłkowa niewydolność nerek	0,567	-	-	-	-	-	•	-0,2	•	•	•	•
Hipoglikemia ciężka	-	-	-	-	-	-	•	•	•	•	-0,19	-0,18 ciężka -0,23 b. ciężka
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-	-	-	-	-	-0,0033	•	•	-0,07	-0,03	-0,03
Hipoglikemia nocna	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Transplantacja	0,762	-	-	-	-	-	•	•	•	•	•	•
BMI +1	-	-	-0,0472	-	-0,01	-	•	•	•	•	•	•
BMI -1	-	-	+0,0171	-	-	-	•	•	•	•	•	•

15D - kwestionariusz oceny jakości życia 15D; SF-6D - kwestionariusz oceny jakości życia Short Form 6D; TTO - metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*); VAS - skala wizualno-analogowa (ang. *visual analogue scale*); * mężczyźni/kobiety.

Tabela 34. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 6.

Badanie	Matza 2007 ¹¹⁸	Matza 2007a ¹¹⁹	Matza 2007b ¹²⁰	McEwan 2006 ¹²¹	McEwan 2010a ¹²² McEwan 2010b ¹²³	Mittendorf 2009 ¹²⁴	Neumann 2014 ¹²⁵	Nita 2011 ¹²⁶	O'Reilly 2011 ¹²⁷	Plosker 2004 ¹²⁸
Źródło/metoda pomiaru	SG	EQ-5D	EQ-5D, VAS	wtórne	wtórne	wtórne	HUW	wtórne	EQ-5D	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,89 0,77	0,75	0,72/0,80**	0,710	-	-	0,738	-	0,76	0,74
Choroba niedokrwienna serca	-	-	-	-	-0,09	-	-	-0,090	-	-
Zawał mięśnia sercowego	-	-	-	0,661	-0,055	-	-	-0,055	-	-
Niewydolność serca	-	-	-	-	-0,108	-	-	-0,108	-	-
Udar mózgu	-	-	-	0,478	-0,164	-	-	-0,164	-	-
Amputacja	-	-	-	0,488 (PVD z amputacją)	-0,280	-	-	-0,280	-	-
Utrata wzroku	-	-	-	0,267	-0,074	-	-	-0,074	-	-
Schyłkowa niewydolność nerek	-	-	-	0,496	-0,263	-	-	-0,263	-	-
Hipoglikemia ciężka	-	-	-	-	-0,047	-	-	-	-	-
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	0,73	-	-	-0,0142	-	-	-	-	-
Hipoglikemia nocna	-	0,60	-	-	-	-	-	-	-	-
Transplantacja	-	-	-	-	-	-	-	-0,075	-	-
BMI +1	-	-	-	-	-0,014	-0,0061	-	-0,014	-	-
BMI -1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

HUW – wagi użyteczności zdrowia (ang. *health utility weights*); PVD - choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*); SG – metoda loterii (ang. *standard gamble*); VAS – skala wizualno-analogowa (ang. *visual analogue scale*); ** chorzy z otyłością lub bez.

Tabela 35. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 7.

Badanie	Pollock 2011 ¹²⁹	Pollock 2013 ¹³⁰	Quah 2011 ¹³¹	Ramsey 2008 ¹³²	Redekop 2002 ¹³³ (CODE-2)	Redekop 2004 ¹³⁴	Rhodes 2012 ¹³⁵ ***	Ridderstrale 2013 ¹³⁶	Roux 2008 ¹³⁷	Sabale 2014 ¹³⁸
Źródło/metoda pomiaru	wtórne	wtórne	EQ-5D	wtórne	EQ-5D, Euroqol VAS	TTO	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,814	.	0,89/0,82**	0,76	EQ-5D: 0,79/0,70** Euroqol VAS: 0,70/0,67**	.	.	.	0,663/0,650*	.
Choroba niedokrwienna serca	.	.	0,78	.	.	.	0,947, 0,64, 0,88	.	0,647/0,623***	-0,090
Zawał mięśnia sercowego	-0,129	.	.	-0,05	-0,055
Niewydolność serca	-0,108
Udar mózgu	.	.	0,74	-0,11	.	.	0,50, 0,31	.	0,599/0,599***	-0,164
Amputacja	0,68 [^] , 0,63 ^{^^}	0,80, 0,55	.	.	-0,280
Utrata wzroku	0,69, 0,38	.	.	-0,074
Szybkowa niewydolność nerek	.	.	0,76 (choroba nerek)	.	.	.	0,61, 0,35	.	.	-0,263
Hipoglikemia ciężka	-0,0118	-0,047
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-0,0142	.	-0,0142
Hipoglikemia nocna
Transplantacja
BMI +1	.	-0,0038	-0,01 -0,0061 (SA)	.	-0,014
BMI -1	+0,014

TTO – metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*); VAS – skala wizualno-analogowa (ang. *visual analogue scale*); ** chorzy z otyłością lub bez; ^ użyteczność dla stanu: brak owrzodzenia stóp, wcześniejsza amputacja; ^^ użyteczność dla stanu: owrzodzenie stóp, wcześniejsza amputacja; * mężczyźni/kobiety w wieku 40 lat; ** stan niezależny od występowania cukrzycy.

Tabela 36. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 8.

Badanie	Samyshkin 2012 ¹³⁹	Schaufler 2010 ¹⁴⁰	Schwarz 2008 ¹⁴¹	Sharma 2003 ^{142*}	Shingler 2014 ¹⁴³	Solli 2010 ¹⁴⁴	Steen Carlsson 2014 ¹⁴⁵	Tengs 2000 ¹⁴⁶	Tunis 2009 ¹⁴⁷	Tunis 2010 ¹⁴⁸
Źródło/metoda pomiaru	wtórne	wtórne QWB-SA	wtórne	TTO	TTO	EQ-5D	wtórne	-	-	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,814	0,689	-0,22	-	0,92	0,85	-	-	-	0,783
Choroba niedokrwienna serca	-	-	-0,09	-	-	-	-0,028	-	-	-0,0412
Zawał mięśnia sercowego	-0,129	-0,052	-0,055	-	-	-	-0,028	-	-	-0,0409
Niewydolność serca	-0,181*	-	-0,108	-	-	-	-0,028	-	-	-0,0546
Udar mózgu	-0,181	-0,044 (TIA lub udar)	-0,164	-	-	-	-0,115	-	-	-0,0524
Amputacja	-0,109	-0,105	-0,280	-	-	-	-0,272	-	-	-0,266
Utrata wzroku	-0,244*	-0,043 [‡] -0,170	-0,074 [‡]	0,79**	-	-	-0,057	-	-	-0,0498
Schyłkowa niewydolność nerek	-0,210 (hemodializa), -0,202 (dializa otrzewnowa)	-	-0,265	-	-	-	-0,175	0,75***	-	-
Hipoglikemia ciężka	-	-	-	-	-0,15*	-	-0,054	-	-0,0118	-0,001503
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-	-	-	-0,11 ^{*,**}	-	-0,003	-	-0,0035	-4,767 × 10 ⁻⁴
Hipoglikemia nocna	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Transplantacja	-0,032	-0,076	-	-	-	-	-	-	-0,03	-0,03
BMI +1	-	-	-	-	-	-	-0,006	-	-	-
BMI -1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

QWB-SA - samodzielnie wypełniany przez pacjenta kwestionariusz ogólny używany do oceny jakości życia (ang. *Self-Administered Quality of Well Being Index*); TTO – metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*); * wyliczona różnica między użytecznością podstawową, a użytecznością dla określonego stanu; ** użyteczność stanu zdrowia; *** użyteczność stanu zdrowia; transplantacja nerek; [‡] utrata wzroku w jednym oku; [†] nieokreślony typ cukrzycy; [‡] przedstawiono różnicę między użytecznością dla cukrzycy typu 2 a użytecznościami dla poszczególnych zdarzeń; ^{†††} łagodna lub umiarkowana.

Tabela 37. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 8.

Badanie	UKPDS 1999 ¹⁴⁹	Valentine 2007 ¹⁵⁰	Vexiau 2008 ¹⁵¹	Warren 2004 ¹⁵²	Waugh 2010 ¹⁵³	Wezder 2006 ¹⁵⁴	Yu 2013 ¹⁵⁵	Zhang 2012 ¹⁵⁶	Zhou 2005 ¹⁵⁷
Źródło/metoda pomiaru	EQ-5D i VAS	wtórne	EQ-5D	wtórne	wtórne	HUI-III	wtórne	EQ-5D	wtórne QWB-SA
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	*	0,801	*	*	0,70	*	0,80*	0,689**
Choroba niedokrwienna serca	-	-	-	-	-0,090	-0,11	-	0,81	-
Zawał mięśnia sercowego	-	*	*	*	-0,055	-	-0,055	*	*
Niewydolność serca	-	*	*	*	-0,108	-0,24	-	0,72	-0,052
Udar mózgu	-	*	*	*	-0,164	-0,07	-0,164	0,75 (TIA)	-0,044 (TIA lub udar)
Amputacja	-	-	-	-	-0,280	-	-	0,70/0,67*	-0,105
Utrata wzroku	-	*	*	*	-0,074	*	*	*	-0,043 [§] -0,170
Schyłkowa niewydolność nerek	-	-	-	-	-0,263 (niewydolność nerek)	-	-	0,68/0,76**	-0,078 (chorzy dializowani)
Hipoglikemia ciężka	-	-0,0121	-0,257	-0,15 przez 4 dni	*	*	*	*	*
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	0,8 [§]	-0,0052	-0,068	*	*	*	*	*	*
Hipoglikemia nocna	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Transplantacja	-	-	-	-	-	-	-	0,83	-
BMI +1	-	*	*	*	-0,0061 -0,0057	*	*	*	*
BMI -1	-	*	*	*	*	*	*	*	*

HUI - *the Health Utilities Index*; [§] utrata wzroku w jednym oku; QWB-SA - samodzielnie wypełniany przez pacjenta kwestionariusz ogólny używany do oceny jakości życia (ang. *Self-Administered Quality of Well Being Index*); VAS - skala wizualno-analogowa (ang. *visual analogue scale*); [§] nie określono typu hipoglikemii; * jednej nogi/obu nóg; ** chorzy dializowani/niedializowani; * w tym chorzy z powikłaniami; ** mężczyźni 0,651 dla kobiet.

6.9 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTM i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.^{158,159}

Stabilność wyników scenariuszy analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 6.9.1), i probabilistyczną analizę (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 6.9.2).

W analizie wrażliwości przeprowadzono 1 000 powtórzeń modelu, tak jak w analizie podstawowej.

6.9.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizy wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych modelu.

Kluczowe dane wejściowe do modelu obejmowały:

- skuteczność terapii,
- wartości użyteczności (BMI),
- oraz oszacowane koszty (powikłań i komparatora).

W ramach podstawowych założeń modelu znajdują się również:

- docelowy poziom HbA_{1c},
- wejściowa demografia chorych,
- horyzont czasowy,
- dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych.

Wszystkie badane scenariusze analizy wrażliwości zebrano w Tabeli 38, a opis przedstawiono poniżej (oraz w odpowiednich rozdziałach dotyczących zmienianych parametrów).

Dyskontowanie (SA 1A, SA1B, SA1C)

Wartości stopy dyskontowej są przedmiotem analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTM (5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów).

Horyzont czasowy (SA 2)

Ze względu na niepewny charakter parametru, w ramach analizy wrażliwości testowano 20-letni horyzont czasowy, zgodnie z wcześniej złożoną dokumentacją do AOTM.^{viii,26,2} Biorąc pod uwagę przeciętną długość trwania życia w Polsce i wiek wejściowy do modelu, 20 lat wydaje się minimalną wartością mogącą pokryć okres leczenia.

Koszty powikłań (w tym hipoglikemii, SA 3A, SA 3B)

Ze względu na alternatywne wartości kosztów leczenia powikłań cukrzycy w Polsce (powikłania uwzględnione w modelu CORE, Szmurło 2011^{5B}), podane w EUR na rok 2011, które po przeliczeniu na PLN i uwzględnieniu współczynników inflacji różnią się maksymalnie o ok. 20% (patrz rozdz. 6.6.2), w ramach analizy wrażliwości odchyłono koszty leczenia powikłań (w tym ciężkiej hipoglikemii) o $\pm 20\%$.

Koszty komparatora (koszty całego ramienia, SA 4A, SA 4B)

W ramach analizy wrażliwości testowano zmianę kosztów ramienia komparatora jako jeden z kluczowych parametrów analizy o $\pm 10\%$ (założenie arbitralne – uznano, iż potencjalne niewielkie zmiany w dawkowaniu leków lub kosztów w kolejnych Obwieszczeniach MZ wpłyną w niewielki stopniu na zmianę kosztów ramienia komparatora i są pokryte przez odchylenie kosztów o $\pm 10\%$). Scenariusz SA 4B pokrywa też ewentualne zmiany w dawkowanie metforminy (patrz rozdz. 6.6.1.1).

Utrata użyteczności związana z BMI (SA 5A, 5B)

Ze względu na niepewny charakter parametru w ramach analizy wrażliwości testowano jego odchylenie o $\pm 50\%$ (założenie arbitralne pokrywające znaczną niepewność parametru).

Skuteczność (HbA_{1c} i masa ciała) i bezpieczeństwo (hipoglikemia objawowa) porównywanych terapii (SA 6A, SA 6B) – SAX/MET vs SUL+MET

W analizie podstawowej w przypadku porównania SAX/MET z SUL+MET przyjęto wartości z analizy *per protocol* dedykowanej w badaniu Goke 2010 do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. zmiany HbA_{1c} (analiza skuteczności i bezpieczeństwa w przedłużonej obserwacji stanowiła trzeciorzędowy cel badania). W ramach scenariuszy analizy wrażliwości testowano wartości alternatywne dla HbA_{1c} i masy ciała z przedłużonych obserwacji i w rozszerzonej populacji chorych.

Ze względu na mniejszą skuteczność terapii w przedłużonej obserwacji w przypadku pozostawienia wartości granicznej HbA_{1c} na poziomie 7% nie zostałyby ona osiągnięta i ze względu na specyfikę modelu nie zostałyby uwzględnione terapie SAX/MET oraz SUL+MET, tylko od razu nastąpiłoby przejście na insulinoterapię. Z tego względu w

^{viii} Pozytywne stanowisko Rady Konsultacyjnej w odniesieniu do zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza[®]) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością z 2010 roku.

scenariuszach SA 6A i SA 6B przyjęto wyższą wartość graniczną HbA_{1c} - 8%, tak jak w przypadku analizy podstawowej dla porównania SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL.

Wartość docelowa HbA_{1c} (SA 7) – SAX/MET vs SUL+MET

W jednoczynnikowej analizie wrażliwości dla porównania SAX/MET z SUL+MET wartość graniczną dla HbA_{1c} zwiększono z 7% do 8%, jak dla porównania SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL.

Tabela 38. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów -użyteczności (w wartości zmienionych parametrów i źródła).

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość parametru przed zmianą - BC	Wartość parametru po zmianie - SA	Oznaczenie scenariuszy
dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (wytyczne AOTM, , patrz rozdz. 6.7)	alternatywy w oparciu o wytyczne AOTM: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów	SA 1A (dyskontowanie: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych) SA 1B (dyskontowanie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych) SA 1C (dyskontowanie: 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów)
horyzont czasowy	40-letni (horyzont dożywotni, patrz rozdz. 4)	20-letni (zgodnie z wczesniejszą dokumentacją dla leku Onglyz a [®])	SA 2 (horyzont 20-letni)
koszt powikłań (w tym hipoglikemii)	patrz rozdz. 6.6.2 Tabela 18 (Grzeszczak 2012 z uwzględnieniem współczynników inflacji)	BC +20% - patrz rozdz. 6.6.2 Tabela 19 BC -20% - patrz rozdz. 6.6.2 Tabela 20 (odchylenie kosztów pokrywa różnice w kosztach między publikacją Grzeszczak 2012 a Szmurło 2011 - patrz rozdz. 6.6.2)	SA 3A (koszt powikłań +20%) SA 3B (koszt powikłań -20%)
koszty komparatora (koszty całego ramienia)	patrz rozdz. 6.6.1.3 Tabela 16 (Obwieszczenie MZ ⁵² , dane NFZ ⁵³ i dawkowanie z badań klinicznych - Goke 2010 i LEAD-5)	patrz tabela poniżej (założenie konserwatywne uwzględniające możliwe niewielkie wahania dawkowania leków oraz kosztów w kolejnych Obwieszczeniach MZ)	SA 4A (koszty komparatora +10%) SA 4B (koszty komparatora -10%)
utrata użyteczności związana z BMI	0,014 (Caro 2007, patrz rozdz. 6.4)	0,021 (BC +50%, założenie arbitralne) 0,007 (BC -50%, założenie arbitralne)	SA 5A (użyteczność +50%) SA 5B (użyteczność -50%)
skuteczność (HbA _{1c} i masa ciała) i	wartości z podstawowych obserwacji (analiza <i>per protocol</i>) - patrz rozdz. 6.5.2 Tabela 8 i	wartości alternatywne z przedłużonych obserwacji i w rozszerzonej populacji chorych	SA 6a (skuteczności i bezpieczeństwo) SA 6B (skuteczność)

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość parametru przed zmianą – BC	Wartość parametru po zmianie - SA	Oznaczenie scenariuszy
bezpieczeństwo (hipoglikemia objawowa) porównywanych terapii (dla SAX/MET vs SUL+MET)	Tabela 9 (Goke 2010, opis w tekście)	- patrz rozdz. 6.5.2 Tabela 8 i Tabela 9 (Goke 2013 i Goke 2010)*	
wartość docelowa HbA _{1c} (dla SAX/MET vs SUL+MET)	7% (zgodnie z wytycznymi PTD ³⁵ , patrz rozdz. 6.3)	8% (jak dla porównania SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL, patrz rozdz. 6.3)	SA 7 (docelowe HbA _{1c})

* ze względu na mniejszą skuteczność terapii w przedłużonej obserwacji i w rozszerzonej populacji chorych w przypadku pozostawienia wartości granicznej HbA_{1c} na poziomie 7% dla porównania SAX/MET vs SUL+MET nie zostałyby ona osiągnięta i ze względu na specyfikę modelu nie zostałyby uwzględnione terapie SAX/MET oraz SUL+MET, tylko od razu nastąpiłoby przejście na insulinoterapię; w związku z tym w scenariuszach SA 6A i SA 6B dla SAX/MET vs SUL+MET przyjęto wyższą wartość graniczną HbA_{1c} - 8%, tak jak w przypadku analizy podstawowej dla porównania SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL.

Tabela 39. Koszty ramienia komparatora w analizowanych scenariuszach.

Terapia	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ+pacjenta		
	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (BC +10%)	Analiza wrażliwości (BC -10%)	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (BC +10%)	Analiza wrażliwości (BC -10%)
SUL+MET	454,77	500,25	409,29	1114,85	1226,33	1003,36
insulina+MET+SUL	1304,03	1434,44	1173,63	2166,21	2382,84	1949,59

6.9.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (tj. przeprowadzono 1000 symulacji z parametrami modelu wybranymi losowo z ich rozkładów) dla analizy podstawowej (2 porównania z dwóch perspektyw).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przedstawiono w postaci graficznej za pomocą:

- wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników symulacji Monte Carlo na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach;
- krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC; na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przyjęto 10% odchylenie od średniej analizowanych parametrów. W przypadku demografii i czynników ryzyka wykorzystywany jest rozkład normalny, w przypadku kosztów - rozkład gamma, a w przypadku użyteczności - rozkład beta.

6.10 Analiza progowa

Analiza progowa (analiza graniczna, ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań,¹⁵⁹ w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **119 577 PLN/QALY**.¹⁶⁰



7 Wyniki analizy

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania:

- SAX/MET vs SUL+MET – patrz rozdz. 7.1;
- SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL – patrz rozdz. 7.2.

Wszyscy chorzy w kolejnej linii terapii leczenia byli insuliną.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Dla obu porównań przedstawiono wyniki analizy podstawowej (oraz dodatkowo analizy probabilistycznej) i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta. Przeprowadzono również analizę progową dla analizowanych scenariuszy (tj. analizy podstawowej i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości).

7.1 Saksagliptyna + metformina vs pochodna sulfonilomocznika + metformina

7.1.1 Perspektywa NFZ

Krzywe przeżycia dla analizowanych terapii przedstawiono na poniższym wykresie. Jest ona zbliżona dla obu terapii (linie prawie się pokrywają), co skutkuje brakiem istotnego wpływu terapii na długość życia.

Tabela 40 przedstawia liczbę zdarzeń makro- i mikronaczyniowych dla obu opcji terapeutycznych, a Tabela 41 – liczbę epizodów hipoglikemii. Leczenie saksagliptyną w połączeniu z metforminą było związane z redukcją większości zdarzeń makronaczyniowych, w tym zakończonych zgonem w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą. W odniesieniu do powikłań mikronaczyniowych uwzględnionych w modelu, występowanie zdarzeń było nieznacznie większe w grupie leczonych saksagliptyną w połączeniu z metforminą. Liczba przypadków hipoglikemii objawowej i ciężkiej hipoglikemii była mniejsza w ramieniu leczonych saksagliptyną w połączeniu z metforminą.

Rysunek 8. SAX/MET vs SUL +MET krzywe przeżycia.

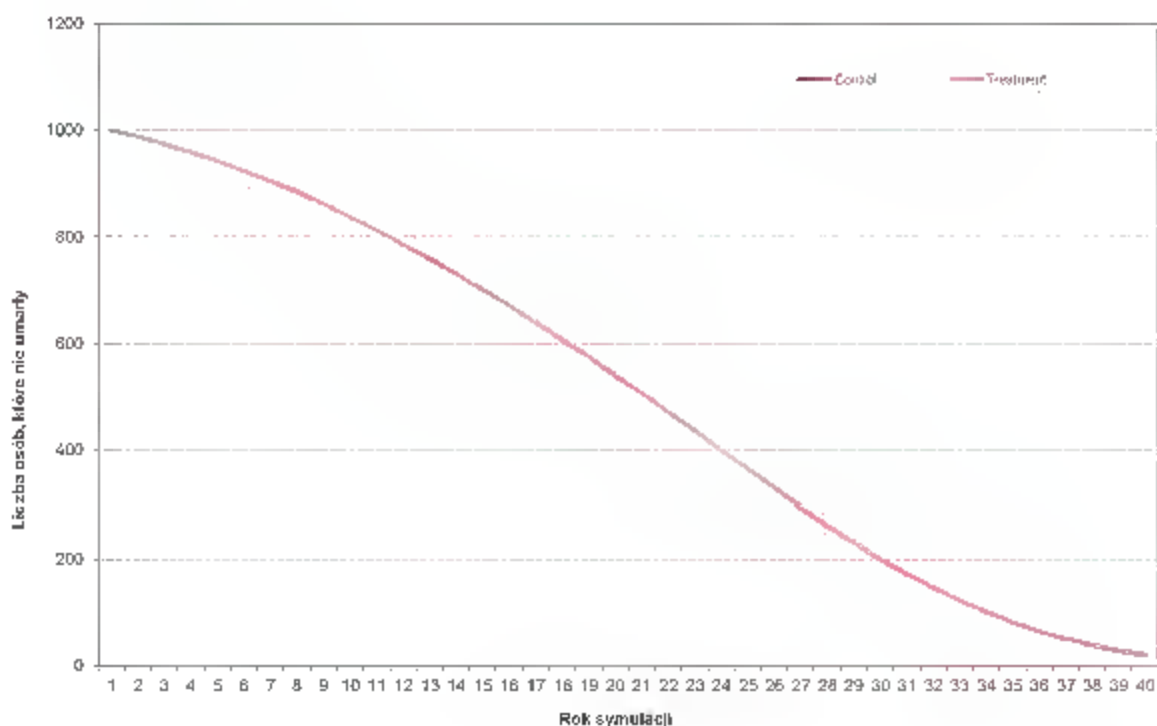


Tabela 40. SAX/MET vs SUL/MET. Skumulowana liczba powikłań – analiza podstawowa, perspektywa NFZ (wielkość kohorty: 1000 pacjentów).

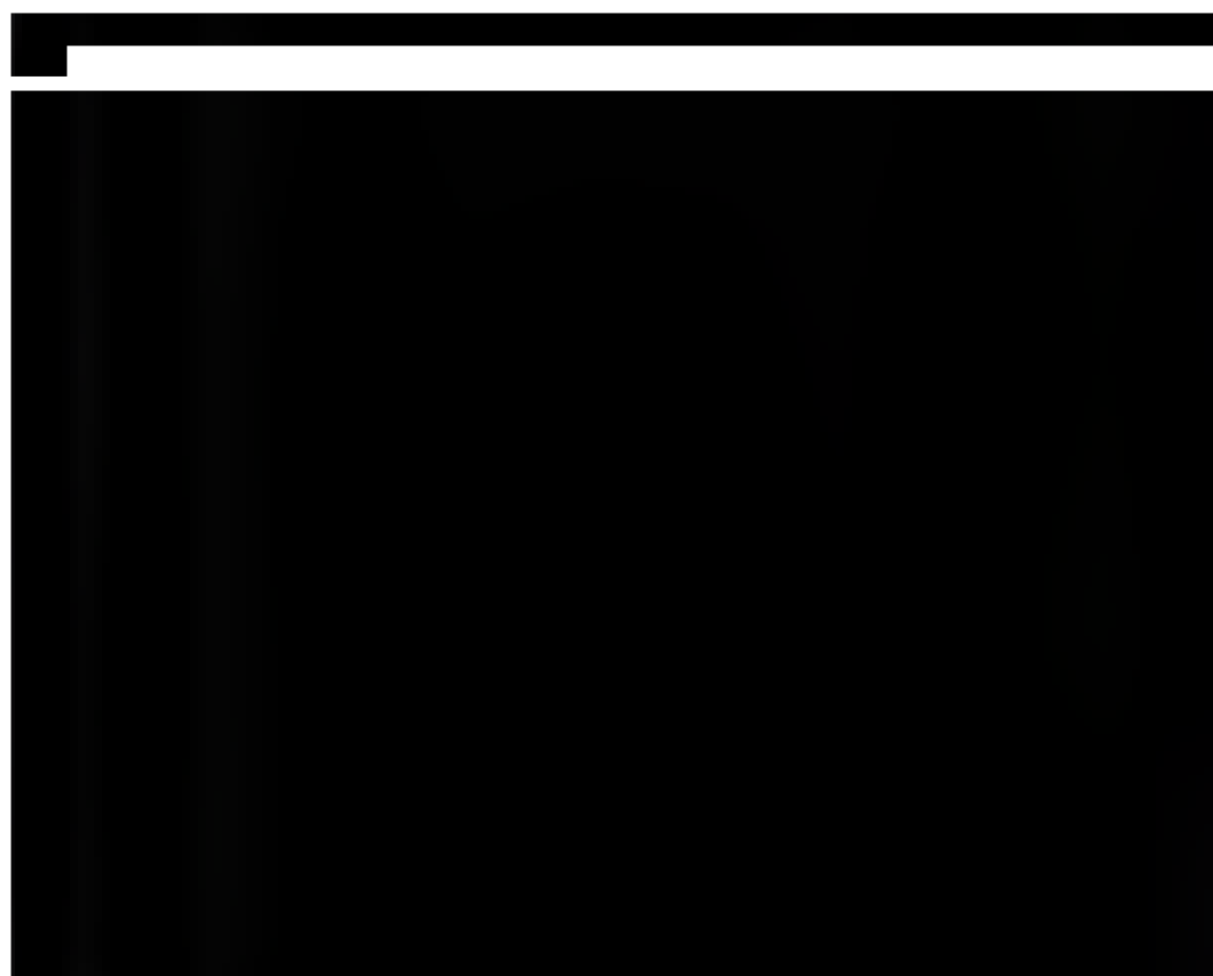
Zdarzenia	SUL+MET	SAX/MET	Zdarzenia, których uniknięto
makronaczyniowe			
choroba niedokrwienna serca	■	■	■
zawał serca	■	■	■
zastoinowa niewydolność serca	■	■	■
udar	■	■	■
mikronaczyniowe			
utrata wzroku	■	■	■
nefropatia	■	■	■
amputacja	■	■	■
zakończone zgonem			
makronaczyniowe	■	■	■
mikronaczyniowe	■	■	■
inne	■	■	■

Tabela 43. SAX/MET vs SUL+MET. Wyniki analizy kosztów-żyteczności – analiza podstawowa, perspektywa NFZ.

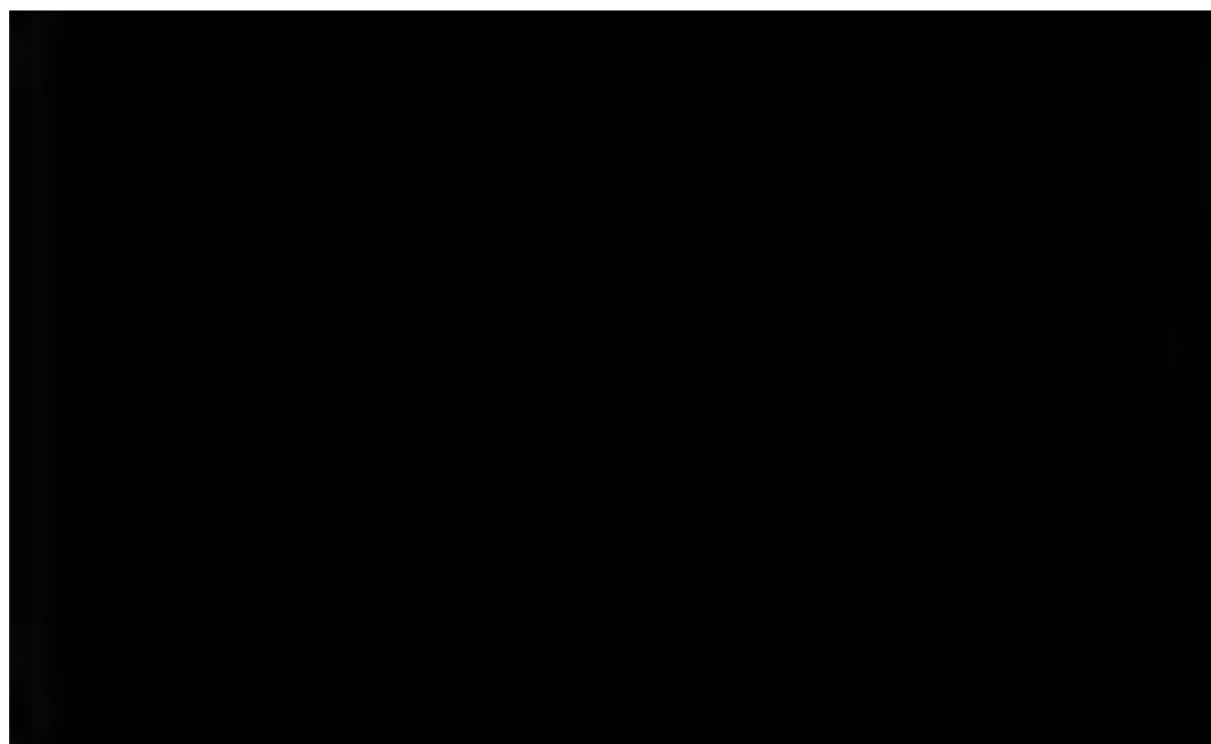
Zdarzenia	SUL+MET	SAX/MET	SAX/MET vs SUL+MET – różnica
koszty całkowite, PLN	████	████	████
QALY	████	████	████
koszt na QALY			████

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Większość wyników mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania saksagliptyny w połączeniu z metforminą niż pochodnej sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą. W pozostałych kwadrantach znalazła się mniejsza część wyników. Otrzymane wyniki z dużym prawdopodobieństwem wskazują na saksagliptynę w połączeniu z metforminą jako terapię kosztowo-efektywną.

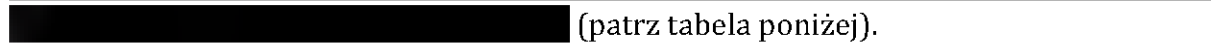


Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma.



7.1.2 Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

Krzywe przeżycia, liczbę zdarzeń makro- i mikronaczyniowych oraz liczbę epizodów hipoglikemii dla analizowanych terapii przedstawiono wraz z opisem w rozdz. 7.1.1 (patrz odpowiednio: Rysunek 8, Tabela 40, Tabela 41).



(patrz tabela poniżej).

Tabela 44. SAX/MET vs SUL+MET. Całkowity koszt leczenia powikłań dla 1 chorego (PLN) – analiza podstawowa, perspektywa łączna NFZ i pacjenta.

Zdarzenia	SUL+MET	SAX/MET
makronaczyniowe		
choroba niedokrwienna serca	████	████
zawał serca	████	████
zastoinowa niewydolność serca	██	██
udar	████	████
mikronaczyniowe		
utrata wzroku	██	██
nefropatia	████	████
amputacja	██	██
inne		
hipoglikemia	██	██
leczenie	████	████
łącznie	████████	████████

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania SAX/MET vs SUL+MET zebrano w poniższej tabeli.



Tabela 45. SAX/MET vs SUL+MET. Wyniki analizy kosztów-użyteczności na – analiza podstawowa, perspektywa łączna NFZ i pacjenta.

Zdarzenia	SUL+MET	SAX/MET	SAX/MET vs SUL+MET - różnica
koszty całkowite, PLN	████	████	████
QALY	██	██	██
koszt na QALY	████████		

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Większość wyników mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania saksagliptyny w połączeniu z metforminą niż pochodnej sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą. W pozostałych kwadrantach znalazła się mniejsza część wyników. Otrzymane wyniki z dużym prawdopodobieństwem wskazują na saksagliptynę w połączeniu z metforminą jako terapię kosztowo-efektywną.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma.





7.1.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej. Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) dla analizowanych scenariuszy przedstawiono również w postaci graficznej na poniższych wykresach słupkowych. Zestawienie parametrów w analizowanych scenariuszach znajduje się w rozdz. 6.9.1.



Wnioski z obu perspektyw

Najniższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano dla scenariusza uwzględniającego brak dyskontowania w odniesieniu do wyników

zdrowotnych (bez zmiany stopy dyskontowej na koszty; SA 1C), co wpływa na znaczny wzrost uzysku klinicznego w postaci QALY dla porównania SAX/MET vs SUL+MET.

Ze zbliżonym obniżeniem ICUR związane jest przyjęcie braku dyskontowania na koszty i wyniki zdrowotne, natomiast przyjęcie 5% stopy dyskontowej na koszty i wyniki zdrowotne związane jest ze zwiększeniem ICUR o ok. 15% w odniesieniu do analizy podstawowej (BC).

Najwyższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano dla scenariusza 7, w którym zwiększono wartość graniczną HbA1c z 7% do 8%, co skutkuje dłuższym przyjmowaniem saksagliptyny w połączeniu z metforminą i wzrostem różnicy kosztów pomiędzy porównywanymi terapiami.

Ze względu na to, iż w scenariuszach 6A i 6B poza skutecznością terapii zmieniono również wartość graniczną HbA1c z 7% do 8%, wyniki tych scenariuszy również związane są ze znacznym zwiększeniem ICUR w odniesieniu do analizy podstawowej. W przypadku porównania wyników tych scenariuszy ze scenariuszem 7, odpowiadającym zmianie wartości granicznej HbA1c z 7% do 8%, przyjęcie odmiennej skuteczności w scenariuszach 6A i 6B powoduje obniżenie ICUR.

Ze znacznym wzrostem ICUR w odniesieniu do BC związany jest również scenariusz odpowiadający zmniejszeniu o 50% wartości utraty użyteczności związanej z BMI. Z kolei zwiększenie o 50% wartości utraty użyteczności związanej z BMI powoduje zmniejszenie ICUR porównywalne z wartością dla scenariusza minimalnego (tj. SA 1C).

Przyjęcie dwukrotnie krótszego horyzontu czasowego związane jest z ok. 10% zwiększeniem ICUR w odniesieniu do analizy podstawowej.

W przypadku obu perspektyw zmiana kosztów powikłań lub ramienia komparatora ma pomijalny wpływ na wyniki analizy.

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości: SAX/MET vs SUL+MET. Perspektywa NFZ.

Scenariusz	SAX/MET		SUL+MET		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
BC							
SA 1A							
SA 1B							
SA 1C							
SA 2							
SA 3A							
SA 3B							
SA 4A							
SA 4B							
SA 5A							
SA 5B							
SA 6A							
SA 6B							
SA 7							

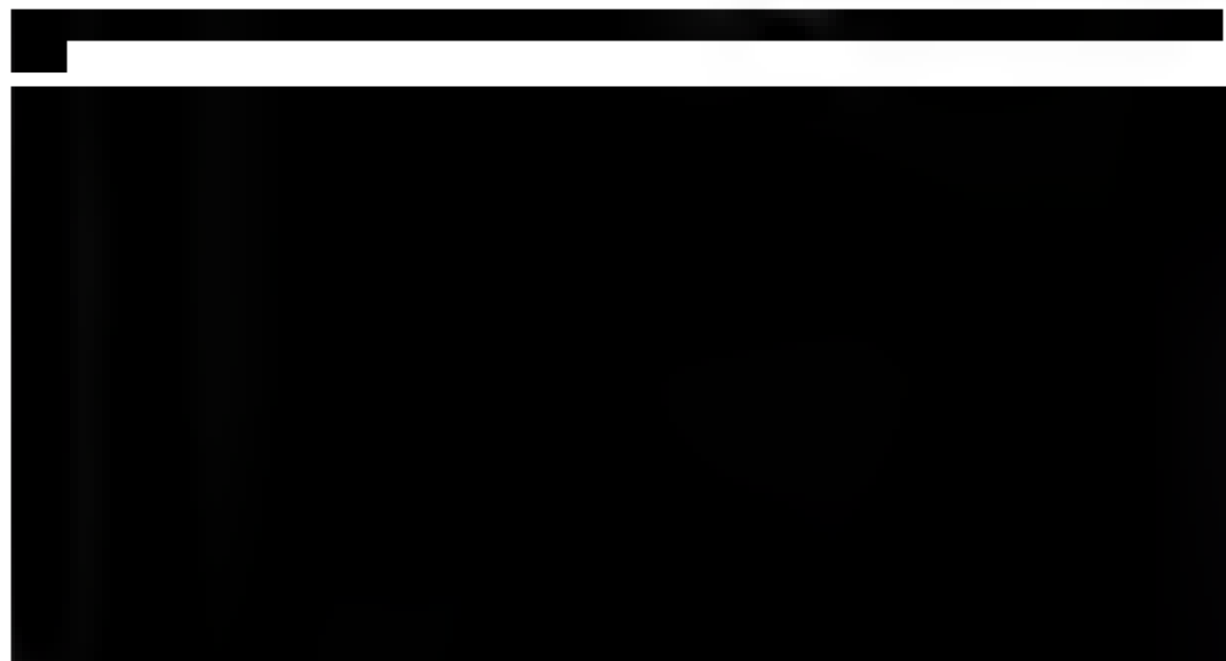


Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości: SAX/MET vs SUL+MET. Perspektywa łączna NFZ i pacjenta.

Scenariusz	SAX/MET		SUL+MET		SAX/MET vs SUL+MET		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
BC							
SA 1A							
SA 1B							
SA 1C							
SA 2							
SA 3A							
SA 3B							
SA 4A							
SA 4B							
SA 5A							
SA 5B							
SA 6A							
SA 6B							
SA 7							



7.1.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie saksagliptyny w połączeniu z metforminą, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **119 577 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca¹⁶¹).

Wyniki dla analizy podstawowej z obu rozpatrywanych perspektyw opisano poniżej.

Perspektywa NFZ

Dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą stosowanej w cukrzycy typu 2 w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. **119 577 PLN/QALY**. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby **cenę zbytu netto saksagliptyny w połączeniu z metforminą** [REDACTED]

Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

Dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą stosowanej w cukrzycy typu 2 w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. **119 577 PLN/QALY**. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby **cenę zbytu netto saksagliptyny w połączeniu z metforminą** [REDACTED]

Tabela 48. SAX/MET vs SUL+MET – wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy. Perspektywa NFZ.

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
BC			
SA 1A			
SA 1B			
SA 1C			
SA 2			
SA 3A			
SA 3B			
SA 4A			
SA 4B			
SA 5A			
SA 5B			
SA 6A			
SA 6B			
SA 7			

* cena zbytu netto za opakowanie saksagliptyny w połączeniu z metforminą, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest równy wysokości progu opłacalności, tj. 119 577 PLN/QALY.

Tabela 49. SAX/MET vs SUL+MET – wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy. Perspektywa łączna NFZ+pacjenta.

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
BC			
SA 1A			
SA 1B			
SA 1C			
SA 2			
SA 3A			
SA 3B			
SA 4A			
SA 4B			
SA 5A			
SA 5B			

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
SA 6A	██████████	██████████	██████████
SA 6B	██████████	██████████	██████████
SA 7	██████████	██████████	██████████

* cena zbytu netto za opakowanie saksagliptyny w połączeniu z metforminą, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest równy wysokości progu opłacalności, tj. 119 577 PLN/QALY.

7.2 Saksagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika vs insulina + metformina + pochodna sulfonilomocznika

7.2.1 Perspektywa NFZ

Krzywe przeżycia dla analizowanych terapii przedstawiono na poniższym wykresie. Jest ona zbliżona dla obu terapii (linie prawie się pokrywają), co skutkuje brakiem istotnego wpływu terapii na długość życia.

Tabela 50 przedstawia liczbę zdarzeń makro- i mikronaczyniowych dla obu opcji terapeutycznych, a

Tabela 51 - liczbę epizodów hipoglikemii. Leczenie saksagliptyną w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika było związane z redukcją większości zdarzeń makronaczyniowych w porównaniu z insuliną w skojarzeniu z MET i SUL. W odniesieniu do powikłań mikronaczyniowych uwzględnionych w modelu, występowanie zdarzeń było nieznacznie większe w grupie leczonych saksagliptyną w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika. Liczba przypadków hipoglikemii objawowej i ciężkiej hipoglikemii była większa w ramieniu leczonych saksagliptyną w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika.



Rysunek 15. SAX/MET+ SUL vs insulina+MET+ SUL krzywe przeżycia.

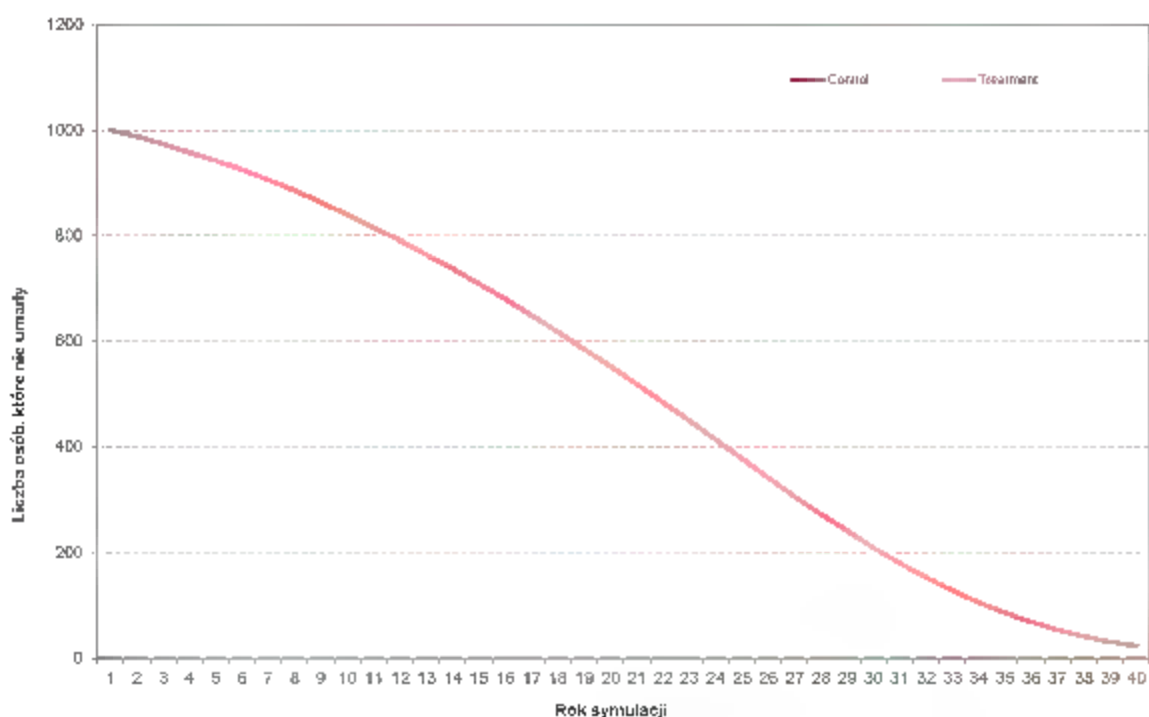


Tabela 50. SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL. Skumulowana liczba powikłań - analiza podstawowa, perspektywa NFZ.

Zdarzenia	insulina+MET+SUL	SAX/MET+SUL	Zdarzenia, których uniknięto
makronaczyniowe			
choroba niedokrwienna serca	■	■	■
zawał serca	■	■	■
zastoinowa niewydolność serca	■	■	■
udar	■	■	■
mikronaczyniowe			
utrata wzroku	■	■	■
nefropatia	■	■	■
amputacja	■	■	■
zakończone zgonem			
makronaczyniowe	■	■	■
mikronaczyniowe	■	■	■
inne	■	■	■

Tabela 51. SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL. Epizody hipoglikemii – analiza podstawowa, perspektywa NFZ (wielkość kohorty: 1000 pacjentów).

Zdarzenia	insulina+MET+SUL	SAX/MET+SUL	Zdarzenia, których uniknięto
hipoglikemia objawowa	■	■	■
ciężka hipoglikemia	■	■	■

Tabela 52. SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL. Całkowity koszt leczenia powikłań dla 1 chorego (PLN) – analiza podstawowa, perspektywa NFZ.

Zdarzenia	insulina+MET+SUL	SAX/MET+SUL
makronaczyniowe		
choroba niedokrwienna serca	■	■
zawał serca	■	■
zastoinowa niewydolność serca	■	■
udar	■	■
mikronaczyniowe		
utrata wzroku	■	■
nefropatia	■	■
amputacja	■	■
inne		
hipoglikemia	■	■
leczenie	■	■
łącznie	■	■

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL zebrano w poniższej tabeli.

■
■
■
■
■
■
■
■
■

Tabela 53. SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL. Wyniki analizy kosztów-użyteczności na – analiza podstawowa, perspektywa NFZ.

Zdarzenia	insulina+MET+SUL	SAX/MET+SUL	SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL - różnica
koszty całkowite, PLN	████	████	████
QALY	████	████	████
koszt na QALY			████

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Większość wyników mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania saksagliptyny w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika niż insuliny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. W kwadrancie wskazującym na niższą efektywność leku i wyższe koszty leczenia saksagliptyną w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika znalazła się mniejsza część wyników. W pozostałych kwadrantach znalazła się nieznaczna część wyników. Otrzymane wyniki z ██████ prawdopodobieństwem wskazują na saksagliptynę w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika jako terapię kosztowo-efektywną.



Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.





7.2.2 Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

Krzywe przeżycia, liczbę zdarzeń makro- i mikronaczyniowych oraz liczbę epizodów hipoglikemii dla analizowanych terapii przedstawiono wraz z opisem w rozdz. 7.2.1 (patrz odpowiednio: Rysunek 15, Tabela 50, Tabela 51).

(patrz tabela poniżej).

Tabela 1. SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL. Całkowity koszt leczenia powikłań dla 1 chorego (PLN) – analiza podstawowa, perspektywa łączna NFZ i pacjenta.

Zdarzenia	insulina+MET+SUL	SAX/MET+SUL
makronaczyniowe		
choroba niedokrwienna serca	■	■
zawał serca	■	■
zastoinowa niewydolność serca	■	■
udar	■	■
mikronaczyniowe		
utrata wzroku	■	■
nefropatia	■	■
amputacja	■	■
inne		
hipoglikemia	■	■
leczenie	■	■
łącznie	■	■

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL zebrano w poniższej tabeli.

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

Tabela 2. SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL. Wyniki analizy kosztów-użyteczności na – analiza podstawowa, perspektywa łączna NFZ i pacjenta.

Zdarzenia	insulina+ MET+ SUL	SAX/ MET+SUL	SAX/MET+SUL vs insulina+ MET+ SUL - różnica
koszty całkowite,	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszt na QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Większość wyników mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania saksagliptyny w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika niż insuliny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. W kwadrancie wskazującym na niższą efektywność leku i wyższe koszty leczenia saksagliptyną w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika znalazła się mniejsza część wyników. W pozostałych kwadrantach znalazła się nieznaczna część wyników. Otrzymane wyniki [REDACTED] prawdopodobieństwem wskazują na saksagliptynę w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika jako terapię kosztowo-efektywną.



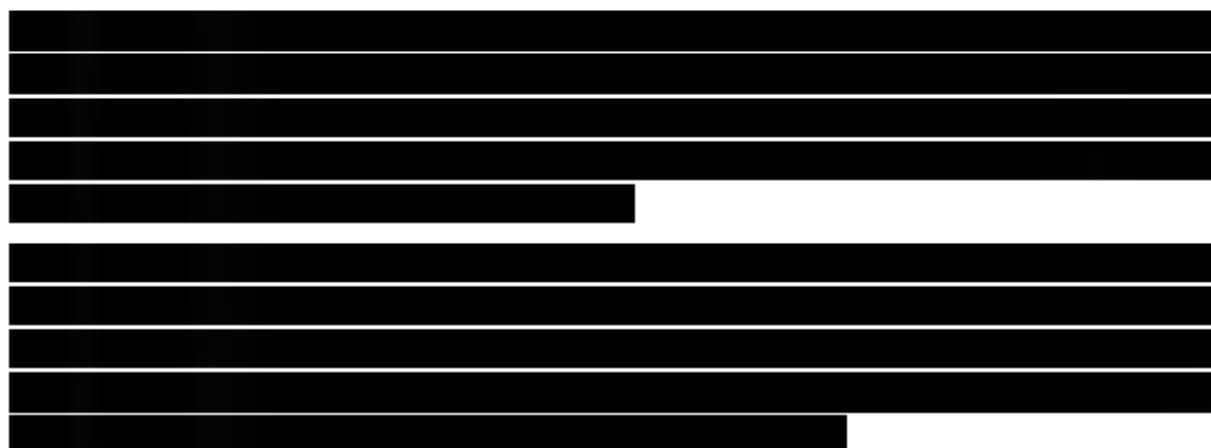
Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono poniżej. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma.





7.2.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej. Współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) dla analizowanych scenariuszy przedstawiono również w postaci graficznej na poniższych wykresach słupkowych. Zestawienie parametrów w analizowanych scenariuszach znajduje się w rozdz. 6.9.1.



Wnioski z obu perspektyw

Największy wpływ na wyniki miała zmiana wartości utraty użyteczności związanej z BMI o $\pm 50\%$ w odniesieniu do analizy podstawowej.

Najniższy współczynnik ICUR oszacowano dla scenariusza uwzględniającego zwiększenie wartości utraty użyteczności związanej z BMI, co wpłynęło na zwiększenie uzysku klinicznego w postaci QALY dla porównania SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL.

Najwyższy współczynnik ICUR oszacowano dla scenariusza uwzględniającego zmniejszenie wartości utraty użyteczności związanej z BMI, co wpłynęło na zmniejszenie uzysku klinicznego w postaci QALY dla porównania SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL.

Zwiększenie stopy dyskontowej na wyniki zdrowotne do 5% (bez zmiany stopy dyskontowej na koszty; SA 1A) powoduje zmniejszenie uzysku QALY i w związku z tym wzrost ICUR w odniesieniu do BC o 13%.

Przyjęcie braku dyskontowania na koszty i wyniki zdrowotne (SA 1B) oraz braku dyskontowania w odniesieniu jedynie do wyników zdrowotnych (bez zmiany stopy dyskontowej na koszty; SA 1C) powoduje obniżenie ICUR o ok. 30%.

Przyjęcie dwukrotnie krótszego horyzontu czasowego (SA 2) związane jest ze zwiększeniem ICUR o ponad 10% (13% w przypadku analizy z perspektywy NFZ i 14% w przypadku analizy z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta) w odniesieniu do BC, a zmiana kosztów ramienia komparatora o $\pm 10\%$ (SA 4A i 4B) powoduje zmianę ICUR o ok. $\pm 20\%$.

W przypadku obu perspektyw zmiana kosztów powikłań ma pomijalny wpływ na wyniki analizy.

Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości: SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL. Perspektywa NFZ.

Scenariusz	SAX/MET+SUL		Insulina+MET+SUL		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
BC							
SA 1A							
SA 1B							
SA 1C							
SA 2							
SA 3A							
SA 3B							
SA 4A							
SA 4B							
SA 5A							
SA 5B							

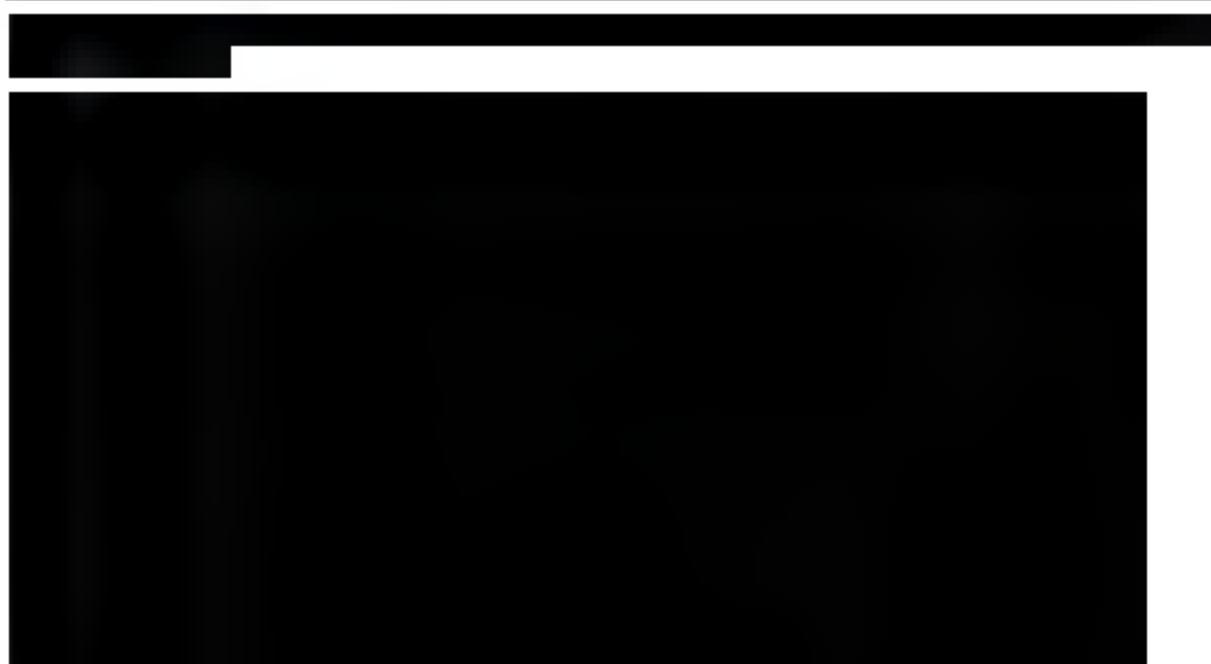


Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości: SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL. Perspektywa łączna NFZ i pacjenta.

Scenariusz	SAX/MET+SUL		Insulina+MET+SUL		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
BC							
SA 1A							
SA 1B							
SA 1C							
SA 2							
SA 3A							
SA 3B							
SA 4A							
SA 4B							
SA 5A							
SA 5B							

7.2.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie saksagliptyny w połączeniu z metforminą, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości proggu opłacalności, tj. **119 577 PLN/QALY** (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca¹⁶¹).

Wyniki dla analizy podstawowej z obu rozpatrywanych perspektyw opisano poniżej.

Perspektywa NFZ

Dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika stosowanej w cukrzycy typu 2 w porównaniu z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od proggu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. **119 577 PLN/QALY**. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby **cenę zbytu netto saksagliptyny w połączeniu z metforminą** [redacted]

Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

Dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika stosowanej w cukrzycy typu 2 w porównaniu z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od proggu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. **119 577 PLN/QALY**. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był

równy progowi należałoby cenę zbytu netto saksagliptyny w połączeniu z metforminą

Tabela 56. SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL – wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy. Perspektywa NFZ.

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
BC			
SA 1A			
SA 1B			
SA 1C			
SA 2			
SA 3A			
SA 3B			
SA 4A			
SA 4B			
SA 5A			
SA 5B			

na - nie dotyczy (ang. *not applicable*); * cena zbytu netto za opakowanie saksagliptyny w połączeniu z metforminą, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest równy wysokości progu opłacalności, tj. 119 577 PLN/QALY.

Tabela 57. SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL – wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy. Perspektywa łączna NFZ +pacjenta.

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
BC			
SA 1A			
SA 1B			
SA 1C			
SA 2			
SA 3A			
SA 3B			
SA 4A			
SA 4B			
SA 5A			
SA 5B			

* cena zbytu netto za opakowanie saksagliptyny w połączeniu z metforminą, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest równy wysokości progu opłacalności, tj. 119 577 PLN/QALY.

8 Ograniczenia i dyskusja

Wnioskowane jest stosowanie saksagliptyny w połączeniu z metforminą w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 w porównaniu z:

- pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą – w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy;
- leczeniem insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika – w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika.

Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych. Jest on spójny z wyborem komparatorów dla saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą, która uzyskała pozytywną rekomendację AOTM.²

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co jest spójne z rekomendowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych pozycjonowaniem innych leków z klasy inhibitorów dipeptydylo-peptydazy 4 w połączeniu z metforminą – sitagliptyna w połączeniu z metforminą (Janumet®, Ristfor®)^{4,5} oraz wildagliptyna w połączeniu z metforminą (Eucreas®)⁶. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania saksagliptyny w połączeniu z metforminą. Jednocześnie może służyć zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa saksagliptyny przedstawiono w *Analizie klinicznej*²⁸ na podstawie randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą z pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą (porównanie bezpośrednie, *head-to-head*) oraz saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (porównanie pośrednie na podstawie badań Moses 2014 i LEAD-5 ze względu na brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „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.”⁵⁵

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (pochodna sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą, insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika - patrz: *Analiza kliniczna*^{2B}), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

W ramach tej analizy nie odnaleziono badań dedykowanych dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą, w związku z czym przyjęto wyniki badań dla saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w postaci odrębnych preparatów, zakładając taką samą skuteczność i bezpieczeństwo połączenia i skojarzenia tych leków.

Pozostałe ograniczenia *Analizy klinicznej*, w tym badań włączonych do analizy, przedstawiono szczegółowo w rozdz. 7 *Analizy klinicznej*.^{2B} Podsumowanie wyników *Analizy klinicznej* znajduje się poniżej.

Stosowanie saksagliptyny w połączeniu z metforminą w populacji chorych nieskutecznie leczonych metforminą związane jest z uzyskaniem zbliżonej kontroli glikemii jak w przypadku stosowania glipizydu w skojarzeniu z metforminą, przy zmniejszeniu częstości wystąpienia istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych, w tym hipoglikemii.

Wnioskowanie o skuteczności saksagliptyny w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika w porównaniu z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika jest możliwe w oparciu o wyniki porównania pośredniego. Porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność w kontekście redukcji poziomu HbA_{1c}. Stosowanie saksagliptyny w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika powodowało jednak istotnie statystycznie mniejszy wzrost masy ciała chorych niż stosowanie insuliny glargine w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. Obie terapie charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa, jednak wyniki należy traktować z ostrożnością ze względu na akceptowane ograniczenia metodyki porównania pośredniego.

W związku z wynikami *Analizy klinicznej*^{2B} w celu porównania opłacalności terapii przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla porównania saksagliptyny w połączeniu z metforminą z pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą oraz saksagliptyny w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. Nie analizowano porównania saksagliptyny w połączeniu z metforminą z innymi inhibitorami DPP-4 w połączeniu z metforminą z powodu braku refundacji inhibitorów DPP-4 aktualnie w Polsce. W badaniu bezpośrednio porównującym saksagliptynę z sitagliptyną (Scheen 20101, SAX + MET vs SIT + MET) wykazano zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji, co może wskazywać na tzw. „efekty klasy”. W odniesieniu do innego inhibitora DPP-4 - wildagliptyny - brak jest badań bezpośrednio porównujących ten lek z saksagliptyną,

jednakże spodziewać się można „efektu klasy”. Wytyczne kliniczne nie różnicują leków z grupy inhibitorów DPP-4, spodziewana jest zatem zbliżona skuteczność i bezpieczeństwo tych leków. Dodatkowo brak refundacji leków z tej grupy nie daje możliwości odniesienia się do oficjalnej i powszechni obowiązującej ceny preparatów.

W celu oceny ekonomicznej stosowania saksagliptyny w połączeniu z metforminą w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce zastosowano *Cardiff Long Term Model* stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania UKPDS.²⁴ Zastosowany model, zwalidowany i zweryfikowany wielokrotnie w różnych systemach ochrony zdrowia,^{65,67,68,69,70} był przedmiotem oceny wniosku złożonego do Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczącego porównania 1) saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą z pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą, 2) saksagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika z pochodną sulfonylomocznika 3) saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika i pozytywnie oceniony w ramach analizy weryfikacyjnej.¹⁶² Skuteczność i założenia w niniejszej analizie przyjęto takie jak we wcześniejszym modelu.

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi w oparciu o opublikowane dane (Grzeszczak 2012⁶⁴ i Obwieszczenie MZ⁵²) oraz charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z opublikowanych badań klinicznych dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*²⁸. Pozostałe parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff. W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (patrz rozdz. 6.8.2) dane w odnalezionych badaniach klinicznych nie obejmują wartości użyteczności dla wszystkich stanów/działań niepożądanych rozpatrywanych w analizie, a wiele z odnalezionych publikacji stanowią opracowania wtórne. W niniejszej analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, jako najbardziej wiarygodne dane oraz dane, które umożliwiają odniesienie się do innych wyników oszacowane w modelu. Wartości te są zbieżne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach wykonanego przeglądu systematycznego oraz były wykorzystywane w opublikowanych analizach ekonomicznych dla saksagliptyny. Przyjęte w modelu założenia i wartości parametrów testowano w ramach analizy wrażliwości (patrz rozdz. 6.9).

Zgodnie z przeprowadzonym przeglądem systematycznym analiz ekonomicznych dotyczących oceny opłacalności stosowania saksagliptyny w połączeniu lub w skojarzeniu z metforminą w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 odnaleziono 6 opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących tego problemu (patrz rozdz. 6.8.1.2; brak jest jednakże analiz dedykowanych dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą). Wszystkie odnalezione analizy przeprowadzone zostały przy wykorzystaniu modelu Cardiff i uwzględniają zbliżone wartości parametrów do użytych w niniejszym modelu. 4 z 6 odnalezionych publikacji dotyczą jednego z analizowanych

porównań - saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą. W analizach tych uzyskano zbliżony uzysk QALY jak w niniejszej analizie i wskazują na opłacalność saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą.

Ze względu na specyfikę modelu przyjęto odmienne wartości graniczne HbA_{1c} dla analizowanych porównań. W trakcie pierwszego roku (pierwszego cyklu) u pacjenta następuje redukcja poziomu HbA_{1c} zależnie od schematu leczenia, dla których wyjściową charakterystykę chorych oraz skuteczność i bezpieczeństwo leczenia przypisano w oparciu o odpowiednie badania kliniczne. W przypadku, gdy pierwsza linia leczenia nie powoduje obniżenia poziomu HbA_{1c} poniżej wartości granicznej HbA_{1c} w modelu linia ta jest pomijana i od razu uwzględniana jest kolejna linia leczenia, tj. insulinoterapia. W związku z tym, w przypadku skuteczności odpowiadającej zmniejszeniu HbA_{1c} z początkowego poziomu HbA_{1c} zgodnie z przyjętą demografią (patrz rozdz. 6.5.1) do poziomu niższego od wartości granicznej 7% zgodnej z polskimi wytycznymi³⁵ i wcześniejszą analizą ekonomiczną⁷, w ramach analizy podstawowej przyjęto tę wartość (dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą), a w przeciwnym przypadku za wartość graniczną HbA_{1c} przyjęto 8% (dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika w porównaniu z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) - wartość wymieniana w wytycznych dla szczególnej grupy chorych,³⁵ pozwalająca na uwzględnienie kosztów i skuteczności analizowanych terapii w ramach modelu Cardiff. W przypadku porównania saksagliptyny w połączeniu z metforminą z pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą wartość graniczną HbA_{1c} 8% analizowano w ramach scenariusza analizy wrażliwości.

Dawkowanie leków oparto o badania kliniczne. W przypadku ramienia interwencji uwzględniono dawkę saksagliptyny zgodnie z badaniami klinicznymi, WHO i ChPL.

Dawkę insuliny jako kolejnej linii leczenia po analizowanych terapiach przyjęto na 40 IU/d. Jest to zgodne z założeniem przyjętym we wcześniejszej dokumentacji złożonej do AOTM i publikacją Grzeszczak 2012 oraz ze zdefiniowaną dawką według Światowej Organizacji Zdrowia. Koszty jednostkowe leków przyjęto zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r.)⁵² z uwzględnieniem udziału poszczególnych preparatów w rynku według danych sprzedażowych NFZ dostępnych za rok 2014.⁵⁴ W przypadku insuliny, zgodnie z wytycznymi klinicznymi³⁵, uwzględniono preparaty insuliny długo działających. Koszty leczenia powikłań przyjęto w oparciu o publikację Grzeszczak

2012.7 Częstość monitorowania poziomu glikemii przez chorego przyjęto zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r. Koszt pasków diagnostycznych wykorzystywanych w celu badania glukozy we krwi przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z uwzględnieniem udziału poszczególnych opakowań w rynku według danych sprzedażowych NFZ, a koszty igieł i nakłuwaczy przyjęto z witryny internetowej Medmess⁵⁶ (średnia arytmetyczna). Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, iż koszty leczenia powikłań oraz koszty komparatora mają niewielki wpływ na wyniki analizy.

Wyniki analizy przedstawiono w postaci kosztu uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W analizie nie przedstawiono wyników zdrowotnych w postaci zyskanych lat życia (LYG) oraz kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (ICER) ze względu na brak wpływu terapii na długość życia (patrz *Analiza kliniczna*²⁸ oraz wyniki modelowania – patrz Rysunek 8 i Rysunek 15).

Zgodnie z wynikami analizy z perspektywy NFZ:

■ dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą dodatkowe koszty na poziomie ■■■■■ pozwalają na uzyskanie dodatkowego ■■■■■, a koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie ■■■■■

■ dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika w porównaniu z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika dodatkowe koszty na poziomie ■■■■■ pozwalają na uzyskanie dodatkowego ■■■■■ a koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie ■■■■■

Wyniki analizy z perspektywy łącznej oraz nie wpływają na wnioski z analizy.

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności i kosztów wykazała umiarkowaną stabilność wyników w przypadku obu analizowanych porównań. Największy wpływ na oszacowane wyniki miało: zmiana wartości granicznej HbA_{1c} z 7% na 8% (dotyczy jedynie porównania SAX/MET vs SUL+MET), zmniejszenie wartości utraty użyteczności związanej z BMI o 50% (oba porównania). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki scenariuszy analizy wrażliwości są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 119 577 PLN/QALY. Poza korzystnym wpływem na poziom HbA_{1c} i masę ciała należy podkreślić, iż saksagliptyna w połączeniu z metforminą podawana jest doustnie. W analizie nie uwzględniono redukcji użyteczności związanej z iniekcjami insuliny, pomimo iż wpływ lęku związanego z

iniekcją insuliny na przesunięcie w czasie rozpoczęcia terapii insuliną został wykazany w grupie chorych wcześniej leczonych insuliną.¹⁶³

Zgodnie z przedstawionymi wynikami dla warunków określonych w modelu saksagliptyna w połączeniu z metforminą jest lekiem, który przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wskazuje, że w warunkach polskich leczenie saksagliptyną w połączeniu z metforminą oraz saksagliptyną w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika jest znacznie poniżej granicy opłacalności procedur medycznych wyznaczonej przez 3-krotność produktu krajowego brutto *per capita* dla porównania z pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą oraz insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w przypadku obu rozpatrywanych perspektyw. Saksagliptyna w połączeniu z metforminą stanowi zatem terapię opłacalną.

Co więcej, spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z odsunięcia w czasie kosztownej i budzącej obawy wśród pacjentów insulinoterapii oraz z doustnej drogi podania dwóch substancji czynnych w postaci jednej tabletki. Podanie preparatu złożonego w postaci jednej tabletki może być również związane ze zwiększeniem stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) oraz przestrzegania planu terapeutycznego przez pacjenta (ang. *adherence*).

9 Wyniki końcowe

Wyniki dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą (SAX/MET) stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą (SUL+MET):

- perspektywa NFZ
 - Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] dla SAX/MET vs SUL+MET pozwalają na uzyskanie dodatkowego [REDACTED]. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED]. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto saksagliptyny w połączeniu z metforminą [REDACTED].
 - Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [REDACTED] (przyjęcie braku dyskontowania na wyniki zdrowotne) [REDACTED] (zwiększenie wartości granicznej HbA_{1c} z 7% do 8%). Należy zauważyć, że wyniki te są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 119 577 PLN/QALY.
- perspektywa łączna NFZ i pacjenta
 - Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] dla SAX/MET vs SUL+MET pozwalają na uzyskanie dodatkowego [REDACTED]. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED]. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto saksagliptyny w połączeniu z metforminą [REDACTED].
 - Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [REDACTED] (przyjęcie braku dyskontowania na wyniki zdrowotne) [REDACTED] (zwiększenie wartości granicznej HbA_{1c} z 7% do 8%). Należy zauważyć, że wyniki te są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 119 577 PLN/QALY.

Wyniki dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika (SAX/MET+SUL) stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (insulina+MET+SUL):

- perspektywa NFZ
 - Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] dla SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL pozwalają na uzyskanie dodatkowego [REDACTED]. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED]. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto saksagliptyny w połączeniu z metforminą [REDACTED].

- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [REDACTED] (zwiększenie wartości utraty użyteczności związanej z BMI) [REDACTED] [REDACTED] (zmniejszenie wartości utraty użyteczności związanej z BMI). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są niższe od wartości progowej dla współczynnika kosztów-użyteczności, tj. 119 577 PLN/QALY.
- perspektywa łącznej NFZ i pacjenta
 - Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] dla SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL pozwalają na uzyskanie dodatkowego [REDACTED]. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED]. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto saksagliptyny w połączeniu z metforminą [REDACTED].
 - Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [REDACTED] (zwiększenie wartości utraty użyteczności związanej z BMI) [REDACTED] [REDACTED] (zmniejszenie wartości utraty użyteczności związanej z BMI). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są niższe od wartości progowej dla współczynnika kosztów-użyteczności, tj. 119 577 PLN/QALY.

10 Wnioski

Cukrzyca zaliczana jest do chorób społecznych. Każdego roku na świecie odnotowuje się miliony nowych zachorowań na cukrzycę i miliony chorych umiera z powodu jej powikłań.¹⁶⁴

W celu oceny ekonomicznej stosowania saksagliptyny w połączeniu z metforminą w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce, w porównaniu z:

- pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą – w terapii dwulekowej po nieskuteczności metforminy (badanie Goke 2010);
- leczeniem insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika – w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika (porównanie pośrednie poprzez placebo – Moses 2014 i LEAD-5);

zastosowano *Cardiff Long Term Model* stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania UKPDS.²⁴ Zastosowany model (zwalidowany i opublikowany) został wykorzystany w 2014 r. w ramach wniosku złożonego do Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczącego porównania: 1) saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą z pochodną sulfonylomocznika w skojarzeniu z metforminą, 2) saksagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika z pochodną sulfonylomocznika, 3) saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika, i pozytywnie oceniony w ramach analizy weryfikacyjnej.

Ze względu na brak badań pozwalających na bezpośrednie porównanie saksagliptyny w połączeniu z metforminą z wybranym komparatorem przewagę leku połączonego wykazano w porównaniu pośrednim, co jest zgodne z wytycznymi AOTM, jest dopuszczone przez ustawę refundacyjną, która nie ogranicza porównań do badań head-to-head oraz jest zgodne z praktyką prowadzenia analiz w przypadku braku innych możliwości porównania technologii.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta łącznie w dożywotnim (40-letnim) horyzoncie czasowym.

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi w oparciu o opublikowane dane (Grzeszczak 2012⁶⁴ i Obwieszczenie MZ⁵²) oraz w zakresie charakterystyki i wyników skuteczności i bezpieczeństwa z opublikowanych badań klinicznych dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*²⁸. W ramach tej analizy nie odnaleziono badań dedykowanych dla saksagliptyny w połączeniu z metforminą, w związku z czym przyjęto wyniki badań dla saksagliptyny w skojarzeniu z metforminą w postaci odrębnych preparatów, zakładając

taką samą skuteczność i bezpieczeństwo połączenia i skojarzenia tych leków. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących saksagliptynę w połączeniu z metforminą z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie. Pozostałe parametry kliniczne przyjęto zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff.

W modelu chorzy z niewłaściwą kontrolą glikemii przechodzą na leczenie kolejnej linii, tj. insulinoterapię w dawce 40 IU/d. Definicję kontroli glikemii przyjęto zgodnie z zaleceniami klinicznymi dotyczącymi postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r., w których za kryterium wyrównania gospodarki węglowodanowej przyjęto wartość docelową $HbA_{1c} \leq 7\%$.³⁵ Wartość tę uwzględniono w przypadku porównania saksagliptyny w połączeniu z metforminą z pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą. W przypadku porównania saksagliptyny w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika z insuliną w skojarzeniu w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, za wartość docelową HbA_{1c} przyjęto 8% ze względu na specyfikę modelu, charakterystykę populacji w badaniach klinicznych i wyniki badań klinicznych.



Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że leczenie saksagliptyną w połączeniu z metforminą oraz saksagliptyną w połączeniu z metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu przy większych kosztach całkowitych terapii odpowiednio w porównaniu z: pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą oraz insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Współczynniki ICUR dla wszystkich analizowanych porównań są zdecydowanie poniżej progu opłacalności i wskazują na saksagliptynę w połączeniu z metforminą jako terapię wysoce efektywną kosztową.

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności i kosztów wykazała umiarkowaną stabilność wyników. Największy wpływ na oszacowane wyniki miało: zmiana wartości granicznej HbA_{1c} z 7% na 8% (dotyczy jedynie porównania SAX/MET vs SUL+MET) oraz zmniejszenie wartości utraty użyteczności związanej z BMI o 50% (oba porównania).

Dla warunków określonych w modelu saksagliptyna w połączeniu z metforminą jest terapią, która przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia

skorygowanych o jakość. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wskazuje, że w warunkach polskich leczenie saksagliptyną w połączeniu z metforminą jest znacznie poniżej granicy opłacalności procedur medycznych wyznaczonej przez 3-krotność produktu krajowego brutto *per capita* dla porównania z pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą oraz insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w przypadku obu rozpatrywanych perspektyw. Saksagliptyna w połączeniu z metforminą stanowi zatem terapię wysoce kosztowo-efektywną.

Należy zauważyć, że korzyści kliniczne leczenia saksagliptyną w połączeniu z metforminą wykraczają poza zakres przyjętej w niniejszej analizie perspektywy, tj. płatnika publicznego. Obejmują koszty pośrednie - koszty utraty produktywności związane z występowaniem przewlekłych powikłań. Z tego powodu można przypuszczać, że oszacowane współczynniki kosztów-użyteczności byłyby jeszcze niższe w perspektywie społecznej.

Co więcej, istnieje podgrupa pacjentów, u których nie można zintensyfikować leczenia ze względu na ryzyko hipoglikemii w następstwie intensyfikacji terapii.¹⁶⁵ Leczenie saksagliptyną w połączeniu z metforminą pozwala na odsunięcie w czasie momentu leczenia insuliną przy zapewnieniu kontroli glikemii. Poza korzystnym wpływem na poziom HbA_{1c} i masę ciała należy podkreślić, iż saksagliptyna w połączeniu z metforminą podawana jest doustnie. Zgodnie z raportem, hipoglikemia oraz wzrost masy ciała były głównymi skutkami ubocznymi leczenia, prowadzącymi do psychologicznej obawy przed wstrzyknięciem insuliny (ang. *psychological insulin resistance*, PIR), zdefiniowanej jako opór przed leczeniem insuliną ze strony pacjenta i lekarza.¹⁶⁶ Wzrost masy ciała wiąże się ze wzrostem insulinooporności i ryzyka epizodu sercowo-naczyniowego.^{166,167,168}

W związku z powyższym spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z odsunięcia w czasie kosztownej i budzącej obawy wśród pacjentów insulinoterapii oraz z doustnej drogi podania dwóch substancji czynnych w postaci jednej tabletki. Podanie preparatu złożonego w postaci jednej tabletki może być również związane ze zwiększeniem stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) oraz przestrzegania planu terapeutycznego przez pacjenta (ang. *adherence*).

Należy również podkreślić, zgodnie z wynikami modelu, leczenie saksagliptyną w połączeniu z metforminą było związane z redukcją większości zdarzeń makronaczyniowych w przypadku porównania z analizowanymi terapiami, co może powodować zmniejszenie kosztów opieki nad chorym w postaci kosztów hospitalizacji i wizyt specjalistycznych związanych z leczeniem powikłań.

Tabela 58. Zestawienie wyników analizy podstawowej dla analizowanych porównań w postaci inkrementalnych w spólczynników kosztów - użyteczności (ICUR, PLN/QALY).

Porównanie	NFZ	NFZ + pacjent	Wnioski
SAX/MET vs SUL+MET	■	■	SAX/MET stanowi terapię opłacalną w porównaniu z SUL+MET*
SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL	■	■	SAX/MET+SUL stanowi terapię opłacalną w porównaniu do insuliny+ MET+SUL*

* wyniki porównania są dużo mniejsze od przyjętego wg AOTM progu opłacalności (tj. 119 577 PLN/QALY, patrz rozdz. 6.10).

11 Aneksy

Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy

Tabela 59. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Grzeszczak 2012	Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, Sciborski C, Lomon ID, 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. <i>Diabetes Technol Ther.</i> 2012 Jan;14(1):65-73.
2	Nita 2012	Nita ME, Eliaschewitz FG, Ribeiro E, Asano E, Barbosa E, Takemoto M, Donato B, Rached R, Rahal E. Cost-effectiveness and budget impact of saxagliptine as additional therapy to metformin for the treatment of diabetes mellitus type 2 in the Brazilian private health system. <i>Rev Assoc Med Bras.</i> 2012 May-Jun;58(3):294-301.
3	Erhardt 2012	Erhardt W1, Bergenheim K, Duprat-Lomon I, McEwan P. Cost effectiveness of saxagliptin and metformin versus sulfonylurea and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Germany: a Cardiff diabetes model analysis. <i>Clin Drug Investig.</i> 2012 Mar 1;32(3):189-202.
4	Granstrom 2012	Granström O, Bergenheim K, McEwan P, Sennfalt K, Henriksson M. Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza®) in type 2 diabetes in Sweden. <i>Prim Care Diabetes.</i> 2012 Jul;6(2):127-36.
5	Elgart 2013	Elgart JF, Caporale JE, Gonzalez L, Aiello E, Waschbusch M, Gagliardino JJ. Treatment of type 2 diabetes with saxagliptin: a pharmacoeconomic evaluation in Argentina. <i>Health Econ Rev.</i> 2013 Apr 27;3(1):11.
6	Bergenheim 2012	Bergenheim K, Williams SA, Bergeson JG, Stern L, Sriprasert M. US cost-effectiveness of saxagliptin in type 2 diabetes mellitus. <i>American Journal of Pharmacy Benefits</i> 2012; 4(1): 20-28.

Tabela 60. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu systematycznego.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Bottomley JM, Raymond FD. Pharmaco-economic issues for diabetes therapy. <i>Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.</i> 2007 Dec;21(4):657-85.	brak danych dotyczących saksagliptyny
2	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Saxagliptin (Onglyza®) Penarth: All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). AWMSG Secretariat Assessment Report Advice No. 1975. 2013	brak wyników analizy ekonomicznej
3	National Horizon Scanning Centre. Saxagliptin (BMS 477118) for type 2 diabetes. April 2008.	brak wyników analizy ekonomicznej
4	IQWiG. Saxagliptin – nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Saxagliptin:	brak wyników analizy

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	benefit assessment according to § 35a Social Code Book V (dossier assessment)] Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte 174. 2013	ekonomicznej
5	IQWiG. Saxagliptin (neues anwendungsgebiet) - nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Saxagliptin: benefit assessment according to § 35a Social Code Book V (dossier assessment)] Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte 197. 2013	brak wyników analizy ekonomicznej
6	CADTH. Clinical review report. Saxagliptin (Onglyza - Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca Canada Inc.) indication: type 2 diabetes mellitus Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CDR Recommendation - Clinical Report. 2014.	brak analizy ekonomicznej
7	CADTH. Pharmacoeconomic review report. Saxagliptin (Onglyza - Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca Canada Inc.) indication: type 2 diabetes mellitus Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CDR Recommendation - Pharmacoeconomic Report. 2014.	brak analizy kosztów-efektywności
8	CADTH. Saxagliptin (Onglyza - Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca Canada Inc.) indication: type 2 diabetes mellitus Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CDEC final recommendation. 2014.	brak analizy kosztów-efektywności
9	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Saxagliptin (Onglyza®) Penarth: All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). 2012.	brak analizy ekonomicznej
10	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Saxagliptin (Onglyza®) Penarth: All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). AWMSG Secretariat Assessment Report Advice No. 2011. 2011.	brak analizy ekonomicznej
11	IQWiG. Addendum zum Auftrag A12-16 (Saxagliptin/ Metformin). [Addendum to Commission A12-16 Saxagliptin/metformin] Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte 161. 2013.	brak wyników analizy ekonomicznej
12	IQWiG. Saxagliptin/ Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Saxagliptine/metformin (drug combination) - Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V (dossier assessment)] Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte 152. 2013.	brak wyników analizy ekonomicznej
13	IQWiG. Saxagliptin/ Metformin (neues anwendungsgebiet) - nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Saxagliptin/ Metformin: benefit assessment according to § 35a Social Code Book V (dossier assessment)] Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im	brak wyników analizy ekonomicznej

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte 167. 2013.	

Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy

Tabela 61. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Adibe 2013	Adibe MO, Aguwa CN. Sensitivity and Responsiveness of Health Utility Indices (HIU2 and HIU3) Among Type 2 Diabetes Patients. <i>Tropical Journal of Pharmaceutical Research</i> October 2013;12(5):835-42.
2	Alvares-Guisasola 2010	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. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2010 Aug 19;8:86.
3	Bagust 2005	Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. <i>Health Econ</i> . 2005 Mar;14(3):217-30.
4	Barry 1997	Barry HC, Ebell MH, Hickner J. Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost-utility analysis of office-based strategies. <i>J Fam Pract</i> 1997;44(1):49-60.
5	Beaudet 2014	Beaudet A, Clegg J, et al. Review of Utility Values for Economic Modeling in Type 2 Diabetes. <i>Value in Health</i> 2014;17(4): 462-70.
6	Beaudet 2011	Beaudet A, Palmer JL, Timlin L, Wilson B, Bruhn D, Boye KS, Lloyd A. Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK. <i>J Med Econ</i> 2011;14(3):357-66.
7	Bergenheim 2012	Bergenheim K, Williams SA, Bergeson JG, Stern L, Sriprasert M. US Cost-Effectiveness of Saxagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Am J Pharm Benefits</i> . 2012;4(1):20-8.
8	Boye 2007	Boye KS, Yurgin N, Dilla T et al. Health-related quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus in primary care in Spain: self-reported and proxy assessment using the EQ-5D. <i>J Med Econ</i> 2007;10(1):41-58.
9	Brandle 2011	Brandle 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. <i>Int J Clin Pharmacol Ther</i> 2011;49(3):217-30.
10	Brown 2014	Brown ST, Grima DG, Sauriol L. Cost-Effectiveness of Insulin Glargine Versus Sitagliptin in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Clin Ther</i> . 2014 Aug 20.
11	CADTH 2013a	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).

Nr	Oznaczenie	Publikacja
12	CADTH 2013B	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).
13	Cameron 2009	Cameron CG, Bennett B, Pharm HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. <i>CMAJ</i> 2009;180(4):400-7.
14	Caro 2007	Caro JJ, Stillman IO, Pharm AD, Getsios D, McEwan P. Cost effectiveness of rimonabant use in patients at increased cardiometabolic risk: estimates from a Markov model. <i>Journal of Medical Economics</i> 2007;10:239-2.
15	Clarke 2002	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(4):340-9.
16	Clarke 2004	Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, Matthews DR, Stratton IM, Holman RR. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcome Model (UKPDS no. 68). <i>Diabetologia</i> 2004;47:1747-59.
17	Clarke 2006	Clarke PM, Simon J, Cull CA, Holman RR. Assessing the impact of visual acuity on quality of life in individuals with type 2 diabetes using the short form-36. <i>Diabetes Care</i> . 2006 Jul;29(7):1506-11.
18	Coffey 2002	Coffey JT, Brandle M, Zhou H, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, Engelgau MM, Kaplan RM, Herman WH. Valuing health-related quality of life in diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2002;25(12):2238-43.
19	Currie 2005	Currie CJ, McEwan P, Peters JR, Patel TC, Dixon S. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects. <i>Value Health</i> 2005;8(5):581-90.
20	Currie 2006	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(8):1523-34.
21	Davies 2012	Davies MJ, Chubb BD, Smith IC, Valentine WJ. Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in Type 2 diabetes mellitus. <i>Diabet Med</i> . 2012 Mar;29(3):313-20.
22	Davis 2005	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 Sep;21(9):1477-83.
23	Dennett 2008	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. <i>Value Health</i> 2008;11(3):478-86.
24	Erhardt 2012	Erhardt W1, Bergenheim K, Duprat-Lomon I, McEwan P. Cost effectiveness of saxagliptin and metformin versus sulphonylurea and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Germany: a Cardiff diabetes model analysis. <i>Clin Drug Investig</i> . 2012 Mar 1;32(3):189-202.
25	Ericsson 2013	Ericsson A, Pollock RF, Hunt B, Valentine WJ. Evaluation of the cost-utility of

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. <i>J Med Econ.</i> 2013 Dec;16(12):1442-52.
26	Evans 2013	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. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2013 Jun 3;11:90.
27	Fenwick 2012	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.
28	Fidler 2011	Fidler C, Elmelund Christensen T, Gillard S. Hypoglycemia: an overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs. <i>J Med Econ.</i> 2011;14(5):646-55.
29	Goldney 2004	Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, Wilson DH. Diabetes, depression, and quality of life: a population study. <i>Diabetes Care.</i> 2004 May;27(5):1066-70.
30	Grandy 2008	Grandy S, Fox KM. EQ-5D visual analog scale and utility index values in individuals with diabetes and at risk for diabetes: Findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). <i>Health Qual Life Outcomes</i> 2008;6:18.
31	Grandy 2012	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. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2012 Aug 21;10:99.
32	Granstrom 2012	Granström O, Bergenheim K, McEwan P, Sennfalt K, Henriksson M. Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza®) in type 2 diabetes in Sweden. <i>Prim Care Diabetes.</i> 2012 Jul;6(2):127-36.
33	Grima 2007	Grima DT, Thompson MF, Sauriol L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. <i>Pharmacoeconomics</i> 2007;25(3):253-66.
34	Grzeszczak 2012	Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, Sciborski C, Lomon ID, 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. <i>Dia-betes Technol Ther</i> 2012;14(1):65-73.
35	Haalen 2014	van Haalen HG, Pompen M, Bergenheim K, McEwan P, Townsend R, Roudaut M. Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. <i>Clin Drug Investig.</i> 2014 Feb;34(2):135-46.
36	Haji 2013	Haji Ali Afzali H, Gray J, Beilby J, Holton C, Karnon J. A model-based economic evaluation of improved primary care management of patients with type 2 diabetes in Australia. <i>Appl Health Econ Health Policy.</i> 2013 Dec;11(6):661-70.
37	Hakim 2002	Hakim Z, Wolf A, Garrison LP. Estimating the effect of changes in body mass index on health state preferences. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2002;20(6):393-404.
38	Harris 2014	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

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		from a multinational time trade-off survey. <i>Can J Diabetes</i> . 2014 Feb;38(1):45-52.
39	Kahn 2010	Kahn R, Alperin P, Eddy D, Borch-Johnsen K, Buse J, Feigelman J, Gregg E, Holman RR, Kirkman MS, Stern M, Tuomilehto J, Wareham NJ. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. <i>Lancet</i> 2010;375(9723):1365-74.
40	Kiadaliri 2014a	Kiadaliri AA, Gerdtham UG, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Svensson AM, Carlsson KS. Health utilities of type 2 diabetes-related complications: a cross-sectional study in Sweden. <i>Int J Environ Res Public Health</i> . 2014 May 7;11(5):4939-52.
41	Kiadaliri 2014b	Kiadaliri AA, Gerdtham UG, Eliasson B, Carlsson KS. Cost-Utility Analysis of Glucagon-Like Peptide-1 Agonists Compared with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors or Neutral Protamine Hagedorn Basal Insulin as Add-On to Metformin in Type 2 Diabetes in Sweden. <i>Diabetes Ther</i> . 2014 Sep 12.
42	Kiberd 1995	Kiberd BA, Jindal KK. Screening to prevent renal failure in insulin dependent diabetic patients: an economic evaluation. <i>BMJ</i> . 1995 Dec 16;311(7020):1595-9.
43	Kontodimopoulos 2012	Kontodimopoulos N, Pappa E, Chadjiapostolou Z, Arvanitaki E, Papadopoulos AA, Niakas D. Comparing the sensitivity of EQ-5D, SF-6D and 15D utilities to the specific effect of diabetic complications. <i>Eur J Health Econ</i> . 2012 Feb;13(1):111-20.
44	Lane 2014	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. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2014 Mar 24.
45	Langelaan 2007	Langelaan M, de Boer MR, van Nispen RM, Wouters B, Moll AC, van Rens GH. Impact of visual impairment on quality of life: a comparison with quality of life in the general population and with other chronic conditions. <i>Ophthalmic Epidemiol</i> . 2007 May-Jun;14(3):119-26.
46	Lee 2005	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. <i>Diabet Med</i> . 2005 Nov;22(11):1482-6.
47	Lee 2012	Lee WJ, Song KH, Noh JH, Choi YJ, Jo MW. Health-related quality of life using the EuroQol 5D questionnaire in Korean patients with type 2 diabetes. <i>J Korean Med Sci</i> . 2012 Mar;27(3):255-60.
48	Levy 2008	Levy AR, Christensen TL, Johnson JA. Utility values for symptomatic non-severe hypoglycaemia elicited from persons with and without diabetes in Canada and the United Kingdom. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2008 Sep 29;6:73.
49	Li 2010	Li R, Zhang P, Barker LE, Hoerger TJ. Cost-effectiveness of aspirin use among persons with newly diagnosed type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2010;33(6):1193-9.
50	Lloyd 2008	Lloyd A, Nafees B, Gavriel S, Rousculp MD, Boye KS, Ahmad A. Health utility

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		values associated with diabetic retinopathy. <i>Diabet Med</i> 2008 May;25(5):618-24.
51	Lundkvist 2005	Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jönsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. <i>Eur J Health Econ.</i> 2005 Sep;6(3):197-202.
52	Marrett 2009	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. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2009 Dec;11(12):1138-44.
53	Marrett 2011	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. <i>BMC Res Notes.</i> 2011 Jul 21;4:251.
54	Matza 2007	Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr JM, Barber BL. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. <i>Qual Life Res</i> 2007;16(7):1251-65.
55	Matza 2007a	Matza LS, Boye KS, Yurgin N. Validation of two generic patient-reported outcome measures in patients with type 2 diabetes. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2007 Jul 31;5:47.
56	Matza 2007b	Matza LS, Yurgin N, Boye KS, Malley K, Shorr JM. Obese versus non-obese patients with type 2 diabetes: patient-reported outcomes and utility of weight change. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2007 Sep;23(9):2051-62.
57	McEwan 2006	McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). <i>Curr Med Res Opin</i> 2006;22:121-9.
58	McEwan 2010a	McEwan P, Evans M, Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2010;12(7):623-30.
59	McEwan 2010b	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. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2010;12(5):431-6.
60	Mittendorf 2009	Mittendorf T, Smith-Palmer J, Timlin L, Happich M, Goodall G. Evaluation of exenatide vs. insulin glargine in type 2 diabetes: cost-effectiveness analysis in the German setting. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2009 Nov;11(11):1068-79.
61	Neumann 2014	Neumann A, Schoffer O, Norström F, Norberg M, Klug SJ, Lindholm L. Health-related quality of life for pre-diabetic states and type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in Västerbotten Sweden. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2014 Oct 24;12(1):150.
62	Nita 2012	Nita ME, Eliaschewitz FG, Ribeiro E, Asano E, Barbosa E, Takemoto M, Donato B, Rached R, Rahal E. Cost-effectiveness and budget impact of saxagliptine as additional therapy to metformin for the treatment of diabetes mellitus type 2 in the Brazilian private health system. <i>Rev Assoc Med Bras.</i> 2012 May-Jun;58(3):294-301.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
63	O'Reilly 2011	O'Reilly DJ, Xie F, Pullenayegum E, Gerstein HC, Greb J, Blackhouse GK, Tarride JE, Bowen J, Goeree RA. Estimation of the impact of diabetes-related complications on health utilities for patients with type 2 diabetes in Ontario, Canada. <i>Qual Life Res.</i> 2011 Aug;20(6):939-43.
64	Flosker 2004	Flosker GL, Figgitt DP. Repaglinide : a pharmacoeconomic review of its use in type 2 diabetes mellitus. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2004;22(6):389-411.
65	Pollock 2011	Pollock RF, Valentine WJ, Pilgaard T, Nishimura H. The cost effectiveness of rapid-acting insulin aspart compared with human insulin in type 2 diabetes patients: an analysis from the Japanese third-party payer perspective. <i>J Med Econ</i> 2011;14(1):36-46.
66	Pollock 2013	Pollock RF, Muduma G, Valentine WJ. Evaluating the cost-effectiveness of laparoscopic adjustable gastric banding versus standard medical management in obese patients with type 2 diabetes in the UK. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2013 Feb;15(2):121-9.
67	Quah 2011	Quah JH, Luo N, Ng WY, How CH, Tay EG. Health-related quality of life is associated with diabetic complications, but not with short-term diabetic control in primary care. <i>Ann Acad Med Singapore.</i> 2011 Jun;40(6):276-86.
68	Ramsey 2008	Ramsey SD, Clarke LD, Roberts CS, Sullivan SD, Johnson SJ, Liu LZ. An economic evaluation of atorvastatin for primary prevention of cardiovascular events in type 2 diabetes. <i>Pharmacoeconomics</i> 2008; 26(4):329-39.
69	Redekop 2002	Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, Rutten GE, Wolffenbuttel BH, Niessen LW. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care.</i> 2002 Mar;25(3):458-63.
70	Redekop 2004	Redekop WK, Stolk EA, Kok E, Lovas K, Kalo Z, Busschbach JJ. Diabetic foot ulcers and amputations: estimates of health utility for use in cost-effectiveness analyses of new treatments. <i>Diabetes Metab</i> 2004 Dec;30(6):549-56.
71	Rhodes 2012	Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Lieu T, Ludwig DS, Laffel LM. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with Type 2 diabetes mellitus. <i>Diabet Med.</i> 2012 Apr;29(4):453-63.
72	Ridderstråle 2013	Ridderstråle M, Jensen MM, Gjesing RP, Niskanen L. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with NPH insulin in people with type 2 diabetes in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. <i>J Med Econ.</i> 2013;16(4):468-78.
73	Roux 2008	Roux L, Pratt M, Tengs TO, Yore MM, Yanagawa TL, Van Den Bos J, Rutt C, Brownson RC, Powell KE, Heath G, Kohl HW 3rd, Teutsch S, Cawley J, Lee IM, West L, Buchner DM. Cost effectiveness of community-based physical activity interventions. <i>Am J Prev Med.</i> 2008 Dec;35(6):578-88.
74	Sabale 2014	Sabale U, Ekman M, Granström O, Bergenheim K, McEwan P. Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga®) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries. <i>Prim Care Diabetes.</i> 2014 May 16.
75	Samyshkin 2012	Samyshkin Y, Guillermin AL, Best JH, Brunell SC, Lloyd A. Long-term cost-utility analysis of exenatide once weekly versus insulin glargine for the treatment of

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		type 2 diabetes patients in the US. <i>J Med Econ</i> 2012; 15(Suppl 2):6-13.
76	Schaufler 2010	Schaufler TM, Wolff M. Cost effectiveness of preventive screening programmes for type 2 diabetes mellitus in Germany. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> 2010; 8(3):191-202.
77	Schwarz 2008	Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, Krishnarajah G, Alemao 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 met-formin monotherapy. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2008; 10 (Suppl 1):43-55.
78	Sharma 2003	Sharma S, Oliver-Fernandez A, Bakal J, Hollands H, Brown GC, Brown MM. Utilities associated with diabetic retinopathy: results from a Canadian sample. <i>Br J Ophthalmol</i> 2003 Mar; 87(3):259-61.
79	Shingler 2014	Shingler S, Fordham B, Evans M, Schroeder M, Thompson G, Dewilde S, Lloyd AJ. Utilities for treatment-related adverse events in type 2 diabetes. <i>J Med Econ</i> . 2014 Oct 10:1-11.
80	Solli 2010	Solli O, Stavem K, Kristiansen IS. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2010 Feb 4; 8:18.
81	Steen Carlsson 2014	Steen Carlsson K, Persson U. Cost-effectiveness of add-on treatments to metformin in a Swedish setting: liraglutide vs sulphonylurea or sitagliptin. <i>J Med Econ</i> . 2014 Jun 26:1-12.
82	Tengs 2000	Tengs, T.O.; Wallace, A. One thousand health-related quality-of-life estimates. <i>Med. Care</i> 2000; 38(6):583-637.
83	Tunis 2009	Tunis SL, Minshall ME, Conner C, McCormick JI, Kapor J, Yale JF, Groleau D. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. <i>Curr Med Res Opin</i> 2009; 25(5):1273-84.
84	Tunis 2010	Tunis SL, Sauriol L, Minshall ME. Cost effectiveness of insulin glargine plus oral antidiabetic drugs compared with premixed insulin alone in patients with type 2 diabetes mellitus in Canada. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> 2010; 8(4):267-80.
85	UKPDS 1999	Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). U.K. Prospective Diabetes Study Group. <i>Diabetes Care</i> . 1999 Jul; 22(7):1125-36.
86	Valentine 2007	Valentine WJ, Erny-Albrecht KM, Ray JA, Roze S, Cobden D, Palmer AJ. Therapy conversion to insulin detemir among patients with type 2 diabetes treated with oral agents: a modeling study of cost-effectiveness in the United States. <i>Adv Ther</i> 2007; 24(2):273-90.
87	Vexiau 2008	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. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2008 Jun; 10 Suppl 1:16-24.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
88	Warren 2004	Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. <i>Health Technol Assess</i> 2004;8(45):iii,1-57.
89	Waugh 2010	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. <i>Health Technol Assess</i> 2010;14(36):1-248.
90	Wexler 2006	Wexler DJ, Grant RW, Wittenberg E, Bosch JL, Cagliero E, Delahanty L, Blais MA, Meigs JB. Correlates of health-related quality of life in type 2 diabetes. <i>Diabetologia</i> 2006;49(7):1489-97.
91	Yu 2013	Yu J, Shah BM, Ip EJ, Chan J. A Markov model of the cost-effectiveness of pharmacist care for diabetes in prevention of cardiovascular diseases: evidence from Kaiser Permanente Northern California. <i>J Manag Care Pharm</i> . 2013 Mar;19(2):102-14.
92	Zhang 2012	Zhang P, Brown MB, Bilik D, Ackermann RT, Li R, Herman WH. Health Utility Scores for People With Type 2 Diabetes in U.S. Managed Care Health Plans: Results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). <i>Diabetes Care</i> 2012;35(11):2250-6.
93	Zhou 2005	Zhou H, Isaman DJ, Messinger S, Brown MB, Klein R, Brandle M, Herman WH. A computer simulation model of diabetes progression, quality of life, and cost. <i>Diabetes Care</i> 2005;28(12):2856-63.

Tabela 62. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Adibe MO, Aguwa CN. The Impact of Pharmaceutical Care Intervention on the Quality of Life of Nigerian Patients Receiving Treatment for Type 2 Diabetes. <i>Value in Health Regional Issues</i> 2013;2(2):240-7.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
2	Brändle M, Erny-Albrecht KM, Goodall G, Spinass GA, Streit P, Valentine WJ. Exenatide versus insulin glargine: a cost-effectiveness evaluation in patients with Type 2 diabetes in Switzerland. <i>Int J Clin Pharmacol Ther</i> . 2009 Aug;47(8):501-15.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
3	Cleveringa FG, Welsing PM, van den Donk M, Gorter KJ, Niessen LW, Rutten GE, Redekop WK. Cost-effectiveness of the diabetes care protocol, a multifaceted computerized decision support diabetes management intervention that reduces cardiovascular risk. <i>Diabetes Care</i> . 2010 Feb;33(2):258-63.	brak wartości użyteczności
4	Dixon S, Peters JR. Evaluating the 'real' cost-effectiveness of health technology: reconciling the public interest with patients' interests. <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2007;23(s1):S1-6.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
5	Elgart JF, Caporale JE, Gonzalez L, Aiello E, Waschbusch M, Gagliardino JJ. Treatment of type 2 diabetes with saxagliptin: a pharmacoeconomic evaluation in Argentina. <i>Health Econ Rev.</i> 2013 Apr 27;3(1):11.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
6	Evans M, Wolden M, Gundgaard J, Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014 Apr;16(4):366-75.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
7	Glasziou P, Alexander J, Beller E, Clarke P; ADVANCE Collaborative Group. Which health-related quality of life score? A comparison of alternative utility measures in patients with Type 2 diabetes in the ADVANCE trial. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2007 Apr 27;5:21.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia (w badanej populacji chorzy mogli mieć po kilka poważnych powikłań jednocześnie)
8	Hoerger TJ1, Harris R, Hicks KA, Donahue K, Sorensen S, Engelgau M. Screening for type 2 diabetes mellitus: a cost-effectiveness analysis. <i>Ann Intern Med.</i> 2004 May 4;140(9):689-99.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
9	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. <i>J Diabetes Complications.</i> 2012 Sep-Oct;26(5):413-8.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
10	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. <i>J Med Econ.</i> 2012;15(Suppl2):28-37.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
11	Li R, Zhang P, Barker LE, Chowdhury FM, Zhang X. Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: a systematic review. <i>Diabetes Care.</i> 2010 Aug;33(8):1872-94.	brak wartości użyteczności
12	Palmer AJ, Valentine WJ, Chen R, Mehin N, Gabriel S, Bregman B, Rodby RA. A health economic analysis of screening and optimal treatment of nephropathy in patients with type 2 diabetes and hypertension in the USA. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2008 Apr;23(4):1216-23.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
13	Palmer JL, Knudsen MS, Aagren M, Thomsen TL. Cost-effectiveness of switching to biphasic insulin aspart from human premix insulin in a US setting. <i>J Med Econ.</i> 2010;13(2):212-20.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
14	Shearer AT, Bagust A, Ampudia-Blasco FJ, Martínez-Lage Alvarez B, Pérez Escolano I, París G. Lifetime health consequences and cost-effectiveness of rosiglitazone in combination with metformin for the treatment of type 2 diabetes in Spain. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2006;24(Suppl1):49-59.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
15	Shyangdan D, Cummins E, Royle P, Waugh N. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. <i>Health Technol Assess</i> . 2011 May;15(Suppl1):77-86.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
16	Simon J, Gray A, Clarke P, Wade A, Neil A, Farmer A; Diabetes Glycaemic Education and Monitoring Trial Group. 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 dla poszukiwanych stanów zdrowia (podział na różne grupy w zależności od opieki nad chorym z cukrzycą)
17	Smith DH, Johnson ES, Russell A, Hazlehurst B, Muraki C, Nichols GA, Ogleby A, Betz-Brown J. Lower visual acuity predicts worse utility values among patients with type 2 diabetes. <i>Qual Life Res</i> . 2008 Dec;17(10):1277-84.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
18	Suh DC, Aagren M. Cost-effectiveness of insulin detemir: a systematic review. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> . 2011 Dec;11(6):641-55.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
19	Sullivan PW, Ghushchyan VH, Ben-Joseph R. The impact of obesity on diabetes, hyperlipidemia and hypertension in the United States. <i>Qual Life Res</i> . 2008 Oct;17(8):1063-71.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
20	Tabaei BP, Shill-Novak J, Brandle M, Burke R, Kaplan RM, Herman WH. Glycemia and the quality of well-being in patients with diabetes. <i>Qual Life Res</i> . 2004 Aug;13(6):1153-61.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
21	Valentine WJ, Palmer AJ, Lammert M, Langer J, Brändle M. Evaluating the long-term cost-effectiveness of liraglutide versus exenatide BID in patients with type 2 diabetes who fail to improve with oral antidiabetic agents. <i>Clin Ther</i> . 2011 Nov;33(11):1698-712.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
22	van Os N, Niessen LW, Bilo HJ, Casparie AF, van Hout BA. Diabetes nephropathy in the Netherlands: a cost effectiveness analysis of national clinical guidelines. <i>Health Policy</i> . 2000 Apr;51(3):135-47.	brak wartości użyteczności
23	Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin PY,	brak wartości

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	et al. Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2004 Jun;19(6):1594-9.	użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
24	Watkins JB, Minshall ME, Sullivan SD. Application of economic analyses in U.S. managed care formulary decisions: a private payer's experience. <i>J Manag Care Pharm.</i> 2006 Nov-Dec;12(9):726-35.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
25	Zhang Y, McCoy RG, Mason JE, Smith SA, Shah ND, Denton BT. Second-line Agents for Glycemic Control for Type 2 Diabetes: Are Newer Agents Better? <i>Diabetes Care.</i> 2014 Feb 26.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia

Aneks 3. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ¹⁵⁹

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	7	tak
	b) analizę wrażliwości,	7.1.1, 7.1.2, 7.2.1, 7.2.2(PSA), 7.1.3, 7.2.3 (DSA);	tak
	c) 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?	6.8.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	7.1.1, 7.1.2, 7.2.1, 7.2.2	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	7.1.1, 7.1.2, 7.2.1, 7.2.2	tak

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	7.1.1, 7.1.2, 7.2.1, 7.2.2	tak
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	7.1.1, 7.1.2, 7.2.1, 7.2.2	tak
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	7.1.1, 7.1.2, 7.2.1, 7.2.2	tak
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 progu,	7.1.4, 7.2.4	tak
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.4 - Tabela 4 i Tabela 5 (użyteczności); 6.5.1 - Tabela 6 i Tabela 7 (demografia); 6.5.2 - Tabela 8 i Tabela 9 (skuteczność i bezpieczeństwo); 6.6.1.2 - Tabela 14 (koszty jednostkowe leków); 6.6.1.3 - Tabela 16 (koszty terapii rocznej); 6.6.2 - Tabela 18 (koszty leczenia powikłań); 6.9.1 - Tabela 38 i Tabela 39 oraz 6.6.2 - Tabela 19 Tabela 20 (SA)	tak; parametry skuteczności przedstawiono oddzielnie w różnych tabelach ze względu na ich zróżnicowanie
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2, 3, 4, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.9, 6.10	tak

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
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?	-	dołączony
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?	-	nie dotyczy
4 Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5 Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	-	-
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:	-	-

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	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,	-	nie dotyczy
	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;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny z bytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
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?	6.7, 6.9.1, 7.1.3, 7.2.3	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
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?	6.8.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	6.9.1	tak

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
	uzasadnienie zakresów zmienności,	6.9.1	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	7.1.3, 7.2.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	7.1.1, 7.2.1 (BC i PSA), 7.1.3, 7.2.3 (DSA), 7.1.4, 7.2.4 (analiza progowa)	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	7.1.2, 7.2.2 (BC i PSA), 7.1.3, 7.2.3 (DSA), 7.1.4, 7.2.4 (analiza progowa)	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4	tak
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?	6.8.1, 6.8.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	w tekście	

BC - analiza podstawowa; DSA - deterministyczna analiza wrażliwości; PSA - probabilistyczna analiza wrażliwości.

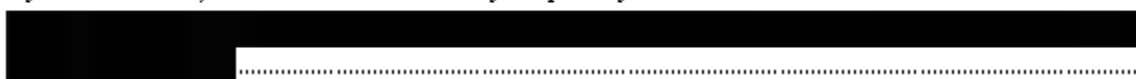

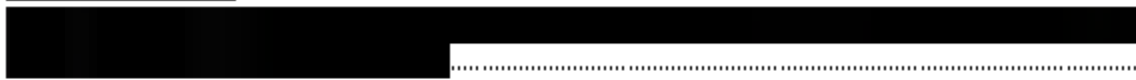
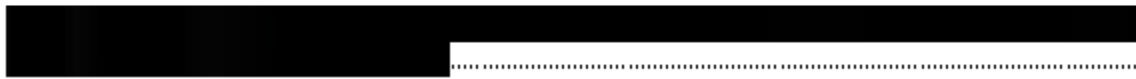








Spis tabel

Tabela 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.	13
Tabela 2. Populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) na podstawie danych NFZ.	16
Tabela 3. Analizowane porównania i źródło danych demograficznych oraz skuteczności i bezpieczeństwa w ramach analizy podstawowej.	27
Tabela 4. Wartość początkowa użyteczności zależna od wieku.	31
Tabela 5. Wartości obniżenia użyteczności – analiza podstawowa (UKPDS 62).	31
Tabela 6. Charakterystyka chorych – dane wejściowe.	33
Tabela 7. Czynniki ryzyka – dane wejściowe.	34
Tabela 8. Skuteczność analizowanych terapii.	36
Tabela 9. Bezpieczeństwo analizowanych terapii.*	37
Tabela 10. Finansowanie analizowanych terapii.	38
Tabela 11. Dawkowanie analizowanych leków.	40
Tabela 12. Dane kosztowe dla preparatu Komboglyze® - dane Wnioskodawcy.	41
Tabela 13. Koszty jednostkowe zakupu saksagliptyny w połączeniu z metforminą, PLN.	42
Tabela 14. Koszty jednostkowe zakupu leków.	42
Tabela 15. Koszty pasków i nakłuwaczy stosowanych do oznaczania glukozy we krwi.	43
Tabela 16. Koszty terapii rocznej.	44
Tabela 17. Koszty leczenia powikłań cukrzycy na rok 2009 (Grzeszczak 2012).	45
Tabela 18. Koszty leczenia powikłań cukrzycy uwzględnione w modelu (analiza podstawowa), PLN.*	46
Tabela 19. Koszty leczenia powikłań cukrzycy uwzględnione w modelu w ramach analizy wrażliwości – koszty w BC + 20%, PLN.*	47
Tabela 20. Koszty leczenia powikłań cukrzycy uwzględnione w modelu w ramach analizy wrażliwości – koszty w BC - 20%, PLN.*	48
Tabela 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla saksagliptyny w systemie bazy MEDLINE (<i>PubMed</i>); dane na dzień 07.11.2014 r.	51
Tabela 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla saksagliptyny w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 12.11.2014 r.	52
Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla saksagliptyny w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 07.11.2014 r.	52
Tabela 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla saksagliptyny w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 12.11.2014 r.	53
Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla saksagliptyny w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 07.11.2014 r.	53
Tabela 26. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (<i>PubMed</i>) do dnia 07.11.2014 r.	60
Tabela 27. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE do dnia 07.11.2014 r.	61
Tabela 28. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 07.11.2014 r.	61
Tabela 29. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 1.	64
Tabela 30. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 2.	65

Tabela 31. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 3.	66
Tabela 32. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 4.	67
Tabela 33. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 5.	68
Tabela 34. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 6.	69
Tabela 35. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 7.	70
Tabela 36. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 8.	71
Tabela 37. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 8.	72
Tabela 38. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	76
Tabela 39. Koszty ramienia komparatora w analizowanych scenariuszach.	77
Tabela 40. SAX/MET vs SUL/MET. Skumulowana liczba powikłań – analiza podstawowa, perspektywa NFZ (wielkość kohorty: 1000 pacjentów).	80
Tabela 41. SAX/MET vs SUL+MET. Epizody hipoglikemii – analiza podstawowa, perspektywa NFZ (wielkość kohorty: 1000 pacjentów).	81
Tabela 42. SAX/MET vs SUL+MET. Całkowity koszt leczenia powikłań dla 1 chorego (PLN) – analiza podstawowa, perspektywa NFZ.....	81
Tabela 43. SAX/MET vs SUL+MET. Wyniki analizy kosztów-użyteczności – analiza podstawowa, perspektywa NFZ.....	82
Tabela 44. SAX/MET vs SUL+MET. Całkowity koszt leczenia powikłań dla 1 chorego (PLN) – analiza podstawowa, perspektywa łączna NFZ i pacjenta.	84
Tabela 45. SAX/MET vs SUL+MET. Wyniki analizy kosztów-użyteczności na – analiza podstawowa, perspektywa łączna NFZ i pacjenta.	84
Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości: SAX/MET vs SUL+MET. Perspektywa NFZ.....	88
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości: SAX/MET vs SUL+MET. Perspektywa łączna NFZ i pacjenta.....	89
Tabela 48. SAX/MET vs SUL+MET – wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy. Perspektywa NFZ.....	91
Tabela 49. SAX/MET vs SUL+MET – wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy. Perspektywa łączna NFZ+pacjenta.	91
Tabela 50. SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL. Skumulowana liczba powikłań – analiza podstawowa, perspektywa NFZ.....	93
Tabela 51. SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL. Epizody hipoglikemii – analiza podstawowa, perspektywa NFZ (wielkość kohorty: 1000 pacjentów).....	94
Tabela 52. SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL. Całkowity koszt leczenia powikłań dla 1 chorego (PLN) – analiza podstawowa, perspektywa NFZ.	94
Tabela 53. SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL. Wyniki analizy kosztów-użyteczności na – analiza podstawowa, perspektywa NFZ.....	95
Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości: SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL. Perspektywa NFZ.	101
Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości: SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL. Perspektywa łączna NFZ i pacjenta.....	102
Tabela 56. SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL – wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy. Perspektywa NFZ.....	104
Tabela 57. SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL – wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy. Perspektywa łączna NFZ+pacjenta.	104

Tabela 58. Zestawienie wyników analizy podstawowej dla analizowanych porównań w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY).....	116
Tabela 59. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu systematycznego.	117
Tabela 60. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu systematycznego.	117
Tabela 61. Badania włączone do przeglądu systematycznego.....	119
Tabela 62. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.	126

Spis rycin

Rysunek 1. Struktura modelu Cardiff.....	24
Rysunek 2. Zmiana HbA _{1c} w czasie: SAX/MET vs SUL+MET.....	28
Rysunek 3. Zmiana HbA _{1c} w czasie: SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL.....	29
Rysunek 4. Wyjściowe użyteczności w zależności od wieku pacjenta na podstawie <i>Health Survey for England</i>	30
Rysunek 5. Skumulowane częstości wystąpienia ciężkich zdarzeń związanych z rozwojem cukrzycy w ciągu 12 lat, zaobserwowane w populacji z badania UKPDS i przewidywane w modelu <i>AZ/BMS Cardiff Long-term Cost-Utility</i>	50
Rysunek 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla saksagliptyny (diagram QUOROM ⁶² /PRISMA ⁶³).....	55
Rysunek 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – (diagram QUOROM ⁶² /PRISMA ⁶³).....	63
Rysunek 8. SAX/MET vs SUL+MET krzywe przeżycia.....	80
	82
	83
	85
	86
	88
	89
Rysunek 15. SAX/MET+SUL vs insulina+MET+SUL krzywe przeżycia.....	93
	96
	97
	99
	100
	102
	103

Piśmiennictwo

- ¹ Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010 Oct;26(7):540-9.
- ² AOTM. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Onglyza (saksagliptyna) w dwu- i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna, lipiec 2014.
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/120/AWA/120_AWA_OT-4350-16_ONGLYZA_\[saksagliptyna\]_cukrzyca_typu_2_2014.07.18.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/120/AWA/120_AWA_OT-4350-16_ONGLYZA_[saksagliptyna]_cukrzyca_typu_2_2014.07.18.pdf) [stan na 17.11.2014 r.].
- ³ ██████████ Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2014.
- ⁴ AOTM. Rekomendacja nr 208/2014 z dnia 1 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Janumet (sitagliptyna/metformina).
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/136/REK/RP_208_2014_Janumet.pdf [stan na 18.11.2014 r.].
- ⁵ AOTM. Rekomendacja nr 209/2014 z dnia 1 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ristfor (sitagliptyna/metformina).
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/142/REK/RP_209_2014_Ristfor.pdf [stan na 17.11.2014 r.].
- ⁶ AOTM. Rekomendacja nr 162/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Eucreas, wildagliptyna+metforminy chlorowodorek.
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/253/REK/RP_162_2013_Eucreas.pdf [stan na 18.11.2014 r.].
- ⁷ Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, Sciborski C, Lomon ID, 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 Technol Ther.* 2012 Jan;14(1):65-73.
- ⁸ EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Komboglyze®.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002059/WC500119388.pdf [dostęp 17.11.2014 r.].
- ⁹ EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002059/WC500119390.pdf [dostęp 17.11.2014 r.].
- ¹⁰ <http://ctr.bms.com/pdf/CV181-121%20ST.pdf> [dostęp 17.11.2014 r.].

- ¹¹ <http://ctr.bms.com/pdf/CV181-118%20ST.pdf> [dostęp 17.11.2014 r.].
- ¹² <http://ctr.bms.com/pdf/CV181-092%20ST.pdf> [dostęp 17.11.2014 r.].
- ¹³ International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas Update 2013. Sixth edition. http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf [stan na 09.01.2014 r.].
- ¹⁴ Filipek B. Postępy w farmakoterapii cukrzycy typu 2 i chorób układu sercowo-naczyniowego w cukrzycy. *Farm Pol* 2009;65(6):425-38. http://www.ptfarm.pl/pub/File/FP/6_2009/10_postepy%20w%20farmakoterapii%20cukrzycy%20typu%202.pdf [stan na 09.01.2014 r.].
- ¹⁵ Gębska-Kuczerowska A, Wysocki MJ, Gajewska M, Gorynski P. Wybrane dane epidemiologiczne i chorobowość szpitalna z powodu cukrzycy w Polsce w latach 2005-9, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-PZH, Warszawa 27.09.2011.
- ¹⁶ Grzeszczak W. Patogeneza i leczenie chorych na cukrzycę typu 2. Co nowego opublikowano na ten temat w pierwszej połowie 2010 roku? *Choroby Serca i Naczyń* 2010, tom 7, nr 3, 118-25.
- ¹⁷ AOTM. Wniosek o objęciu refundacją leku Galvus (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna, październik 2013. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/254/AWA/254_AWA_OT_4350_20_Galvus_cukrzyca_typu_2_2013.10.24.pdf [stan na 18.11.2014 r.].
- ¹⁸ Kinalska I, Niewada M, Glogowski C, Krzyzanowska A, Gierczynski J, Latek M, and Kaminski B. Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce (Badanie CODIP). *Diabetologia Praktyczna* 2004;5(1):1-8.
- ¹⁹ Williams R, Van GL, Lucioni C. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:S13-7.
- ²⁰ Jonsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002;45:S5-12.
- ²¹ Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- ²² Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-12.
- ²³ Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
- ²⁴ Clarke PM, Gray AM, Briggs A et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004;47:1747-59.
- ²⁵ Rekomendacja nr 175/2014 dnia 28 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2.

- ²⁶ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 23/8/2010 dnia 29 marca 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego.
- ²⁷ Rekomendacja nr 110/2013 dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
- ²⁸ ██████████ Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, grudzień 2014.
- ²⁹ Chancellor J, Aballea S, Lawrence A et al. Preferences of patients with diabetes mellitus for inhaled versus injectable insulin regimens. *Pharmacoeconomics* 2008;26:217-34.
- ³⁰ Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making* 2002;22:340-9.
- ³¹ 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;22:1523-34.
- ³² Matza LS, Boye KS, Yurgin N et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res* 2007;16:1251-65.
- ³³ De Leeuw I, Vague P, Selam JL et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:73-82.
- ³⁴ European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Komboglyze®. <http://www.ema.europa.eu/ema/> [stan na 13.11.2014 r.].
- ³⁵ Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2014. <http://www.cukrzyca.info.pl/> [stan na 16.04.2014 r.].
- ³⁶ McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Curr Med Res Opin* 2006;22:121-9.
- ³⁷ Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I; D1680C00001 Investigators. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2010 Nov;64(12):1619-31.
- ³⁸ Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, Hellqvist Å, Gause-Nilsson I. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2013 Apr;67(4):307-16.

- ³⁹ Moses RG, Kalra S, Brook D, Sockler J, Monyak J, Visvanathan J, Fisher SA. A Randomized Controlled Trial of the Efficacy and Safety of Saxagliptin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control on Metformin Plus a Sulfonylurea. *Diabetes Obes Metab*. 2014 May;16(5):443-50.
- ⁴⁰ Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2046-55.
- ⁴¹ ATC/DDD Index 2013. WHO. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [stan na 21.03.2014 r.].
- ⁴² Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2013. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> [stan na 13.11.2014 r.].
- ⁴³ United Kingdom Department of Health. Health Survey for England. <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20131205100653/http://www.archive2.official-documents.co.uk/document/deps/doh/survey03/summ01.htm> [stan na 31.03.2014 r.].
- ⁴⁴ Currie CJ, McEwan P, Peters JR, Patel TC, Dixon S. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects. *Value in Health* 2005;8:581-90.
- ⁴⁵ 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. *Current Medical Research and Opinion* 2006;22(8):1523-34.
- ⁴⁶ 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. *Journal of Medical Economics* 2007;10:239-54.
- ⁴⁷ 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;11:478-86.
- ⁴⁸ Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małcki M. Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce - program pilotażowy. *Diabetologia Kliniczna* 2012;1(1):3-11.
- ⁴⁹ 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;14(36).
- ⁵⁰ Montanana CF, Herrero CH, Fernandez MR. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than with NPH insulin in basal-bolus therapy of overweight type 2 diabetes patients. The PREDICTIVE-BMI trial. *Diabet Med* 2008; 25(8):916-23.
- ⁵¹ Łopatyński J, Mardarowicz G, Nicer T, Szcześniak G, Król H, Matej A, Szydłowski W, Paszkowski J, Dabek K, Zmurowska B, Szyprowska-Grzegorzczak E. [The prevalence of type II diabetes mellitus in rural urban population over 35 years of age in Lublin region (Eastern Poland)]. *Pol Arch Med Wewn*. 2001 Sep;106(3):781-6.

- ⁵² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r>. [stan na 12.11.2014 r.].
- ⁵³ ATC/DDD Index 2013. WHO. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [stan na 28.03.2014 r.].
- ⁵⁴ Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-lipiec 2014). <http://www.nfz.gov.pl/> [stan na 13.11.2014 r.].
- ⁵⁵ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zmianami).
- ⁵⁶ Medmess. <http://www.medycyna.medmess.pl/igly-i-nakluwacze,45.html> [dostęp 13.11.2014 r.].
- ⁵⁷ Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950-2012. GUS. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1634_PLK_HTML.htm [stan na 17.05.2013 r.].
- ⁵⁸ Szmurło D, Schubert A, Kostrzewska K, Ryś P, Skrzekowska-Baran I. Economic analysis of the implementation of guidelines for type 2 diabetes control developed by Diabetes Poland: what increase in costs is justified by clinical results? *Pol Arch Med Wewn.* 2011 Oct;121(10):345-50.
- ⁵⁹ Eastman RC, Javitt JC, Herman WH et al. Model of complications of NIDDM. II. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. *Diabetes Care* 1997;20:735-44.
- ⁶⁰ Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes Care* 2007;30:1638-46.
- ⁶¹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [dostęp 25.03.2014 r.].
- ⁶² Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses.* *Lancet* 1999;354:1896-900.
- ⁶³ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- ⁶⁴ Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, Sciborski C, Lomon ID, 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 Technol Ther* 2012;14(1):65-73.
- ⁶⁵ Nita ME, Eliaschewitz FG, Ribeiro E, Asano E, Barbosa E, Takemoto M, Donato B, Rached R, Rahal E. Cost-effectiveness and budget impact of saxagliptine as additional therapy to metformin

for the treatment of diabetes mellitus type 2 in the Brazilian private health system. *Rev Assoc Med Bras.* 2012 May-Jun;58(3):294-301.

⁶⁶ Narodowy Bank Polski. Średnie kursy walut obcych. <http://www.nbp.pl/kursy/kursya.html> [dostęp 01.04.2014 r.]

⁶⁷ Erhardt W1, Bergenheim K, Duprat-Lomon I, McEwan P. Cost effectiveness of saxagliptin and metformin versus sulfonylurea and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Germany: a Cardiff diabetes model analysis. *Clin Drug Investig.* 2012 Mar 1;32(3):189-202.

⁶⁸ Granström O, Bergenheim K, McEwan P, Sennfalt K, Henriksson M. Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza®) in type 2 diabetes in Sweden. *Prim Care Diabetes.* 2012 Jul;6(2):127-36.

⁶⁹ Elgart JF, Caporale JE, Gonzalez L, Aiello E, Waschbusch M, Gagliardino JJ. Treatment of type 2 diabetes with saxagliptin: a pharmacoeconomic evaluation in Argentina. *Health Econ Rev.* 2013 Apr 27;3(1):11.

⁷⁰ Bergenheim K, Williams SA, Bergeson JG, Stern L, Sriprasert M. US cost-effectiveness of saxagliptin in type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Pharmacy Benefits* 2012; 4(1): 20-28.

⁷¹ Adibe MO, Aguwa CN. Sensitivity and Responsiveness of Health Utility Indices (HIU2 and HIU3) Among Type 2 Diabetes Patients. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* October 2013;12 (5):835-42.

⁷² 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.

⁷³ 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.

⁷⁴ Barry HC, Ebell MH, Hickner J. Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost-utility analysis of office-based strategies. *J Fam Pract* 1997;44(1):49-60.

⁷⁵ Beaudet A, Palmer JL, Timlin L, Wilson B, Bruhn D, Boye KS, Lloyd A. Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK. *J Med Econ* 2011;14(3):357-66.

⁷⁶ Beaudet A, Clegg J, et al. Review of Utility Values for Economic Modeling in Type 2 Diabetes. *Value in Health* 2014;17(4):462-70.

⁷⁷ Bergenheim K, Williams SA, Bergeson JG, Stern L, Sriprasert M. US Cost-Effectiveness of Saxagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Pharm Benefits.* 2012;4(1):20-8.

⁷⁸ Boye KS, Yurgin N, Dilla T et al. Health-related quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus in primary care in Spain: self-reported and proxy assessment using the EQ-5D. *J Med Econ* 2007;10(1):41-58.

⁷⁹ Brandle 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;49(3):217-30.

- ⁸⁰ Brown ST, Grima DG, Sauriol L. Cost-Effectiveness of Insulin Glargine Versus Sitagliptin in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther*. 2014 Aug 20.
- ⁸¹ 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).
- ⁸² 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).
- ⁸³ Cameron CG, Bennett B, Pharm HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ* 2009;180(4):400-7.
- ⁸⁴ Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, Matthews DR, Stratton IM, Holman RR. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcome Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004;47:1747-59.
- ⁸⁵ Clarke PM, Simon J, Cull CA, Holman RR. Assessing the impact of visual acuity on quality of life in individuals with type 2 diabetes using the short form-36. *Diabetes Care*. 2006 Jul;29(7):1506-11.
- ⁸⁶ Coffey JT, Brandle M, Zhou H, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, Engelgau MM, Kaplan RM, Herman WH. Valuing health-related quality of life in diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(12):2238-43.
- ⁸⁷ Davies MJ, Chubb BD, Smith IC, Valentine WJ. Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2012 Mar;29(3):313-20.
- ⁸⁸ 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. *Curr Med Res Opin*. 2005 Sep;21(9):1477-83.
- ⁸⁹ Erhardt W, Bergenheim K, Duprat-Lomon I, McEwan P. Cost effectiveness of saxagliptin and metformin versus sulphonylurea and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Germany: a Cardiff diabetes model analysis. *Clin Drug Investig*. 2012 Mar 1;32(3):189-202.
- ⁹⁰ Ericsson A, Pollock RF, Hunt B, Valentine WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. *J Med Econ*. 2013 Dec;16(12):1442-52.
- ⁹¹ 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 Qual Life Outcomes*. 2013 Jun 3;11:90.
- ⁹² 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Feb 13;53(2):677-84.
- ⁹³ 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.

- ⁹⁴ Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, Wilson DH. Diabetes, depression, and quality of life: a population study. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1066-70.
- ⁹⁵ Grandy S, Fox KM. EQ-5D visual analog scale and utility index values in individuals with diabetes and at risk for diabetes: Findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:18.
- ⁹⁶ 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.
- ⁹⁷ Granström O, Bergenheim K, McEwan P, Sennfält K, Henriksson M. Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza®) in type 2 diabetes in Sweden. *Prim Care Diabetes*. 2012 Jul;6(2):127-36.
- ⁹⁸ Grima DT, Thompson MF, Sauriol L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. *Pharmacoeconomics* 2007;25(3):253-66.
- ⁹⁹ van Haalen HG, Pompen M, Bergenheim K, McEwan P, Townsend R, Roudaut M. Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. *Clin Drug Investig*. 2014 Feb;34(2):135-46.
- ¹⁰⁰ Haji Ali Afzali H1, Gray J, Beilby J, Holton C, Karnon J. A model-based economic evaluation of improved primary care management of patients with type 2 diabetes in Australia. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013 Dec;11(6):661-70.
- ¹⁰¹ Hakim Z, Wolf A, Garrison LP. Estimating the effect of changes in body mass index on health state preferences. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(6):393-404.
- ¹⁰² 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.
- ¹⁰³ Kahn R, Alperin P, Eddy D, Borch-Johnsen K, Buse J, Feigelman J, Gregg E, Holman RR, Kirkman MS, Stern M, Tuomilehto J, Wareham NJ. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2010;375(9723):1365-74.
- ¹⁰⁴ Kiadaliri AA, Gerdtham UG, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Svensson AM, Carlsson KS. Health utilities of type 2 diabetes-related complications: a cross-sectional study in Sweden. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 May 7;11(5):4939-52.
- ¹⁰⁵ Kiadaliri AA, Gerdtham UG, Eliasson B, Carlsson KS. Cost-Utility Analysis of Glucagon-Like Peptide-1 Agonists Compared with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors or Neutral Protamine Hagedorn Basal Insulin as Add-On to Metformin in Type 2 Diabetes in Sweden. *Diabetes Ther*. 2014 Sep 12.
- ¹⁰⁶ Kiberd BA1, Jindal KK. Screening to prevent renal failure in insulin dependent diabetic patients: an economic evaluation. *BMJ*. 1995 Dec 16;311(7020):1595-9.
- ¹⁰⁷ Kontodimopoulos N1, Pappa E, Chadjiapostolou Z, Arvanitaki E, Papadopoulos AA, Niakas D. Comparing the sensitivity of EQ-5D, SF-6D and 15D utilities to the specific effect of diabetic complications. *Eur J Health Econ*. 2012 Feb;13(1):111-20.

- ¹⁰⁸ 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 Jul;30(7):1267-73.
- ¹⁰⁹ Langelaan M1, de Boer MR, van Nispen RM, Wouters B, Moll AC, van Rens GH. Impact of visual impairment on quality of life: a comparison with quality of life in the general population and with other chronic conditions. *Ophthalmic Epidemiol.* 2007 May-Jun;14(3):119-26.
- ¹¹⁰ 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.
- ¹¹¹ Lee WJ, Song KH, Noh JH, Choi YJ, Jo MW. Health-related quality of life using the EuroQol 5D questionnaire in Korean patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci.* 2012 Mar;27(3):255-60.
- ¹¹² Levy AR, Christensen TL, Johnson JA. Utility values for symptomatic non-severe hypoglycaemia elicited from persons with and without diabetes in Canada and the United Kingdom. *Health Qual Life Outcomes.* 2008 Sep 29;6:73.
- ¹¹³ Li R, Zhang P, Barker LE, Hoerger TJ. Cost-effectiveness of aspirin use among persons with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(6):1193-9.
- ¹¹⁴ Lloyd A, Nafees B, Gavriel S, Rousculp MD, Boye KS, Ahmad A. Health utility values associated with diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2008 May;25(5):618-24.
- ¹¹⁵ Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jönsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *Eur J Health Econ.* 2005 Sep;6(3):197-202.
- ¹¹⁶ 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.
- ¹¹⁷ 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.
- ¹¹⁸ Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr JM, Barber BL. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res* 2007;16(7):1251-65.
- ¹¹⁹ Matza LS, Boye KS, Yurgin N. Validation of two generic patient-reported outcome measures in patients with type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes.* 2007 Jul 31;5:47.
- ¹²⁰ Matza LS, Yurgin N, Boye KS, Malley K, Shorr JM. Obese versus non-obese patients with type 2 diabetes: patient-reported outcomes and utility of weight change. *Curr Med Res Opin.* 2007 Sep;23(9):2051-62.
- ¹²¹ McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Curr Med Res Opin* 2006;22:121-9.

- ¹²² McEwan P, Evans M, Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(7):623-30.
- ¹²³ 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 Obes Metab* 2010;12(5):431-6.
- ¹²⁴ Mittendorf T, Smith-Palmer J, Timlin L, Happich M, Goodall G. Evaluation of exenatide vs. insulin glargine in type 2 diabetes: cost-effectiveness analysis in the German setting. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Nov;11(11):1068-79.
- ¹²⁵ Neumann A, Schoffer O, Norström F, Norberg M, Klug S, Lindholm L. Health-related quality of life for pre-diabetic states and type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in Västerbotten Sweden. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Oct 24;12(1):150.
- ¹²⁶ Nita ME, Eliaschewitz FG, Ribeiro E, Asano E, Barbosa E, Takemoto M, Donato B, Rached R, Rahal E. Cost-effectiveness and budget impact of saxagliptine as additional therapy to metformin for the treatment of diabetes mellitus type 2 in the Brazilian private health system. *Rev Assoc Med Bras*. 2012 May-Jun;58(3):294-301.
- ¹²⁷ O'Reilly DJ, Xie F, Pullenayegum E, Gerstein HC, Greb J, Blackhouse GK, Tarride JE, Bowen J, Goeree RA. Estimation of the impact of diabetes-related complications on health utilities for patients with type 2 diabetes in Ontario, Canada. *Qual Life Res*. 2011 Aug;20(6):939-43.
- ¹²⁸ Plosker GL, Figgitt DP. Repaglinide : a pharmacoeconomic review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(6):389-411.
- ¹²⁹ Pollock RF, Valentine WJ, Pilgaard T, Nishimura H. The cost effectiveness of rapid-acting insulin aspart compared with human insulin in type 2 diabetes patients: an analysis from the Japanese third-party payer perspective. *J Med Econ* 2011;14(1):36-46.
- ¹³⁰ Pollock RF, Muduma G, Valentine WJ. Evaluating the cost-effectiveness of laparoscopic adjustable gastric banding versus standard medical management in obese patients with type 2 diabetes in the UK. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Feb;15(2):121-9.
- ¹³¹ Quah JH, Luo N, Ng WY, How CH, Tay EG. Health-related quality of life is associated with diabetic complications, but not with short-term diabetic control in primary care. *Ann Acad Med Singapore*. 2011 Jun;40(6):276-86.
- ¹³² Ramsey SD, Clarke LD, Roberts CS, Sullivan SD, Johnson S, Liu LZ. An economic evaluation of atorvastatin for primary prevention of cardiovascular events in type 2 diabetes. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(4):329-39.
- ¹³³ Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, Rutten GE, Wolffenbuttel BH, Niessen LW. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Mar;25(3):458-63.
- ¹³⁴ Redekop WK, Stolk EA, Kok E, Lovas K, Kalo Z, Busschbach JJ. Diabetic foot ulcers and amputations: estimates of health utility for use in cost-effectiveness analyses of new treatments. *Diabetes Metab* 2004 Dec;30(6):549-56.

- ¹³⁵ Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Lieu T, Ludwig DS, Laffel LM. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2012 Apr;29(4):453-63.
- ¹³⁶ Ridderstråle M, Jensen MM, Gjesing RP, Niskanen L. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with NPH insulin in people with type 2 diabetes in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. *J Med Econ*. 2013;16(4):468-78.
- ¹³⁷ Roux L, Pratt M, Tengs TO, Yore MM, Yanagawa TL, Van Den Bos J, Rutt C, Brownson RC, Powell KE, Heath G, Kohl HW 3rd, Teutsch S, Cawley J, Lee IM, West L, Buchner DM. Cost effectiveness of community-based physical activity interventions. *Am J Prev Med*. 2008 Dec;35(6):578-88.
- ¹³⁸ Sabale U, Ekman M, Granström O, Bergenheim K, McEwan P. Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga®) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries. *Prim Care Diabetes*. 2014 May 16.
- ¹³⁹ Samyshkin Y, Guillermin AL, Best JH, Brunell SC, Lloyd A. Long-term cost-utility analysis of exenatide once weekly versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes patients in the US. *J Med Econ* 2012; 15(Suppl 2):6-13.
- ¹⁴⁰ Schaufler TM, Wolff M. Cost effectiveness of preventive screening programmes for type 2 diabetes mellitus in Germany. *Appl Health Econ Health Policy* 2010; 8(3):191-202.
- ¹⁴¹ Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, Krishnarajah G, Alemao 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 met-formin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 (Suppl 1):43-55.
- ¹⁴² Sharma S, Oliver-Fernandez A, Bakal J, Hollands H, Brown GC, Brown MM. Utilities associated with diabetic retinopathy: results from a Canadian sample. *Br J Ophthalmol* 2003 Mar;87(3):259-61.
- ¹⁴³ Shingler S, Fordham B, Evans M, Schroeder M, Thompson G, Dewilde S, Lloyd AJ. Utilities for treatment-related adverse events in type 2 diabetes. *J Med Econ*. 2014 Oct 10:1-11.
- ¹⁴⁴ Solli O, Stavem K, Kristiansen IS. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Feb 4;8:18.
- ¹⁴⁵ Steen Carlsson K, Persson U. Cost-effectiveness of add-on treatments to metformin in a Swedish setting: liraglutide vs sulphonylurea or sitagliptin. *J Med Econ*. 2014 Jun 26:1-12.
- ¹⁴⁶ Tengs, T.O.; Wallace, A. One thousand health-related quality-of-life estimates. *Med Care* 2000;38(6):583-637.
- ¹⁴⁷ Tunis SL, Minshall ME, Conner C, McCormick JI, Kapor J, Yale JF, Groleau D. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(5):1273-84.

¹⁴⁸ Tunis SL, Sauriol L, Minshall ME. Cost effectiveness of insulin glargine plus oral antidiabetic drugs compared with premixed insulin alone in patients with type 2 diabetes mellitus in Canada. *Appl Health Econ Health Policy* 2010; 8(4):267-80.

¹⁴⁹ Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care*. 1999 Jul; 22(7):1125-36.

¹⁵⁰ Valentine WJ, Erny-Albrecht KM, Ray JA, Roze S, Cobden D, Palmer AJ. Therapy conversion to insulin detemir among patients with type 2 diabetes treated with oral agents: a modeling study of cost-effectiveness in the United States. *Adv Ther* 2007; 24(2):273-90.

¹⁵¹ 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.

¹⁵² Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* 2004; 8(45):iii,1-57.

¹⁵³ 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; 14(36):1-248.

¹⁵⁴ Wexler DJ, Grant RW, Wittenberg E, Bosch JL, Cagliero E, Delahanty L, Blais MA, Meigs JB. Correlates of health-related quality of life in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49(7):1489-97.

¹⁵⁵ Yu J, Shah BM, Ip EJ, Chan J. A Markov model of the cost-effectiveness of pharmacist care for diabetes in prevention of cardiovascular diseases: evidence from Kaiser Permanente Northern California. *J Manag Care Pharm*. 2013 Mar; 19(2):102-14.

¹⁵⁶ Zhang P, Brown MB, Bilik D, Ackermann RT, Li R, Herman WH. Health Utility Scores for People With Type 2 Diabetes in U.S. Managed Care Health Plans: Results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *Diabetes Care* 2012; 35(11):2250-6.

¹⁵⁷ Zhou H, Isaman DJ, Messinger S, Brown MB, Klein R, Brandle M, Herman WH. A computer simulation model of diabetes progression, quality of life, and cost. *Diabetes Care* 2005; 28(12):2856-63.

¹⁵⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) Warszawa, kwiecień 2009 [stan na 18.03.2014 r.].

¹⁵⁹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf [stan na 18.03.2014 r.].

¹⁶⁰ Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=909> [stan na 14.11.2014 r.].

¹⁶¹ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html> [stan na 13.11.2014 r.].

¹⁶² Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Onglyza (saksagliptyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. AOTM-OY-4350-16/2014. Lipiec 2014.

¹⁶³ Nakar S, Yitzhaki G, Rosenberg R, Vinker S. Transition to insulin in Type 2 diabetes: family physicians' misconception of patients' fears contributes to existing barriers. *J Diabetes Complications* 2007;21:220-6.

¹⁶⁴ WHO. Diabetes, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>; [stan na 17.04.2014 r.].

¹⁶⁵ Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM. The CORE Diabetes Model: Projecting Long-term Clinical Outcomes, Costs and Costeffectiveness of Interventions in Diabetes Mellitus (Types 1 and 2) to Support Clinical and Reimbursement Decision-making. *Curr Med Res Opin* 2004;20:5-26.

¹⁶⁶ Brod M., Kongso J.H., Lessard S., Christensen T.L. Psychological insulin resistance: patient beliefs and implications for diabetes management. *Qual Life Res* 2009; 18:23-32.

¹⁶⁷ DeFronzo R.A., Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173-94.

¹⁶⁸ Miyazaki Y., Glass L., Triplitt C., Wajcberg E., Mandarino L.J., DeFronzo R.A. Abdominal fat distribution and peripheral and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283:E1135-43.