

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza użyteczności kosztów
produktu leczniczego
Galvus® (wildagliptyna)
w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2



Kraków 2013

© Copyright by [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

Raport wykonano na zlecenie firmy *Novartis Poland Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA.....	6
2. INDEKS SKRÓTÓW.....	7
3. STRESZCZENIE	10
4. ANALIZA EKONOMICZNA	13
4.1. Metodyka.....	13
4.1.1. Cel analizy	13
4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....	13
4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	16
4.1.4. Perspektywa	17
4.1.5. Horyzont czasowy.....	17
4.1.6. Dyskontowanie	17
4.1.7. Technika analityczna	17
4.1.8. Próg opłacalności.....	19
4.1.9. Analiza progowa	19
4.2. Model decyzyjny	20
4.2.1. Opis modelu.....	20
4.2.2. Parametry modelu	28
4.2.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	28
4.2.2.2. Wycofanie z leczenia z powodu działań niepożądanych.....	34
4.2.2.3. Analiza kosztów	34
4.2.2.4. Skuteczność	80
4.2.2.5. Ryzyka zdarzeń	92
4.2.2.6. Użyteczności	101
4.3. Zestawienie parametrów wejściowych modelu	106
4.4. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: porównanie WIL/MET vs GLI/MET111	
██	
██	
██	
██	
4.5. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: porównanie WIL/GLI vs PL/GLI118	
██	
██	
██	
██	
4.6. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: porównanie WIL/MET/GLI vs	
GLARG/MET/GLI	125
██	
██	

5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	133
6. OGRANICZENIA ANALIZY	134
7. DYSKUSJA I WNIOSKI	136
8. ZAŁĄCZNIKI	139
8.1. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych – opis kwerend oraz opis selekcji badań.....	139
8.2. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia towarzyszących cukrzycy typu 2 – opis kwerend oraz opis selekcji badań.....	141
8.3. Charakterystyki analiz ekonomicznych oceniających opłacalność wildagliptyny	147
8.4. Insulina glargine – produkty lecznicze refundowane w Polsce	150
8.5. Leki stosowane w leczeniu chorób towarzyszących.....	150
8.6. Koszty szpitalne związane z leczeniem powikłań cukrzycy typu 2	160
8.7. Wyceny punktów rozliczeniowych w ramach kontraktu z NFZ.....	171
9. SPIS TABEL	172
10. SPIS WYKRESÓW	179
11. SPIS RYSUNKÓW	180
12. PIŚMIENNICTWO	181

2. INDEKS SKRÓTÓW

ADS	skala oceniająca wpływ cukrzycy na życie chorego (ang. <i>Appraisal of Diabetes Scale</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BDR	cukrzycowa retinopatia nieproliferacyjna (ang. <i>Background Diabetic Retinopathy</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i>)
CER	współczynnik koszt-efektywność (ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
CHF	niewydolność serca zastoinowa (ang. <i>Congestive Heart Failure</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
Cm	odsetek chorych z cukrzycą typu 2 stosujących terapię jednym lekiem doustnym
CODE-2	międzynarodowy projekt dotyczący kosztu cukrzycy typu 2 w Europie (ang. <i>Cost of Diabetes in Europe – Type 2</i>)
CODIP	polskie badanie dotyczące kosztów leczenia cukrzycy (ang. <i>Cost of Diabetes Type 2 in Poland</i>)
CoF	parametr opisujący wzrost HbA1c w czasie (ang. <i>Coefficient of treatment Failure</i>)
Cp	odsetek chorych z cukrzycą typu 2 stosujących terapię skojarzoną lekami doustnymi
CUA	analiza typu koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
d. dz., dawka dz. DD	dawka dzienna
DDD	przypuszczalna średnia podtrzymująca dawka dobową dla leku stosowanego w głównym wskazaniu u dorosłego człowieka (ang. <i>Daily Defined Dose</i>)
DPP-4	peptydaza dipeptydylowa 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase 4</i>)
EASD	ang. <i>European Association for the Study of Diabetes</i>
ESRD	schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>End-Stage Renal Disease</i>)
EuroQol – EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia
ex-factory	cena producenta
FPG	stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo (ang. <i>Fasting Plasma Glucose</i>)
GBD weight	rodzaj wagi stosowanej do oceny użyteczności (ang. <i>Global Burden of Disease Study weight</i>)
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i>)
GLI	glimepiryd
GPR	Makroproteinuria (ang. <i>Gross Proteinuria</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HbA1c	hemoglobina glikowana
HDL-C	cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości (ang. <i>High Density Lipoprotein-Cholesterol</i>)
HF	niewydolność serca (ang. <i>Heart Failure</i>)
HFS	kwestionariusz oceny lęku przed hipoglikemią (ang. <i>Hypoglycaemia Fear Survey</i>)
ICD 10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICD 9	międzynarodowa klasyfikacja procedur medycznych
ICUR	inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)

IHD	choroba niedokrwienna serca (ang. <i>Ischaemic Heart Disease</i>)
ITT	populacja rozważana w analizie efektywności klinicznej (ang. <i>Intention To Treat</i>)
j. m.	jednostka międzynarodowa
jedn.	jednostka, jednostkowy
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KAOS	Kompleksowa Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna nad pacjentem z cukrzycą
LEA	amputacja w obrębie kończyny dolnej (ang. <i>Lower Extremity Amputation</i>)
Lm	udział leku w monoterapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi
Lp	udział leku w terapii skojarzonej doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi
MA	mikroalbuminuria (ang. <i>microalbuminuria</i>)
mc	masa ciała
ME	obrzęk płamki ocznej (ang. <i>Macular Edema</i>)
MET	metformina
MET/GLI	terapia dwulekowa: metformina w połączeniu z glimepirydem
MI	zawał mięśnia sercowego (ang. <i>Myocardial Infarction</i>)
~Ñ	Rozkład prawdopodobieństwa: Normalny
N, n	liczba pacjentów w badaniu
NATPOL PLUS	Nadciśnienie Tętnicze w Polsce Plus Zaburzenia Lipidowe i Cukrzyca – badanie przeprowadzane w warunkach polskich
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NI	ang. <i>Non-Inferior</i>
NPH	insulina izofanowa ludzka (ang. <i>Neutral Protamine Hagedorn</i>)
OAD	doustny lek antycukrzycowy (ang. <i>Oral Atidiabetic Drug</i>)
OZW	ostre zespoły wieńcowe
p	prawdopodobieństwo popełnienia błędu I rodzaju (odrzućenia hipotezy zerowej)
pacj.	pacjent
PGWB	wskaźnik służący ocenie znaczenia subiektywnego stanu psychicznego (ang. <i>The Psychological General Well - Being Index</i>)
PKB	Produkt Krakowy Brutto
pkt	punkty
PL	placebo
poch. sulf.	pochodna sulfonilomocznika
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PP	zgodnie z protokołem badania; populacja rozważana w analizie efektywności klinicznej (ang. <i>Per Protocol</i>)
pw	powikłania
PWBEC	Polskie Wieloośrodkowe Badania nad Epidemiologią Cukrzycy
QALY	zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
r. ż.	rok życia
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
■	■

SD	odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>Standard Error</i>)
SULF	sulfonylomocznika
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>Total Cholesterol</i>)
TIAZ	tiazolidynodion
UKPDS	wieloośrodkowe badanie dotyczące cukrzycy (ang. <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>)
ULN	górną granicę zalecanej normy (ang. <i>Upper Limit of Normal</i>)
VAS	wizualna skala analogowa; metoda pomiaru użyteczności (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
wg	według
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WILD	wildagliptyna
WILD/MET	terapia dwulekowa: wildagliptyna w połączeniu z metforminą
WILD/GLI	terapia dwulekowa: wildagliptyna w połączeniu z glimepirydem
WILD/MET/GLI	terapia trójlekowa: wildagliptyna w połączeniu z metforminą i glimepirydem

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności zastosowania wildagliptyny (produkt leczniczy Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2 w warunkach polskich.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Poland Sp. z o.o.*

Metodyka

Ocenę opłacalności przeprowadzono w ramach analizy kosztów użyteczności, gdzie ostatecznym wynikiem był inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), wyrażający koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*) przy zastąpieniu technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Galvus®) przez technologię opcjonalną.

Analizę przeprowadzono dla następujących porównań w następujących populacjach:

- terapię dwulekową: wildagliptyna + metformina (WIL/MET) vs glimepiryd + metformina (GLI/MET); dorośli pacjenci, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii;
- terapię dwulekową: wildagliptyna + glimepiryd (WIL/GLI) vs glimepiryd + placebo (standardowa opieka ambulatoryjna / specjalistyczna) (PL/GLI); dorośli pacjenci, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki sulfonylomocznika w monoterapii, oraz u których nie można stosować metforminy z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- terapię trójlekową: wildagliptyna + metformina + glimepiryd (WIL/MET/GLI) vs insulina glargine + glimepiryd + metformina (GLARG/GLI/MET); dorośli pacjenci, u których dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii MET/sulfonylomocznik nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Obliczenia przeprowadzono w oparciu o model Markowa, służący modelowaniu przebiegu cukrzycy typu 2 (z uwzględnieniem potencjalnych powikłań).

W skonstruowanym modelu uwzględniono następujące koszty medyczne: koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych (wildagliptyna, metformina, glimepiryd), koszty insuliny, koszty dodatkowe leczenia cukrzycy typu 2 (testy paskowe, lancety do nakłuwaczy, glukometry, igły do piór insulinowych), koszty podstawowej opieki zdrowotnej, koszty opieki specjalistycznej oraz koszty leczenia powikłań cukrzycy typu 2 (farmakoterapia, podstawowa opieka zdrowotna, opieka specjalistyczna, porady zabiegowo-diagnostyczne, świadczenia odrębnie kontraktowane, hospitalizacja, rehabilitacja). Wykorzystano polskie dane kosztowe: stan na 2013 r. z zachowaniem aktualności cen oraz sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji oraz schematów leczenia stosowanych po zakończeniu terapii lekami doustnymi zaczerpnięto z randomizowanych badań klinicznych, badań długoterminowych oraz przeglądów systematycznych.

Obliczenia przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatników za usługi zdrowotne (budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego (budżetu NFZ). Analiza została przeprowadzona w dożywotnym horyzoncie czasowym. Koszty dyskontowano na poziomie 5% rocznie, wyniki zdrowotne na poziomie 3,5%.

Stabilność otrzymanych wyników oceniono w analizie wrażliwości.

Jako próg opłacalności przyjęto kwotę 105 801 PLN/QALY.

Analiza została przeprowadzona zgodnie z Wytycznymi przeprowadzenia oceny technologii medycznych oraz z Rozporządzeniem 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.

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Zastosowanie wildagliptyny, zarówno w terapii dwulekowej (w połączeniu z metforminą albo glimepirydem), jak i w trójlekowej (w połączeniu z metforminą i glimepirydem) jest opłacalną metodą leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

4. ANALIZA EKONOMICZNA

4.1. Metodyka

4.1.1. Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności zastosowania wildagliptyny (produkt leczniczy z grupy silnych inhibitorów peptydazy dipeptydylowej (DPP-4), nazwa handlowa Galvus®) w skojarzeniu z metforminą, glimepirydem (terapię dwulekową) albo z metforminą i glimepirydem (terapia trójlekowa) w leczeniu cukrzycy typu 2, w porównaniu z odpowiednio – metforminą w połączeniu z glimepirydem, glimepirydem w połączeniu z placebo albo insuliną glargine w połączeniu z metforminą i glimepirydem.

Ekspertyza została przygotowana na zlecenie firmy Novartis Poland Sp. z o. o.

4.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności leczenia chorych na cukrzycę typu 2 z zastosowaniem wildagliptyny (produkt leczniczy Galvus®) przeprowadzono w ramach analizy koszty - użyteczność (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Poniżej przedstawiono podstawowe informacje odnośnie populacji, interwencji, technologii opcjonalnych oraz efektów zdrowotnych ujętych w niniejszej analizie ekonomicznej.

Populacja (P)

W niniejszej analizie populację docelową stanowią dorośli chorzy na cukrzycę typu 2 kwalifikujący się do leczenia wildagliptyną:

- w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:
 - metforminą u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii,
 - sulfonilomocznikiem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki sulfonilomocznika w monoterapii, oraz u których nie można stosować metforminy z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,
- w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:
 - sulfonilomocznikiem i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Galvus® wildagliptyna może być stosowana również [6] (wskazania nie rozważane w niniejszej analizie):

- w monoterapii u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą diety i aktywności fizycznej oraz u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję,
- w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej) w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulina w ustalonej dawce nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Interwencja (I)

W analizie oceniono opłacalność stosowania wildagliptyny – inhibitora peptydazy dipeptydowej (DPP-4) (produkt leczniczy Galvus®) w terapii skojarzonej u chorych na cukrzycę typu 2:

- w dwulekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:
 - metforminą u pacjentów (akronim WIL/MET), u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii,
 - sulfonilomocznikiem (glimepirydem) (akronim WIL/GLI) u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania maksymalnej tolerowanej dawki sulfonilomocznika w monoterapii, oraz u których nie można stosować metforminy z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji,
- w trzylekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z:
 - sulfonilomocznikiem (glimepirydem) i metforminą (akronim WIL/MET/GLI) w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie dwulekowej terapii tymi produktami leczniczymi nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Według wskazań rejestracyjnych produkt leczniczy Galvus® może być stosowany również w skojarzeniu z tiazolidynodionem u pacjentów, u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana oraz u których można stosować tiazolidynodion. W związku z niestosowaną w polskich warunkach klinicznych terapią z zastosowaniem tiazolidynodionu (na co wskazują zarówno dane sprzedażowe oraz opinie eksperckie) nie przeprowadzono analizy ekonomicznej dla terapii dwulekowej – wildagliptyna w połączeniu z tiazolidynodionem. Szczegółowe przedstawienie zasadności wyboru politerapii (ujętych zarówno w analizie efektywności klinicznej [9], jak i w niniejszej analizie ekonomicznej) przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [8].

Według charakterystyki produktu leczniczego Galvus® w skojarzeniu z metforminą, w skojarzeniu z tiazolidynodionem, w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej), zalecana dawka dobową wildagliptyny wynosi 100 mg, podawana w dawce pojedynczej 50 mg rano i w dawce pojedynczej 50 mg wieczorem. Gdy produkt leczniczy stosowany jest w terapii dwulekowej, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, zalecana dawka wildagliptyny to 50 mg raz na dobę, podawana rano. W tej populacji pacjentów wildagliptyna stosowana w dawce 100 mg na dobę nie była bardziej skuteczna niż wildagliptyna w dawce 50 mg raz na dobę [6].

Komparator (C)

Wybór technologii opcjonalnych (komparatorów) był zdeterminowany zarówno wskazaniami rejestracyjnymi [6] jak i badaniami RCT włączonymi do analizy efektywności klinicznej [9]. Ostatecznie, zostały wybrane następujące technologie opcjonalne w stosunku do produktu leczniczego Galvus®:

- metformina w połączeniu z glimepirydem (akronim GLI/MET, porównanie z WIL/MET); po niepowodzeniu leczenia metforminą zgodnie z zaleceniami klinicznymi możliwe jest zastosowanie terapii dwulekowej metformina + lek inkretynowy (agonista GLP-1 albo gliptyna w tym wildagliptyna) albo metformina + pochodna sulfonylomocznika [11], w związku z czym połączenie GLI/MET (gdzie glimepiryd jest pochodną sulfonylomocznika) jest technologią opcjonalną wobec terapii dwulekowej WIL/MET;
- glimepiryd w połączeniu z placebo (akronim GLI/PL, porównanie z WIL/GLI), przy czym PL odpowiada standardowej opiece (ambulatoryjnej/specjalistycznej); po niepowodzeniu leczenia sulfonylomocznikiem (u pacjentów, u których nie można stosować metforminy z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji) zgodnie z zaleceniami klinicznymi możliwe jest zastosowanie terapii dwulekowej pochodna sulfonylomocznika + lek inkretynowy (agonista GLP-1 albo gliptyna w tym wildagliptyna) (w bardzo nielicznych przypadkach stosuje się terapię dwulekową pochodna sulfonylomocznika + akarboza) albo włączenie insulinoterapii [opinia eksperta klinicznego]; dla terapii dwulekowej WIL/GLI badania RCT odnalezione w ramach analizy efektywności klinicznej [9] obejmowały porównanie z GLI/PL;
- insulina glargine w połączeniu z metforminą i glimepirydem (akronim GLARG/MET/GLI, porównanie z WIL/MET/GLI); po niepowodzeniu leczenia metforminą w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika zgodnie z zaleceniami klinicznymi możliwe jest zastosowanie terapii trójlekowej metformina + pochodna sulfonylomocznika + lek inkretynowy (agonista GLP-1 albo gliptyna w tym wildagliptyna) albo przejście na insulinoterapię [11], w związku z czym połączenie GLARG/MET/GLI (gdzie glimepiryd jest pochodną sulfonylomocznika) jest technologią opcjonalną wobec terapii dwulekowej WIL/MET/GLI.

Efekty zdrowotne (O)

W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono następujące parametry kliniczne odnoszące się do oceny stanu zdrowia chorego na cukrzycę typu 2:

- zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c),
- zmiana poziomu cholesterolu TC (cholesterol całkowity) oraz HDL-C (cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości),
- zmiana masy ciała,
- liczba epizodów hipoglikemii,
- wystąpienie działań niepożądanych (uwzględniono dane dotyczące odsetka pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu występujących działań niepożądanych).

W niniejszej analizie modelowano przebieg choroby w horyzoncie dożywotnym chorego na cukrzycę typu 2. W badaniach klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wildagliptyny (maksymalnie horyzont wynosił 104 tygodni), ocenę przeprowadzono przede wszystkim dla pierwszorzędowych punktów końcowych, takich jak: zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej, zmiana poziomu cholesterolu TC oraz HDL-C, zmiana masy ciała, liczba epizodów hipoglikemii (szczegóły w analizie efektywności klinicznej). Rzeczone punkty końcowe nie są zaliczane do tzw. twardych punktów końcowych, takich jak: zgony, wystąpienie powikłań związanych z cukrzycą, tj. choroby niedokrwiennej serca, zawału serca, zastoinowej niewydolności serca, udaru, retinopatii (w tym ślepoty), neuropatii (w tym zespołu stopy cukrzycowej, amputacji), nefropatii. W rezultacie przeprowadzenia odpowiednio zaprojektowanych badań [14, 15, 16] powiązано ryzyko wystąpienia twardych punktów końcowych z wynikami dotyczącymi parametrów klinicznych powszechnie ocenianych w badaniach klinicznych (zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej, zmiana poziomu cholesterolu TC oraz HDL-C, zmiana masy ciała, liczba epizodów hipoglikemii). Modelowanie przebiegu choroby w horyzoncie dożywotnym polegało na wyznaczeniu prawdopodobieństwa wystąpienia twardych punktów końcowych w zależności od poziomu punktów końcowych zaczerpniętych z badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej.

Uwzględniając wpływ wystąpienia twardych punktów końcowych zarówno na prawdopodobieństwo przeżycia jak i na jakość życia, oszacowano prognozowaną liczbę lat życia skorygowaną o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life-Years*), która to liczba stanowi ostateczny wynik w odniesieniu do efektów zdrowotnych. Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) jest miarą efektu zdrowotnego zgodną z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [1] oraz z Wytycznymi AOTM [3]. Wyniki wyrażone w postaci lat życia skorygowanych o jakość pozwalają na porównanie opłacalności stosowania różnych technologii medycznych w różnych jednostkach chorobowych [21].

4.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

Według wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych [3] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- 1) wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o istniejący, wiarygodny model, z uwzględnieniem aktualnych, polskich danych kosztowych;
- 2) wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o istniejącą, aktualną i wiarygodną analizę efektywności klinicznej;
- 3) wykonanie analizy ekonomicznej po określeniu efektywności klinicznej na drodze przeglądu systematycznego.

Niniejsza analiza ekonomiczna poprzedzona została wykonaną odrębnie analizą efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego [9]. Model służący przeprowadzeniu obliczeń sporządzony został na podstawie danych dotyczących wyników klinicznych zaczerpniętych z analizy efektywności klinicznej [9] oraz na podstawie opublikowanych wyników badań oce-

niających wpływ wybranych parametrów związanych z cukrzycą na punkty końcowe odległe w czasie (szczegóły dotyczące konstrukcji modelu przedstawiono w rozdziale 4.2.1 Opis modelu, str. 20).

4.1.4. Perspektywa

Niniejsza analiza została przeprowadzona z dwóch perspektyw ekonomicznych:

- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ),
- perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjent).

Przyjęte perspektywy są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [1] oraz z Wytycznymi AOTM [3].

4.1.5. Horyzont czasowy

Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, jakim jest cukrzyca typu 2, którego konsekwencje zdrowotne objawiają się w okresie całego dalszego życia chorego, model ekonomiczny został skonstruowany dla dożywotniego horyzontu czasowego. Jako górną granicę wieku pacjenta w modelu przyjęto 100 lat.

Przyjęty horyzont jest zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [1] oraz z Wytycznymi AOTM [3].

4.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 3] (roczne stopy dyskontowe). W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

Przyjęte stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [2] oraz z Wytycznymi AOTM [3].

4.1.7. Technika analityczna

W celu oceny zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania odpowiadających im efektów klinicznych przeprowadzono – zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. – analizę kosztów użyteczności, w skład której wchodziły:

- analiza podstawowa, zawierająca:
 - wyszczególnienie założeń na podstawie których skonstruowano model,

- zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których przeprowadzono obliczenia,
- zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*),
- analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR),
- analiza progowa, tj. wyznaczenie maksymalnej ceny zbytu netto, przy której ICUR nie przekracza progu opłacalności (105 801 PLN za uzyskanie jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość),
- analiza wrażliwości, zawierająca:
 - deterministyczną analizę wrażliwości, przedstawiającą współczynniki ICUR oraz ceny progowe przy zakresie zmienności wartości parametrów wejściowych do modelu;
- przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania wildagliptyny;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia dla przebiegu cukrzycy typu 2 (uwzględniając również powikłania cukrzycy typu 2).

Jako główną miarę efektu zdrowotnego w analizie koszty-użyteczność przyjęto zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wybór techniki koszty-użyteczność wynika z faktu, iż w badaniach klinicznych oceniających skuteczność terapii wildagliptyną w porównaniu z technologiami opcjonalnymi, stwierdzono istotne statystycznie różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia punktów końcowych ocenionych w analizie efektywności klinicznej, które to punkty końcowe powiązane są zarówno z jakością życia jak i prawdopodobieństwem zgonu.

Wynikiem analizy ekonomicznej badającej opłacalność terapii wildagliptyną w porównaniu z technologiami opcjonalnymi są inkrementalne współczynniki koszty-użyteczność (ICUR), wyrażające koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu technologii opcjonalnej przez wildagliptynę. W zapisie matematycznym wzór służący obliczeniu wartości ICUR przedstawia się następująco:

$$ICUR = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniania}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{QALY_{\text{technologia oceniana}} - QALY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkową oraz wielokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, oceniającą wpływ niepewności oszacowań parametrów modelu.

Założenia dotyczące praktyki leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce konsultowano z ekspertem klinicznym – diabetologiem (zobacz listę osób zaangażowanych w tworzenie raportu).

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie do modelu zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania wildagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz kosztowych dotyczących produktu leczniczego Galvus®. Strategię przeszukiwania baz danych zaprezentowano w rozdziale 5. Przegląd analiz ekonomicznych, str. 133.

Przyjęta technika analityczna jest zgodna z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [2] oraz z Wytycznymi AOTM [3].

4.1.8. Próg opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [1] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008-2010 (Monitor Polski Nr 2012 r. poz. 836, [4]) ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 35 267 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 35\,267$ PLN, tj. **105 801 PLN/QALY**.

4.1.9. Analiza progowa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [2] przeprowadzono analizę progową, w ramach której:

1. dla porównań WIL/MET vs GLI/MET oraz WIL/GLI vs PL/GLI wyznaczono maksymalną cenę produktu leczniczego Galvus®, dla której to ceny współczynnik ICUR nie był wyższy od progu opłacalności (105 801 PLN/QALY); przyjęto, analogicznie do cen przyjętych w analizie podstawowej, że cena zbytu netto opakowania jednostkowego 56 tabl. \times 50 mg stanowi dwukrotność ceny zbytu netto opakowania jednostkowego 28 tabl. \times 50 mg;
2. dla porównania WIL/MET/GLI vs GLARG/METGLI (dla którego dane dotyczące skuteczności klinicznej nie pochodzą z badania RCT bezpośrednio porównującego schematy leczenia

WIL/MET/GLI oraz GLARG/METGLI) wyznaczono zarówno cenę progową względem współczynnika ICUR (patrz pkt 1.), jak i wyznaczono maksymalną cenę produktu leczniczego Galvus®, dla której to ceny współczynnik CUR (koszt uzyskania jednego roku życia skorygowanego o jakość) dla terapii WIL/MET/GLI nie był wyższy od współczynnika CUR dla terapii GLARG/MET/GLI; przyjęto, analogicznie do cen przyjętych w analizie podstawowej, że cena zbytu netto opakowania jednostkowego 56 tabl. × 50 mg stanowi dwukrotność ceny zbytu netto opakowania jednostkowego 28 tabl. × 50 mg.

4.2. Model decyzyjny

4.2.1. Opis modelu

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

4.2.2. Parametry modelu

4.2.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W poniższej tabeli zebrano kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *Ferrannini 2009* [22] oraz jego kontynuacji w horyzoncie dwuletnim [23].

Tabela 1.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach klinicznych, z których pochodzą dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Parametr	CLAF237A2308				Garber 2008 [82]		Russel 2009 [85]		NCT 01233622 [83]		
	Ferrannini 2009 [80]		Matthews 2010 [81]		WIL/GLI	PL/GLI	GLAR/MET/ GLI	PL/MET/GL I	█	█	
	WIL/MET	GLI/MET	WIL/MET	GLI/MET							
Okres obserwacji	52 tyg	52 tyg	104 tyg	104 tyg	24 tyg	24 tyg	26 tyg	26 tyg	█	█	
N	1396	1393	1562	1556	170	176	234	115	█	█	
Wiek w latach, średnia (SD)	57,5 (9,06)	57,46 (9,28)	57,5 (9,07)	57,5 (9,19)	58,6 (10,6)	57,9 (10,5)	57,5 (10,5)	57,5 (9,6)	█	█	
Mężczyźni, n (%)	737 (52,8)	753 (54,1)	829 (53,1)	838 (53,9)	78 (59,1)	84 (58,3)	140* (60)	56* (49)	█	█	
Kobiety, n (%)	659 (47,2)	640 (45,9)	733 (46,9)	718 (46,1)	54 (40,9)	60 (41,7)	94* (40)	59* (51)	█	█	
BMI w kg/m ² , średnia (SD)	31,8 (5,27)	31,69 (5,25)	31,9 (5,33)	31,7 (5,26)	32,2 (4,9)	31,0 (5,5)	30,3 (5,3)	31,3 (5,0)	█	█	
HbA _{1c} w %, średnia (SD)	7,31 (0,64)	7,30 (0,65)	7,30 (0,65)	7,30 (0,66)	8,5 (0,9)	8,5 (1,0)	8,2 (0,9)	8,3 (0,9)	█	█	
Czas trwania cukrzycy typu 2 w latach, średnia (SD)	5,71 (5,18)	5,75 (5,03)	5,7 (5,20)	5,7 (5,04)	6,9 (5,2)	7,8 (5,8)	9,7 (6,4)	9,4 (6,2)	█	█	
Sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, n (%)	Otyłość (BMI > 30 kg/m ²)	822 (58,9)	798 (57,3)	930 (59,5)	899 (57,8)	-	-	-	-	█	█
	Znaczna otyłość (BMI ≥ 35 kg/m ²)	381 (27,3)	352 (25,3)	432 (27,7)	396 (25,4)	-	-	-	-	█	█
	Mężczyźni z otyłością brzuszną > 102 cm	447 (32,0)	434 (31,2)	-	-	-	-	-	-	█	█
	Kobiety z otyłością brzuszną > 88 cm	561 (40,2)	535 (38,4)	-	-	-	-	-	-	█	█
	Palenie	235 (16,8)	219 (15,7)	263 (16,8)	255 (16,4)	-	-	-	-	█	█
	Łagodna niewydolność nerek: GFR: 60-90 ml/min/1,73 m ²	624 (44,7)	600 (43,1)	482 (30,9)^	485 (31,2)^	-	-	-	-	█	█
	Umiarkowana niewydolność nerek:	65 (4,7)	69 (5,0)	14 (0,9)^	11 (0,7)^	-	-	-	-	█	█

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

Parametr		CLAF237A2308				Garber 2008 [82]		Russel 2009 [85]		NCT 01233622 [83]	
		Ferrannini 2009 [80]		Matthews 2010 [81]		WIL/GLI	PL/GLI	GLAR/MET/ GLI	PL/MET/GL I	█	█
		WIL/MET	GLI/MET	WIL/MET	GLI/MET						
	GFR: 30-60 ml/min/1,73 m ²										
	Nadciśnienie	902 (64,6)	954 (68,5)	-	-	-	-	-	-	█	█
	Dyslipidemia	688 (49,3)	696 (50,0)	-	-	-	-	-	-	█	█
	Wcześniejsze incydenty ser- cowe	268 (19,2)	273 (19,6)	-	-	-	-	-	-	█	█

^GFR od ≥ 50 do ≤ 80 (łagodne); GFR $\geq 30 < 50$ (umiarkowane)

Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 2.
Średnie wartości poszczególnych parametrów w badaniach, z których pochodzą dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Parametr	CLAF237A2308		Garber 2008 [82]	Russel 2009 [85]	NCT 01233622 [83]	
	Ferrannini 2009 [80]	Matthews 2010 [81]				
Okres obserwacji*	52 tyg.	104 tyg.	24 tyg.	26 tyg.	■	
Kobiety %**	46,6	46,5	41,3	43,6	■	
BMI w kg/m ² **	31,75	31,80	31,59	30,63	■	
HbA _{1c} w %**	7,31	7,30	8,50	8,23	■	
Czas trwania cukrzycy typu 2 w latach**	5,73	5,70	7,36	9,60	■	
Sercowo- naczyniowe czynniki ryzyka, %	Otyłość (BMI > 30 kg/m ²)**	58,1	58,7	-	-	■
	Znaczna otyłość (BMI ≥ 35 kg/m ²)**	26,3	26,6	-	-	■
	Mężczyźni z otyłością brzuszną > 102 cm**	31,6	-	-	-	■
	Kobiety z otyło- ścią brzuszną > 88 cm**	39,3	-	-	-	■
	Palenie**	16,3	16,6	-	-	■
	Łagodna niewy- dolność nerek: GFR: 60-90 ml/min/1,73 m ² **	43,9	31,0	-	-	■
	Umiarkowana niewydolność nerek: GFR: 30-60 ml/min/1,73 m ² **	4,8	0,8	-	-	■
	Nadciśnienie**	66,5	-	-	-	■
	Dyslipidemia**	49,6	-	-	-	■
	Wcześniejsze incydenty ser- cowe**	19,4	-	-	-	■

*Obliczono jako średnią arytmetyczną.

**Obliczono jako średnią ważoną (jako wagi przyjęto liczebności grup w danym ramieniu badania).

Między grupami terapeutycznymi odnotowano niewielkie różnice w zakresie liczebności, odsetka osób w poszczególnych grupach wiekowych, rozkładu płci, wartości współczynnika BMI, poziomu HbA_{1c}, czasu trwania cukrzycy typu 2 oraz dawki przyjmowanej metforminy oraz odsetka palaczy. Zważywszy, iż wymienione różnice są nieznaczne przyjęto, iż analizowane grupy są podobne.

W celu odzwierciedlenia rozrzutu wyników analizy wynikających z różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów, dla części powyższych parametrów założone zostały *a priori* rozkłady prawdopodobieństwa. W każdym powtórzeniu model wybiera (dla poszczególnych parametrów) losowe wartości z zadanego rozkładu. Niepewność wynikająca ze zmienności między poszczególnymi pacjentami jest to tzw. „niepewność pierwszego rodzaju” (ang. *first order uncertainty*). Powtórzenia procesu uzyskuje się najczęściej metodą symulacji Monte Carlo.

Poniżej zestawiono wykorzystane w analizie parametry dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów wraz z rozkładami, jakie zostały im przyporządkowane. Z uwagi na większą niż w badaniu *Ferrannini 2009* [22] populację biorącą udział w badaniu *LAF237A2308* [23] parametry poszczególnych rozkładów oszacowano w oparciu o dane z powyższego opracowania (wiek w momencie rozpoczęcia badania, średni czas trwania cukrzycy, wyjściowe BMI, płeć, status palenia, wartość wyjściowa HbA1c) oraz, z powodu braku odpowiednich danych w badaniu [22], przy wykorzystaniu informacji z publikacji *Eastman 1997* [15, 16] (odsetek chorych z początkowymi stadiami nefropatii, neuropatii oraz retinopatii cukrzycowej).

Tabela 3.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów – rozkłady parametrów; porównanie WIL/MET vs GLI/MET

Parametr	Typ rozkładu	Parametry rozkładu	Uwagi
Średni wiek [lata]	Normalny	$\sim N(57,5; 9,13)$	Uwzględniono korelację między wiekiem pacjenta a czasem trwania choroby (zależność liniowa)
Średni czas trwania choroby [lata]	Normalny	$\sim N(5,7; 5,12)$	
Płeć	Jednostajny	Średnia: 0,465	Przy użyciu rozkładu jednostajnego losowano liczbę z przedziału [0;1]. W przypadku wylosowania liczby < 0,465 wartość zmiennej wynosi 1 (kobieta), w przeciwnym wypadku – 0 (męczyzna)
Status palenia	Jednostajny	Średnia: 0,166	Przy użyciu rozkładu jednostajnego losowano liczbę z przedziału [0;1]. W przypadku wylosowania liczby < 0,166 wartość zmiennej wynosi 1 (palacz), w przeciwnym wypadku – 0 (niepalący)
Wskaźnik masy ciała (BMI) [kg/m ²]	Normalny	$\sim N(31,8; 5,29)$	-
HbA1c	Jednostajny	Odsetek pacjentów z: $6,5\% \leq \text{HbA1c} \leq 7\%:$ 0,449 $7\% < \text{HbA1c} \leq 8\%:$ 0,437 $8\% < \text{HbA1c} \leq 8,5\%:$ 1-(0,449+0,437)	Przy użyciu rozkładu jednostajnego losowano liczbę z przedziału [0;1]. Dla liczby z przedziału [0; 0,449] losowano wartość HbA1c z przedziału [6,5%;7%]; dla liczby z przedziału [0,449;0,449+0,437] losowano wartość HbA1c z przedziału [7%;8%], dla liczby z przedziału (0,449+0,437;1] losowano wartość HbA1c z przedziału (8%;8,5%) - patrz rozdział 4.2.2.4.1
Mikroalbuminuria	Wykorzystano dane z publikacji <i>Eastman1997</i> [15, 16], zobacz rozdział 4.2.2.5.2		
Neuropatia symptomatyczna			
Retinopatia nieproliferacyjna			

Wartości wejściowe wyznaczone na podstawie charakterystyk populacji w badaniach *Ferrannini 2009* [80], *Matthews 2010* [81], *Eastman1997* [15, 16].

Tabela 4.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów – rozkłady parametrów; porównanie WIL/GLI vs PL/GLI

Parametr	Typ rozkładu	Parametry rozkładu	Uwagi
Średni wiek [lata]	Normalny	$\sim N(58,3; 10,6)$	Uwzględniono korelację między wiekiem pacjenta a czasem trwania choroby (zależność liniowa)
Średni czas trwania choroby [lata]	Normalny	$\sim N(7,4; 5,5)$	
Płeć	Jednostajny	Średnia: 0,413	Przy użyciu rozkładu jednostajnego losowano liczbę z przedziału [0;1]. W przypadku wylosowania liczby < 0,413 wartość zmiennej wynosi 1 (kobieta), w przeciwnym wypadku – 0 (mężczyzna)
Status palenia	Jednostajny	Średnia: 0,166*	Przy użyciu rozkładu jednostajnego losowano liczbę z przedziału [0;1]. W przypadku wylosowania liczby < 0,166 wartość zmiennej wynosi 1 (palacz), w przeciwnym wypadku – 0 (niepalący)
Wskaźnik masy ciała (BMI) [kg/m ²]	Normalny	$\sim N(31,6; 5,2)$	-
HbA1c	Jednostajny	Odsetek pacjentów z: $7,5\% \leq \text{HbA1c} \leq 8\%:$ 0,359 $8\% < \text{HbA1c} \leq 9\%:$ 0,362 $9\% < \text{HbA1c} \leq 11\%:$ 1-(0,359+0,362)	Przy użyciu rozkładu jednostajnego losowano liczbę z przedziału [0;1]. Dla liczby z przedziału [0; 0,359] losowano wartość HbA1c z przedziału [7,5%;8%]; dla liczby z przedziału [0,359; 0,359+0,362] losowano wartość HbA1c z przedziału [8%;9%], dla liczby z przedziału [0,3832+0,5004;1] losowano wartość HbA1c z przedziału (9%;11%) - patrz rozdział 4.2.2.4.1
Mikroalbuminuria*	Wykorzystano dane z publikacji <i>Eastman1997</i> [15, 16] – patrz rozdział 4.2.2.5.2		
Neuropatia symptomatyczna*			
Retinopatia nieproliferacyjna*			

Wartości wyjściowe wyznaczone na podstawie charakterystyki populacji w badaniu *Garber 2008* [82] (średnia ważona badanych grup z wagami w postaci liczebności grup).

* w związku z brakiem danych, przyjęto wartości jak dla porównania WIL/MET vs GLI//MET.

Tabela 5.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów – rozkłady parametrów; porównanie WIL/MET/GLI vs GLARG/MET/GLI

Parametr	Typ rozkładu	Parametry rozkładu	Uwagi
Średni wiek [lata]	Normalny	$\sim N(56,48; 10,74)$	Uwzględniono korelację między wiekiem pacjenta a czasem trwania choroby (zależność liniowa)
Średni czas trwania choroby [lata]	Normalny	$\sim N(8,81; 6,28)$	
Płeć	Jednostajny	Średnia: 0,462	Przy użyciu rozkładu jednostajnego losowano liczbę z przedziału [0;1]. W przypadku wylosowania liczby < 0,462 wartość zmiennej wynosi 1 (kobieta), w przeciwnym wypadku – 0 (mężczyzna)
Status palenia*	Jednostajny	Średnia: 0,166	Przy użyciu rozkładu jednostajnego losowano liczbę z przedziału [0;1]. W przypadku wylosowania liczby < 0,166 wartość zmiennej wynosi 1 (palacz), w przeciwnym wypadku – 0 (niepalący)
Wskaźnik masy ciała (BMI) [kg/m ²]	Normalny	$\sim N(29,37; 4,99)$	-
HbA1c	Jednostajny	Odsetek pacjentów z: $7,5\% \leq \text{HbA1c} \leq 8\%:$ 0,7436 $8\% < \text{HbA1c} \leq 9\%:$ 1-0,7436	Przy użyciu rozkładu jednostajnego losowano liczbę z przedziału [0;1]. Dla liczby z przedziału [0; 0,7436] losowano wartość HbA1c z przedziału [7,5%;8%]; dla liczby z przedziału [0,7436;1] losowano wartość HbA1c z przedziału [8%;9%], - patrz rozdział 4.2.2.4.1

Mikroalbuminuria*	Wykorzystano dane z publikacji <i>Eastman1997</i> [15, 16] – patrz rozdział 4.2.2.5.2
Neuropatia symp- tomatyczna*	
Retinopatia niepro- liferacyjna*	

Wartości wejściowe wyznaczone na podstawie charakterystyki populacji w badaniach *Russel 2009* [85] i *NCT 01233622* [83] (średnia ważona badanych grup z wagami w postaci liczebności grup).

* w związku z brakiem danych, przyjęto wartości jak dla porównania WIL/MET vs GLI//MET.

4.2.2.2. Wycofanie z leczenia z powodu działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte w modelu odsetki wycofań z badań klinicznych, z których zaczerpnięto dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.

Tabela 6.
Odsetki wycofań z badań klinicznych (stanowiących źródło danych do modelowania)
z powodu działań niepożądanych

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)	Istotność statystyczna (odsetki przyjęte w modelu, %)
<i>Ferrannini 2009</i> [80]	WIL/MET	52 tyg.	1396	67 (4,8)*	0,60 (0,44; 0,84)	IS (4,8;7,7)
	GLI/MET		1393	107 (7,7)*		
<i>Matthews 2010</i> [81]	WIL/MET	104 tyg.	1562	123 (7,9)	0,75 (0,58; 0,96)	IS (7,9;10,3)
	GLI/MET		1556	160 (10,3)		
<i>Garber 2008</i> [82]	WIL/GLI	24	132	4 (3,0)	2,22 (0,31; 24,84)	NS (2,5)**
	PL/GLI		144	2 (1,4)		
<i>Russel 2009</i> [85]	GLAR/MET/GLI	26	234	5 (2,1)	2,49 (0,27; 118,74)	NS (1,7)**
	PL/MET/GLI		115	1 (0,9)		
<i>NCT 01233622</i> [83]	WIL/MET/GLI	■	■	■	■	■
	PL/MET/GLI		■	■		

IS – różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie;

NS – różnica pomiędzy grupami nieistotna statystycznie;

* obliczono na podstawie dostępnych danych, obliczenia przeprowadzono w analizie efektywności klinicznej [910];

^ obliczono metodą Peto, obliczenia przeprowadzono w analizie efektywności klinicznej [9];

** obliczono jako średnią ważoną (*NCT 01233622*: ■ *Garber 2008*: (4+2)/(132+144), *Russel 2009*: (5+1)/(234+115).

4.2.2.3. Analiza kosztów

■

■

■

■

■

■

■

[Redacted text block]

4.2.2.3.1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Galvus®

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2.2.3.2 Koszty produktu leczniczego Galvus®

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

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

4.2.2.3.5 Koszty insuliny

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

4.2.2.3.6 Koszty podstawowej opieki zdrowotnej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

4.2.2.3.7 Koszty opieki specjalistycznej

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

4.2.2.3.8 Koszty leczenia powikłań cukrzycy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.2.4. Skuteczność

W niniejszej analizie parametry, przy pomocy których oceniona została skuteczność poszczególnych schematów leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 (doustne leki przeciwcukrzycowe, insulina w monoterapii, insulina w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi) stanowiły: poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), poziom cholesterolu całkowitego (TC), poziom cholesterolu związanego z lipoproteinami o wysokiej gęstości (HDL-C), częstość epizodów ciężkiej hipoglikemii i hipoglikemii ogółem oraz wskaźnik masy ciała (BMI). W poniższych podrozdziałach zestawiono wyniki dotyczące wymienionych punktów końcowych (szczegółowy opis znajduje się w analizie efektywności klinicznej [9]).

WIL/MET vs GLI/MET

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne *CLAF237A2308* (*Ferrannini 2009* [22] oraz *Matthews 2010* [23]), w którym oceniano efektywność kliniczną wildagliptyny podawanej w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z glimepirydem również podawanym w skojarzeniu z metforminą w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. Włączone do analizy badanie jest wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym eksperymentem typu *non-inferiority*.

WIL/GLI vs PL/GLI

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano jedno pierwotne badanie kliniczne z randomizacją, spełniające kryteria włączenia *Garber 2008* [82]. Badanie bezpośrednio porównuje efektywność wildagliptyny z placebo w skojarzeniu z glimepirydem w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.

WIL/MET/GLI vs GLARG/MET/GLI

Analizę efektywności dla porównania WIL/MET/GLI vs GLARG/MET/GLI przeprowadzono dwustopniowo: w pierwszej kolejności dokonano bezpośredniego porównania wildagliptyny z placebo (schematy podawane łącznie z metforminą i glimepirydem), na podstawie 1 badania z randomizacją (*NCT 01233622* [83, 84]) oraz insuliny glargine z placebo (schematy podawane łącznie z metforminą i glimepirydem), również na podstawie 1 badania z randomizacją (*Russell-Jones 2009* [85]). Bazując na uzyskanych wynikach, przeprowadzono następnie pośrednią analizę porównawczą metodą *Buchera*.

4.2.2.4.1 Redukcja poziomu HbA_{1c}

Jednym z zastosowanych w analizie wyznaczników skuteczności rozważanych terapii była redukcja poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Poziom HbA_{1c} jest retrospektywnym wskaźnikiem glikemii oraz czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy [11]. W poniższych podrozdziałach zebrano dane dotyczące przyjętych w analizie wartości HbA_{1c} w zależności od stosowanej przez pacjentów terapii.

Doustne leki przeciwcukrzycowe

Dane dotyczące redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej osiągniętej przez chorych z cukrzycą typu 2 dla rozważanych w analizie schematów zestawiono poniżej (Tabela 90).

Tabela 90.
Redukcja poziomu HbA_{1c} u chorych z rozważanych ramion terapeutycznych

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Średnia wartość wyjściowa HbA _{1c} , % (SD)	Średnia zmiana HbA _{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej, % (SD)*	Różnica średnich zmian* (95% CI)
<i>Ferrannini 2009</i> (PP) [22]	WIL/MET	52 tyg.	1 118	7,31 (0,64)	-0,44 (0,67)	0,09 (0,03; 0,15)
	GLI/MET		1 072	7,30 (0,65)	-0,53 (0,65)	
<i>Ferrannini 2009</i> (subpopulacja z HbA _{1c} >8%) [22]	WIL/MET	52 tyg.	149	>8%	-0,92 (0,98)	0,03 (-0,18; 0,24)
	GLI/MET		169		-0,95 (0,91)	
<i>Matthews 2010</i> (PP) [23]	WIL/MET	104 tyg.	1 050	7,32 (0,65)	-0,06 (0,97)	0,08 (-0,01; 0,16)
	GLI/MET		1 008	7,32 (0,63)	-0,14 (0,95)	
<i>Matthews 2010</i> (PE) [23]	WIL/MET	104 tyg.	1 518	7,31 (0,78)	-0,03 (0,78)	0,10 (0,04; 0,16)
	GLI/MET		1 476	7,31 (0,77)	-0,13 (0,77)	
<i>Garber 2008</i> [82]	WIL/GLI	24 tyg.	132	8,5 (0,9)	-0,58 (1,15)	-0,65 (-0,91; -0,39)
	PL/GLI		144	8,5 (1,0)	0,07 (1,08)	
<i>NCT 01233622</i> FAS [83]	WIL/MET/GLI	████	████	██████████	██████████	██████████
	PL/MET/GLI		████	██████████	██████████	
<i>NCT 01233622</i> PPS [83]	WIL/MET/GLI	████	████	██████████	██████████	██████████
	PL/MET/GLI		████	██████████	██████████	
<i>Russell-Jones 2009</i> [85]	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	232	8,2 (0,9)	-1,09 (1,37)*	-0,85 (-1,14; -0,56)
	PL/MET/GLI		114	8,3 (0,9)	-0,24 (1,17)*	

* obliczono na podstawie dostępnych danych, PP- populacja *per protocol*; PE – populacja *efficacy*; FAS – populacja *full analysis set*; PPS – populacja *per protocol set*.

Wyniki badania *CLAF237A2308* ([22],[23]) wykazują, że terapia skojarzona wildagliptyny i metforminy jest nie gorsza od terapii glimepirydem w skojarzeniu z metforminą zarówno w horyzoncie 52, jak i 104 tygodni (górne wartości przedziałów ufności nie przekraczają wartości *margin* ustalonej na 0,3%), dlatego też w dalszej części analizy założono jednakową skuteczność porównywanych schematów WIL/MET vs GLI/MET. W związku z powyższym wyznaczona została średnia wartość redukcji poziomu HbA_{1c} dla obu grup (średnia ważona liczbą pacjentów w każdym z ramion), która wyniosła 0,484% po pierwszym roku leczenia oraz 0,099% po drugim roku leczenia. Zgodnie z wynikami badania *CLAF237A2308* (*Ferrannini 2009* [22], *Matthews 2010* [23]) największa redukcja poziomu HbA_{1c} została osiągnięta po upływie ok. 16 tygodni leczenia, po czym stężenie HbA_{1c} utrzymywało się na względnie stałym poziomie przez kolejne pół roku. W związku z powyższym w modelu założono, że końcowy efekt dla horyzontu 52 tygodni uzyskuje się już w pierwszym cyklu (6 miesięcy) modelu, a w drugim półroczu wartość HbA_{1c} pozostaje stała. W oparciu o dane z badania *Matthews 2010* [23] założono następnie, że wartość HbA_{1c} w kolejnym roku rośnie w sposób liniowy, aż do uzyskania wartości odnotowanej po 104 tygodniach terapii.

W eksperymencie *Garber 2008* [82] średnia zmiana poziomu HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej w grupie leczonej wildagliptyną w skojarzeniu z glimepirydem uległa redukcji o -0,58%, z kolei w grupie poddanej terapii placebo w skojarzeniu z glimepirydem wzrosła ona o 0,07%. Obliczona na podstawie wyników badania różnica średnich zmian dla porównania WIL/GLI vs PL/GLI wynosi -0,65 (95% CI: -0,91; -0,39). Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Poniżej zestawiono w formie tabelarycznej wyniki analizy pośredniej, w której porównano skuteczność wildagliptyny podawanej doustnie w dawce 50 mg dwa razy dziennie (łącznie z glimepirydem oraz metforminą) z insuliną glargine (również łącznie z glimepirydem i metforminą).

Tabela 91.
Wyniki pośredniej analizy porównującej skuteczność wildagliptyny i insuliny glargine dla ciągłych parametrów oceny skuteczności tj. średniej zmiany poziomu HbA_{1c} względem wartości wyjściowej po 24-26 tyg. leczenia

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	MD (95% CI) dla poprawy kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA _{1c}		Istotność statystyczna
			Analiza bezpośrednia	Analiza pośrednia	
NCT 01233622 [83]	WIL/MET/GLI	██████	██████	██████	NS
	PL/MET/GLI				
Russell-Jones 2009 [85]	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	-0,85 (-1,14; -0,56)	██████	
	PL/MET/GLI				

* wynik dla populacji FAS

Różnica średnich zmian poziomu hemoglobiny glikowanej pomiędzy pośrednio porównywaną wildagliptyną a insuliną glargine wynosi ████████. Otrzymana różnica jest nieistotna statystycznie.

Jednym z celów leczenia cukrzycy typu 2 wyznaczonym przez autorów badań *CLAF237A2308* ([*Ferrannini 2009* [22], *Matthews 2010* [23]), było osiągnięcie poziomu HbA_{1c} poniżej 7%. Odsetek pacjentów z powyżej zdefiniowaną odpowiedzią na leczenie, dla każdej z ocenianych interwencji zestawiono w Tabeli 92.

Tabela 92.
Ocena skuteczności porównywanych interwencji mierzona odsetkiem pacjentów z końcowym HbA_{1c} <7%

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	Liczba wszystkich pacjentów z HbA _{1c} ≥ 7%, N	Liczba pacjentów z końcowym HbA _{1c} <7%*, n	Odsetek pacjentów z końcowym HbA _{1c} <7%* [%]*
Ferrannini 2009 PP [22]	WIL/MET	52 tyg.	789	427*	54,1
	GLI/MET		748	415*	55,5
Matthews 2010 PP [23]	WIL/MET	104 tyg.	734	271	36,9
	GLI/MET		692	265	38,3
Garber 2008 [82]	WIL/GLI	24 tyg.	132	28**	21,2
	PL/GLI		144	17**	12,0
NCT 01233622 [83]	WIL/MET/GLI	██████	██████	██████	██████
	PL/MET/GLI		██████	██████	██████

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	Liczba wszystkich pacjentów z HbA _{1c} ≥ 7%, N	Liczba pacjentów z końcowym HbA _{1c} <7%*, n	Odsetek pacjentów z końcowym HbA _{1c} <7%* [%]*
Russell-Jones 2009 [85]	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	232	106**	45,8
	PL/MET/GLI		114	18**	15,5

* spośród pacjentów z wyjściowym HbA_{1c} ≥7%; ** obliczono na podstawie dostępnych danych; PP - populacja per protocol.

W każdym z rozpatrywanych ramion terapeutycznych (WIL/MET oraz GLI/MET) ponad połowa pacjentów z wyjściowym HbA_{1c} ≥7% osiągnęła cel terapeutyczny w horyzoncie 52 tygodni (odpowiednio, 54,1% vs 55,5%). Po 104 tygodniach leczenia odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 36,9% oraz 38,3%, odpowiednio w grupie wildagliptyny oraz glimepirydu.

W grupie WIL/GLI odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA_{1c} <7% był znacznie wyższy w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących PL/GLI i wyniósł 21,2% vs 12,0%.

W grupie WIL/MET/GLI odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję poziomu HbA_{1c} <7% był znacznie wyższy w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących PL/MET/GLI i wyniósł 28,32% vs 5,6%. Redukcja HbA_{1c} do poziomu poniżej 7% w badaniu *Russell-Jones 2009* została zaobserwowana u 45,8% pacjentów leczonych glargine oraz u 15,5% pacjentów przyjmujących placebo.

W niniejszej analizie uwzględniono możliwość zróżnicowania poziomu wyjściowego HbA_{1c} oraz jego redukcji w okresie jednego roku terapii, wynikającego ze zmienności między poszczególnymi pacjentami biorącymi udział w badaniu. W tym celu skonstruowany został rozkład HbA_{1c} spełniający następujące założenia:

podsumowanie WIL/MET vs GLI/MET

- jednostajny rozkład wartości wyjściowej HbA_{1c} oraz jednakowa wartość redukcji HbA_{1c} w obrębie następujących grup: wyjściowe HbA_{1c} 6,5%-7%, wyjściowe HbA_{1c} 7%-8%, wyjściowe HbA_{1c} 8%-8,5%;
- średnia wartość wyjściowa HbA_{1c} jest równa wartości uzyskanej w badaniu *CLAF237A2308* [23] dla łącznej grupy pacjentów leczonych w obu schematach (średnia ważona liczbą pacjentów w obu grupach – 7,3%, zobacz Tabela 90);
- wyjściowy odsetek pacjentów z HbA_{1c} > 8%, HbA_{1c} 7-8% oraz HbA_{1c} ≤ 7%, przyjęto na poziomie, odpowiednio 11,4%, 43,7% oraz 44,9% (wyznaczone na podstawie *Ferrannini 2009* [22] oraz *EASD 2008* [67] dla łącznej populacji włączonej do badania: 318 pacjentów z wyjściowym HbA_{1c}>8% [22], 1 537 pacjentów z wyjściowym HbA_{1c} ≥ 7% [67], całkowita liczba pacjentów 2 789 [22]);
- średnia wartość redukcji HbA_{1c} po 52 tygodniach leczenia jest równa wartości uzyskanej w badaniu *Ferrannini 2009* [22] dla łącznej grupy pacjentów leczonych w obu schematach (0,484%; średnia ważona: (1 118×0,44+1 072×0,53)/(1 118+1 072), zobacz Tabela 90);

przyjęcie średniej wynikało z wykazanego w analizie klinicznej braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w ocenianym punkcie końcowym [9];

- średnia wartość redukcji HbA1c w grupie pacjentów z wyjściowym HbA1c powyżej 8% w horyzoncie 52 tygodni jest równa wartości uzyskanej w badaniu *Ferrannini 2009* [22] dla łącznej grupy pacjentów leczonych w obu schematach (0,936%; średnia ważona $(149 \times 0,92 + 169 \times 0,95) / (149 + 169)$, zobacz Tabela 90); przyjęcie średniej wynikało z wykazanego w analizie klinicznej braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w ocenianym punkcie końcowym [9];
- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (pacjenci z wyjściowym HbA1c >7%, u których końcowa wartość HbA1c zmalała do poziomu poniżej 7%) w horyzoncie 52 tygodni jest równy odsetkowi z badania *EASD 2008* [67] (54,8%; średnia: $(427 + 415) / (789 + 748)$); przyjęcie średniej wynikało z wykazanego w analizie klinicznej braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w ocenianym punkcie końcowym [9];
- redukcja HbA1c po 104 tygodniach terapii zostaje zmniejszona o 79,5% w stosunku do redukcji HbA1c po 52 tygodniach leczenia w każdej z trzech rozważanych grup (na podstawie wyników badania *Ferrannini 2009* [22] oraz *LAF237A2308* [23]), stąd średnia wartość redukcji HbA1c po 104 tygodniach leczenia jest równa wartości średniej uzyskanej w badaniu *LAF237A2308* [23] dla łącznej grupy pacjentów leczonych w obu schematach (0,099%); wartość 79,5% wyznaczone jako $(1 - 0,099\% / 0,484\%)$; gdzie 0,099% jest średnią ważoną średniej zmiany HbA1c w 104 tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej: $(1\ 050 \times 0,06 + 1\ 008 \times 0,014) / (1\ 050 + 1\ 008)$ [23], natomiast 0,484% jest tą średnią w 52 tygodniu – zobacz czwarty podpunkt w niniejszym akapicie; przyjęcie średniej wynikało z wykazanego w analizie klinicznej braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w ocenianym punkcie końcowym [9];

podsumowanie WIL/GLI vs PL/GLI

- jednostajny rozkład wartości wyjściowej HbA1c oraz jednakowa wartość redukcji HbA1c w obrębie następujących grup: wyjściowe HbA1c 7,5%-8%, 8%-9%, 9%-11%;
- średnia wartość wyjściowa HbA1c jest równa wartości wyjściowej w badaniu *Garber 2008* [82] dla łącznej grupy pacjentów leczonych w obu schematach (8,5%, zobacz Tabela 90);
- wyjściowy odsetek pacjentów z wyjściowym HbA1c 7,5%-8%, 8%-9% oraz 9%-11% przyjęto na poziomie, odpowiednio 35,9%, 36,2% oraz 27,9% [82];
- średnia wartość redukcji HbA1c po 24 tygodniach leczenia jest równa wartości uzyskanej w badaniu [82] poszczególnych interwencji (zobacz Tabela 90);
- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (pacjenci z wyjściowym HbA1c >7%, u których końcowa wartość HbA1c zmalała do poziomu poniżej 7%) w horyzoncie 24 tygodni jest równy odsetkom z badania [82] (WIL/GLI vs PL/GLI: 21,2% vs 12%; zobacz Tabela 92);

- przyjęto, w związku z brakiem danych dla dłuższego horyzontu, wyniki z 24 tygodnia utrzymają się w dalszym horyzoncie;

podsumowanie WIL/MET/GLI vs GLARG/MET/GLI

- jednostajny rozkład wartości wyjściowej HbA_{1c} oraz jednakowa wartość redukcji HbA_{1c} w obrębie następujących grup: wyjściowe HbA_{1c} 7%-10% (przedział ten stanowi jedno z kryteriów włączenia do badań klinicznych [83] i [85]);
- średnia wartość wyjściowa HbA_{1c} jest równa średniej wartości z badań [83] i [85] dla grup WIL/MT/GLI i GLARG/MET/GLI: 8,4% ($152 \times 8,75 + 232 \times 8,2$)/(152+232), zobacz Tabela 90;
- średnia wartość redukcji HbA_{1c} po 24 tygodniach leczenia jest równa wartości uzyskanej w badaniu [83] i [85] dla grup WIL/MT/GLI i GLARG/MET/GLI: 1,06% (średnia ważona: $(152 \times 1,01 + 232 \times 1,09)$ /(152+232), zobacz Tabela 90); przyjęcie średniej wynikało z wykazanego w analizie klinicznej braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w ocenianym punkcie końcowym [9];
- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (pacjenci z wyjściowym HbA_{1c} >7%, u których końcowa wartość HbA_{1c} zmalała do poziomu poniżej 7%) w horyzoncie 24 tygodni jest równy dla każdej z grup 38,09% (średnia ważona odsetek z badań [83] i [85]: $(152 \times 28,3\% + 232 \times 45,8\%)$ /(152+232), zobacz Tabela 92); przyjęcie średniej wynikało z wykazanego w analizie klinicznej braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w ocenianym punkcie końcowym [9];
- przyjęto, w związku z brakiem danych dla dłuższego horyzontu, wyniki z 24 tygodnia utrzymają się w dalszym horyzoncie.

Insulinoterapia

W niniejszej analizie dane dotyczące redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej u chorych z cukrzycą typu 2, leczonych insuliną w monoterapii lub w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi zaczerpnięto z metaanalizy uwzględnionej w przeglądzie systematycznym *The Cochrane Collaboration* [66], w której wzięto pod uwagę wyniki trzech badań klinicznych: *Chow 1995*, *Yki – Jrvinen 1992* oraz *Yki – Jrvinen 1999*. Do randomizowanego badania *Chow 1995* włączono dorosłych (>20 r.ż.) pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących wcześniej sulfonilomocznik w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą w maksymalnych dawkach. Porównywano między innymi grupę pacjentów stosujących insulinę w monoterapii bądź w kombinacji z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (sulfonilomocznik samodzielnie lub w kombinacji z metforminą). Jednym z rozważanych przez autorów badania *Chow 1995* parametrów był uwzględniony w niniejszej analizie poziom HbA_{1c} osiągnięty po 8 miesiącach trwania badania. Dane na jego temat zestawia Tabela 93. W randomizowanym badaniu *Yki – Jrvinen 1992* interwencjom poddani zostali chorzy na cukrzycę typu 2 (czas trwania: >3 lat) w wieku 40-70 lat, uzyskujący poziom FPG (ang. *fasting plasma glucose* – stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej na czczo) powyżej 8 mmol/l pomimo stosowania maksymalnych dawek sulfonilomocznika +/- metforminy. W powyższym badaniu porównywano między innymi stosowane dotychczas doustne leki przeciwcukrzycowe (sulfonilomocznik +/- metformina) w skojarzeniu

z insuliną izofanową ludzką (NPH) podawaną przed pierwszym posiłkiem oraz mieszaninę insuliny krótkodziałającej oraz insuliny izofanowej ludzkiej o pośrednim czasie działania w proporcjach 30/70. Oprócz zmian masy ciała pacjentów, ich samopoczucia oraz epizodów hipoglikemii odnotowano osiągnięty na końcu badania (3 miesiące) poziom hemoglobiny glikowanej. Informacje dotyczące HbA_{1c} zestawia Tabela 93. Trzecim badaniem, z którego zaczerpnięto dane na temat zmiany poziomu HbA_{1c} była publikacja *Yki – Jrvinen 1999*. Do rocznego badania zostali włączeni chorzy na cukrzycę typu 2 (czas trwania: >3 lat) w wieku 40-70 lat, stosujący doustne leki przeciwcukrzycowe (pochodne sulfonilomocznika) w maksymalnych dawkach. Porównywano między innymi następujące grupy z interwencją: grupę otrzymującą metforminę (2*dziennie) w skojarzeniu z insuliną NPH (1*dziennie) oraz placebo pochodnej sulfonilomocznika, a także grupa otrzymująca insulinę NPH (2*dziennie) w monoterapii. Wykorzystane w niniejszej analizie średnie zmiany poziomu HbA_{1c} zaczerpnięte z badań *Chow 1995*, *Yki – Jrvinen 1992* oraz *Yki – Jrvinen 1999* zestawia Tabela 93.

Tabela 93.
Redukcja poziomu HbA_{1c} – insulina w monoterapii vs insulina + OAD (*Chow 1995*, *Yki-Jrvinen 1992*, *Yki-Jrvinen 1999*)

Badanie	Insulina w monoterapii		Insulina + OAD		Średnia ważona różnica (95% CI)
	Liczba pacjentów [n]	Średnia zmiana HbA _{1c} [%] (SD)	Liczba pacjentów [n]	Średnia zmiana HbA _{1c} [%] (SD)	
<i>Chow 1995</i>	26	-2,16 (1,74)	27	-1,40 (1,22)	-0,76 (-1,57; 0,05)
<i>Yki – Jrvinen 1992</i>	29	-1,80 (1,60)	28	-1,90 (1,10)	0,10 (-0,61; 0,81)
<i>Yki – Jrvinen 1999</i>	24	-2,00 (1,50)	19	-2,50 (1,70)	0,50 (-0,47; 1,47)
Suma (95% CI)	79	1,95	74	1,87	-0,08 (-0,78; 0,62)

Uwzględnioną w niniejszej analizie redukcję poziomu HbA_{1c} u pacjentów leczonych insuliną w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi obliczono jako średnią ze zmian HbA_{1c} zaczerpniętych z badań *Chow 1995*, *Yki – Jrvinen 1992*, *Yki – Jrvinen 1999* ważoną odsetkami pacjentów w każdej z interwencji i wyniosła ona 1,87%. Redukcję poziomu HbA_{1c} u pacjentów leczonych insuliną w monoterapii wyznaczono natomiast poprzez pomniejszenie średniej zmiany HbA_{1c} w grupie insulina + OAD o średnią różnicę między grupami 1,95% (= -1,87-0,08).

W analizie poczyniono założenie, iż pacjenci przechodzący modyfikację leczenia z terapii skojarzonej insuliny w schemacie 4 wstrzyknięć i metforminy na monoterapię insuliną nie otrzymują dodatkowego efektu w postaci redukcji HbA_{1c}. Powyższe założenie wydaje się być zasadne z uwagi na fakt, iż do terapii nie zostaje włączony żaden nowy schemat leczenia (kontynuowane jest leczenie insuliną w schemacie 4 wstrzyknięć). Przyjęto natomiast, że każda inna modyfikacja terapii związana jest z redukcją poziomu HbA_{1c}. Przy przejściu do stanów modelu „Insulina*1 + OAD, brak historii powikłań”, „Insulina*1 + OAD, historia powikłań”, „Insulina*4 + OAD, brak historii powikłań” oraz „Insulina*4 + OAD, historia powikłań” uwzględniona została redukcja HbA_{1c} na poziomie 1,87%, natomiast przejściom do stanów modelu „Insulina w monoterapii, brak historii powikłań” oraz „Insulina w monoterapii, historia powikłań” przyporządkowano redukcję HbA_{1c} wysokości 1,95%.

4.2.2.4.2 Poziom cholesterolu TC oraz HDL-C

Poziom cholesterolu całkowitego (TC) stanowi wskaźnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Zgodnie z zaleceniami, pożądana wartość tego parametru wynosi <4,5 mmol/l [11]. Wzrost poziomu cholesterolu TC powyżej podanej wartości granicznej powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Poziom cholesterolu związanego z lipoproteinami o wysokiej gęstości (HDL-C), podobnie jak poziom TC, stanowi wskaźnik ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Im jest on wyższy, tym ryzyko powyższe zmniejsza się [11]. Z tego tytułu uznano, iż zmiany wartości HDL-C stanowią dobry wyznacznik skuteczności ocenianych w niniejszej analizie interwencji.

Poniżej zestawiono uwzględnione w niniejszej analizie dane dotyczące zmiany poziomu cholesterolu TC oraz cholesterolu HDL-C w zależności od zastosowanych schematów leczenia u chorych z cukrzycą typu 2.

Doustne leki przeciwcukrzycowe

Dane dotyczące zmian poziomu cholesterolu całkowitego TC oraz cholesterolu HDL-C, osiągniętych przez chorych na cukrzycę typu 2, leczonych skojarzeniem wildagliptyny i metforminy oraz stosujących terapię skojarzoną glimepirydu i metforminy odnaleziono jedynie w badaniu CLAF237A2308 (częściowe wyniki badania Ferrannini 2009 [22], przedstawione na konferencji EASD (wrzesień 2008 r.) [67] (horyzont 52 tygodni) oraz wyniki badania Matthews 2010 [23] dla horyzontu dwuletniego). Dla pozostałych porównań nie odnaleziono szczegółowych danych dotyczących tego punktu końcowego.

Tabela 94.
Ocena skuteczności OAD mierzona zmianą w poziomie cholesterolu TC oraz HDL-C

Badanie	Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	Średnia wartość na początku badania [mmol/l]	Średnia zmiana [%]
Ferrannini 2009 [22, 67]	TC	WIL/MET	52 tyg.	5,1	-2,6
		GLI/MET		5,1	-0,3
	HDL-C	WIL/MET		1,25	2,7
		GLI/MET		1,25	2,1
Matthews 2010 [23]	TC	WIL/MET	104 tyg.	5,12	-1,74
		GLI/MET		5,08	0,67
	HDL-C	WIL/MET		1,25	2,55
		GLI/MET		1,26	2,45

W horyzoncie 52 tygodni leczenia poziom cholesterolu całkowitego po zastosowaniu wildagliptyny skojarzonej z metforminą istotnie zmalał (redukcja o 2,6%) w porównaniu z interwencją konkurencyjną (spadek o 0,3%). Wynik ten jest znamieny statystycznie ($p \leq 0,001$). Przy leczeniu w schemacie wildagliptyna + metformina poziom HDL-C po 52 tygodniach wzrósł średnio o 2,7%. W przypadku terapii konkurencyjnej (glimepiryd + metformina) odnotowany wzrost był nieco niższy i osiągnął średnio 2,1%. Wyniki odnotowane w horyzoncie 104 tygodni terapii również wykazują znamienne statystycznie różnice w zmianie poziomu cholesterolu

całkowitego (redukcja o 1,74% w grupie wildagliptyny vs wzrost o 0,67% w grupie glimepirydu, $p < 0,001$). W obu grupach z interwencją odnotowano zbliżony wzrost poziomu cholesterolu HDL-C (2,55% w grupie wildagliptyny vs 2,45% w grupie glimepirydu).

W oparciu o powyższe dane dla każdej z rozważanych grup z interwencją wyznaczony został stosunek cholesterolu całkowitego (TC) do cholesterolu związanego z lipoproteinami o wysokiej gęstości (HDL-C), uwzględniony w równaniach ryzyka dla powikłań cukrzycowych oraz zgonu z powodów związanych z cukrzycą (patrz rozdział 4.2.2.5.1). Obliczona średnia wartość początkowa ilorazu TC:HDL-C wyniosła 4,08 dla obu rozważanych schematów terapeutycznych (iloraz 5,1 i 1,25, zobacz Tabela 94). Średnia wartość redukcji powyższego ilorazu po roku terapii wyniosła odpowiednio -0,21 dla ramienia wildagliptyna+metformina (obliczone jako $5,1/1,25 - (5,1 \times (100\% - 2,6\%))/(1,25 \times (100\% + 2,7\%))$, zobacz Tabela 94) oraz -0,10 dla ramienia glimepiryd+metformina (obliczone jako $5,1/1,25 - (5,1 \times (100\% - 0,3\%))/(1,25 \times (100\% + 2,1\%))$, zobacz Tabela 94). Dla okresu dwóch lat średnia wartość redukcji TC:HDL-C wyniosła odpowiednio -0,17 w grupie wildagliptyny (obliczone jako $5,1/1,25 - (5,1 \times (100\% - 1,74\%))/(1,25 \times (100\% + 2,55\%))$, zobacz Tabela 94) oraz -0,07 w grupie glimepirydu (obliczone jako $5,1/1,25 - (5,1 \times (100\% + 0,67\%))/(1,25 \times (100\% + 2,45\%))$, zobacz Tabela 94). Z uwagi na brak znamienych statystycznie różnic w wartościach końcowych cholesterolu HDL-C oraz braku możliwości stwierdzenia, czy różnica w wartości końcowej ilorazu TC:HDL-C jest znamienna statystycznie, w niniejszej analizie poczyniono konserwatywne założenie, iż wartości redukcji ilorazu TC:HDL-C są równe w obu grupach z interwencją i wynoszą -0,15 po pierwszym roku leczenia (obliczone jako średnia ważona: $(1396 \times 0,21 + 1393 \times 0,10)/(1396 + 1393)$) oraz -0,12 po drugim roku leczenia (obliczone jako średnia ważona: $(1396 \times 0,17 + 1393 \times 0,07)/(1396 + 1393)$). Należy zdawać sobie sprawę z faktu, iż jest to założenie konserwatywne (nie przynoszące korzyści ocenianej interwencji). Powyższe obliczenia mogą być ponadto obciążone pewnym błędem wynikającym z założenia, iż średnia wartość ilorazu TC:HDL-C równa jest ilorazowi średnich wartości TC oraz HDL-C.

Tabela 95.
Wartości redukcji poziomu TC:HDL-C w horyzoncie 52 oraz 104 tygodni terapii

Parametr	TC:HDL-C
Wartość wyjściowa	4,08
Redukcja po okresie 52 tygodni	-0,15
Redukcja po okresie 104 tygodni	-0,12

Przyjęto, że redukcja poziomu TC:HDL-C w okresie pierwszych 52 tygodni oraz jego późniejszy wzrost w drugim roku leczenia następuje w sposób liniowy. Z powodu braku wystarczających informacji dotyczących zmiany cholesterolu TC oraz cholesterolu HDL-C w horyzoncie dłuższym niż dwa lata, w niniejszej analizie poczynione zostało założenie, iż wartość ta w kolejnych cyklach modelu, począwszy od cyklu piątego (drugi rok leczenia) pozostanie na niezmienionym poziomie, aż do momentu modyfikacji terapii (włączenie leczenia insuliną), kiedy to wartość TC:HDL-C powraca do wartości wyjściowej (z początku badania). Podobne założenie przyjęto w analizie ekonomicznej *Tilden 2007* [17].

Z uwagi na brak szczegółowych danych dotyczących poziomu cholesterolu dla pozostałych porównań (WIL/GLI vs PL/GLI, WIL/MET/GLI vs GLARG/MET/GLI) przyjęto założenia braku wpływu tych porównań na poziom cholesterolu TC:HDL-C.

Insulina

Z powodu braku wystarczających danych przyjęto, że insulinoterapia nie wpływa na zmianę poziomu zarówno cholesterolu całkowitego (TC), jak i cholesterolu związanego z lipoproteinami o wysokiej gęstości (HDL-C).

4.2.2.4.3 Masa ciała

Jednym z zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [11] jest zmniejszenie masy ciała u chorych z nadwagą lub otyłością. Masa ciała stanowi zatem istotny parametr, którego zmianę uznano za dobry wyznacznik skuteczności analizowanych terapii.

Doustne leki przeciwcukrzycowe

W poniższej tabeli zebrano dane związane z wpływem doustnych leków przeciwcukrzycowych dotyczące zmian masy ciała leczonych pacjentów dla porównywanych interwencji. Otrzymane wyniki są znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji dla porównania WIL/MET vs GLI/MET.

Tabela 96.
Ocena skuteczności OAD mierzona zmianą masy ciała pacjentów

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	Średnia wartość BMI [#] [kg/m ²]	Średnia wartość wyjściowa masy ciała, kg	Średnia zmiana masy ciała [^] , kg	Różnica średnich zmian* (95% CI), p
Ferrannini 2009 [22]	WIL/MET	52 tyg.	31,8	89,01	-0,23	-1,79 (-2,11; -1,47)
	GLI/MET			88,62	1,56	
Matthews 2010 [23]	WIL/MET	104 tyg.	31,8	89,42	-0,26	-1,45 (-1,76; -1,14)
	GLI/MET			88,76	1,19	
Garber 2008 [82]	WIL/GLI	24 tyg.	31,6	91,5	-0,1	0,3 (-0,53; 1,13)
	PL/GLI			89,4	-0,4	
NCT 01233622 [83, 84]	WIL/MET/GLI	■	29,4	■	■	■
	PL/MET/GLI			■	■	
Russell-Jones 2009 [85]	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	29,4	85,00	1,6	2,02 (0,95; 3,09)
	PL/MET/GLI			85,70	-0,42	

[^] względem wartości wyjściowej; * obliczono na podstawie dostępnych danych; [#] wartość wyjściowa ważona liczebnością populacji w badaniu

W oparciu o powyższe dane oraz dane dotyczące wyjściowej wartości BMI dla pacjentów z obu analizowanych grup wyznaczona została średnia bezwzględna zmiana w wartościach BMI w powyższych grupach. Zgodnie z definicją współczynnika BMI (liniowa zależność BMI i masy ciała) względna zmiana masy ciała przekłada się na taką samą względną zmianę wartości BMI. Na tej podstawie obliczono wartość zmiany BMI w stosunku do stanu.

Tabela 97.
Zmiana wartości BMI dla porównywanych interwencji

Parametr	BMI [kg/m ²]					
	WIL/MET	GLI/MET	WIL/GLI	PL/GLI	WIL/MET/GLI	GLARG/MET/GLI
Wartość wyjściowa	31,8		31,6		29,4	
Zmiana po okresie 24-26 tygodni	-	-	-0,035	-0,141	0,241	0,553
Różnica zmian po okresie 24-26 tygodni	-		0,11		-0,31	
Zmiana po okresie 52 tygodni	-0,082	0,559	-	-	-	-
Różnica zmian po okresie 52 tygodni	-0,64		-		-	
Zmiana po okresie 104 tygodni	-0,092	0,426	-	-	-	-
Różnica zmian po okresie 104 tygodni	-0,52		-		-	

Z powodu braku wystarczających informacji dotyczących wpływu rozważanych schematów leczenia na masę ciała w horyzoncie dłuższym niż dwa lata dla porównania WIL/MET vs GLI/MET oraz pół roku dla porównań WIL/GLI vs PL/GLI oraz WIL/MET/GLI vs GLARG/MET/GLI, w niniejszej analizie przyjęto, że wartość ta, począwszy od piątego/drugiego cyklu terapii (trzeci rok leczenia/drugie półrocze leczenia) dla porównania WIL/MET vs GLI/MET oraz WIL/GLI vs PL/GLI i WIL/MET/GLI vs GLARG/MET/GLI, pozostanie na niezmienionym poziomie, co jest równoważne założeniu utrzymania się różnicy w wartościach BMI między rozważanymi interwencjami w dalszej części analizy. Podobne założenie stosowane było w innych analizach ekonomicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 2 [57, 58, 59, 60]. Z uwagi na fakt, iż założenie to może być obarczone pewnym błędem zostało ono zweryfikowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości, w której przyjęto konserwatywnie, że masa ciała (i tym samym wartość BMI) przy zmianie schematu leczenia na insulinoterapię wraca do wartości wyjściowej (takiej, jak w momencie rozpoczęcia badania).

Insulina

W przeprowadzanej analizie przyjęto konserwatywnie, iż insulinoterapia nie wpływa na zmianę masy ciała. Poczynione założenie zgodne jest z założeniami modelu *UKPDS Outcomes Model* [14] (patrz rozdział 4.2.2.5.1).

4.2.2.4.4 Epizody hipoglikemii

W ocenie skuteczności leczenia chorych na cukrzycę typu 2 uwzględniono występowanie epizodów hipoglikemii (ogółem) oraz epizodów ciężkiej hipoglikemii. Poniżej przedstawiono dane uwzględnione w niniejszej analizie oraz źródła, z których zostały zaczerpnięte.

Doustne leki przeciwcukrzycowe

Częstość epizodów hipoglikemii (ogółem oraz epizodów o ciężkim przebiegu), pojawiających się u leczonych poszczególnymi schematami zestawiono poniżej.

Tabela 98.

Ocena skuteczności OAD mierzona obecnością epizodów hipoglikemii

Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Pacjenci z co najmniej jednym epizodem hipoglikemii		Liczba epizodów hipoglikemii	Liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii*
				n	%		
Ferrannini 2009 [22]	WIL/MET	52 tyg.	1 389	23	1,7	39	0
	GLI/MET		1 383	224	16,2	554	10
Matthews 2010 [23]	WIL/MET	104 tyg.	1 553	35	2,3	59	0
	GLI/MET		1 546	281	18,2	838	15
Garber 2008 [82]	WIL/GLI	26 tyg.	170	2	1,2	bd	bd
	PL/GLI		176	1	0,6	bd	1*
NCT 01233622 [83, 84]	WIL/MET/GLI	■	■	■	■	■	■
	PL/MET/GLI		■	■	■	■	■
Russell-Jones 2009 [85]	GLARG/MET/GLI	26 tyg.	232	67	28,9	bd	0
	PL/MET/GLI		114	19	16,7	bd	0

* zdefiniowana jako epizod wymagający jakiegokolwiek pomocy innej osoby;

bd – brak danych;

autorzy badania zaobserwowali jedno zdarzenie ciężkiej hipoglikemii sklasyfikowane jako poważne działanie niepożądane.

W oparciu o powyższe dane wyznaczona została średnia liczba epizodów hipoglikemii objawowej w roku przypadająca na jednego pacjenta, u którego wystąpił przynajmniej jeden taki epizod.

Tabela 99.

Liczba epizodów hipoglikemii przypadająca na jedną osobę, u której wystąpił co najmniej jeden epizod hipoglikemii

Parametr	WIL/MET	GLI/MET
Liczba epizodów hipoglikemii/osoba* - 52 tygodnie	1,70	2,47
Liczba epizodów hipoglikemii/osoba* - 104 tygodnie	1,69	2,98

* osoba, u której wystąpił przynajmniej jeden epizod hipoglikemii.

W celu wyznaczenia wartości zmniejszenia użyteczności z powodu hipoglikemii objawowej poczyniono upraszczające założenie, że wśród pacjentów otrzymujących leczenie z udziałem produktu leczniczego Galvus® 70% pacjentów doświadcza dwóch, a pozostałe 30% jednego epizodu hipoglikemii objawowej w pierwszym roku leczenia. W przypadku komparatora założono, że u 53% pacjentów wystąpią 2 epizody hipoglikemii objawowej w pierwszym roku leczenia, natomiast u pozostałych 47% liczba epizodów hipoglikemii objawowej wyniesie 3. W drugim roku leczenia odsetki te wyniosły 69% (dwa epizody) oraz 31% (jeden epizod) w grupie wildagliptyny, natomiast w grupie glimepirydu były one równe odpowiednio 98% (trzy epizody) oraz 2% (dwa epizody). Powyższe założenia dopasowano tak aby liczba epizodów hipoglikemii przypadająca na jednego pacjenta była równa wartościom, które przedstawia Tabela 99.

Dla ramienia GLI/MET, z powodu braku danych dotyczących liczby pacjentów doświadczających ciężkiej hipoglikemii, dla uproszczenia założono, że, podobnie jak w przypadku epizodów hipoglikemii objawowej, średnia liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii wyniesie 2,47 w pierwszym

oraz 2,98 w drugim roku leczenia. Wyznaczone na tej podstawie odsetki pacjentów z epizodami ciężkiej hipoglikemii wyniosły odpowiednio 0,29% oraz 0,33%.

W przypadku epizodów ciężkiej hipoglikemii na podstawie powyższych danych (Tabela 98) w niniejszej analizie założono, że takie epizody nie wystąpią u pacjentów leczonych z udziałem wildagliptyny (produkt leczniczy Galvus®) oraz insuliny glargine.

W analizie efektywności klinicznej [9] wykazano brak istotności statystycznej różnic w prawdopodobieństwie wystąpienia hipoglikemii (mierząc liczbą pacjentów, u których wystąpiły epizody hipoglikemii) dla porównań WIL/GLI vs PL/GLI oraz WIL/MET/GLI vs GLARG/MET/GLI. W związku z powyższym w analizie efektywności klinicznej przyjęto brak różnic w prawdopodobieństwach dla porównywanych technologii lekowych. Dla porównania WIL/GLI vs PL/GLI przyjęto, że liczba ciężkich zaostrzeń w każdej z grup wynosi $1/(176+170)$ (jest to średnia z dwóch grup, zobacz Tabela 98), natomiast liczba wszystkich zaostrzeń w każdej z grup wynosi $((2+1)/(176+170))$ (jest to średnia z dwóch grup, zobacz Tabela 98). Dla porównania WIL/MET/GLI vs GLARG/MET/GLI przyjęto, że ciężkie zaostrzenia nie występują (jak ma to miejsce w grupie GLARG/MET/GLI, natomiast liczba wszystkich zaostrzeń wynosi $(67+8)/(232+157)$ (jest to średnia z dwóch grup, zobacz Tabela 98).

Insulina

Dane dotyczące częstości występowania epizodów hipoglikemii w przypadku insulinoterapii zaczerpnięto z badania *Currie 2006* [29], w którym zamieszczono informacje na temat odsetka pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy podczas leczenia insuliną doświadczyli epizodów objawowej bądź ciężkiej hipoglikemii oraz liczby epizodów każdego z powyższych typów hipoglikemii przypadającej na jednego leczonego pacjenta. Dane z badania *Currie 2006* [29] oraz wyznaczoną na ich podstawie średnią liczbę epizodów hipoglikemii u pacjenta, u którego przynajmniej jeden taki epizod wystąpił przedstawia poniższa tabela.

Tabela 100.
Odsetek pacjentów z ciężkimi i objawowymi epizodami hipoglikemii – insulinoterapia (Currie 2006)

	Hipoglikemia objawowa	Ciężka hipoglikemia
Odsetek pacjentów [%]	78	8,3
Liczba epizodów w roku/pacjent	24,3	1,86
Liczba epizodów/ pacjent u którego wystąpił przynajmniej 1 epizod	31 (=24,3/78%)	22 (=1,86/8,3%)

4.2.2.5. Ryzyka zdarzeń

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Analiza użyteczności kosztów
produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2.2.6. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY) [62]. Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0-zgon.

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z cukrzycą typu 2 przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: *Medline* (przez *Pubmed*), *The Cochrane Library*, *The Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *EmBase*. Poszukiwano publikacji oceniających użyteczność bądź zmianę użyteczności wywołaną wystąpieniem mikro- i makroangiopatycznych powikłań cukrzycowych, epizodów hipoglikemii, a także wzrostem/zmniejszeniem masy ciała (szczegóły kwerend oraz opis selekcji badań przedstawiono w rozdziale 8.2 Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia towarzyszących cukrzycy typu 2 – opis kwerend oraz opis selekcji badań, str. 141).

Dane dotyczące użyteczności u pacjentów z powikłaniami cukrzycy typu 2 zaczerpnięto z trzech publikacji: *Clarke 2002* [24], *Mathers 1999* [25] oraz *Smith 2004* [26]. W analizie uwzględniono

ponadto dane dotyczące wpływu insulinoterapii oraz wzrostu/zmniejszenia masy ciała (*CODE-2* [27]), a także lęku przed hipoglikemią (*Currie 2006* [29]) na użyteczność chorych z cukrzycą typu 2.

Dane odnoszące się do użyteczności u pacjentów z makroangiopatycznymi powikłaniami cukrzycy typu 2 (choroba niedokrwienna serca - IHD, zawał serca - MI, niewydolność serca zastoinowa - CHF, udar) zostały zaczerpnięte z odnalezionej w drodze wyszukiwania systematycznego publikacji *Clarke 2002* [24], w której do oceny jakości życia pacjentów wykorzystano dane z badania *UKPDS* (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) (patrz rozdział 4.2.2.5.1). Autorzy badania *Clarke 2002* [24] badali wpływ wystąpienia powikłań cukrzycy typu 2 na użyteczność pacjentów zarówno w aspekcie krótko- jak i długoterminowych ich następstw. Jakość życia pacjentów oceniana była przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Opinię na temat powikłań cukrzycy typu 2 udzieliło 3667 chorych (mediana czasu udziału w badaniu: 10,3 lat). Dane z powyższego opracowania wykorzystane zostały ponadto w modelu *UKPDS Outcomes Model* [14], z którego w niniejszej analizie zaczerpnięto równania ryzyka powikłań makroangiopatycznych.

Poniżej przedstawiono wartości *disutility*, które należy interpretować jako zmniejszenie użyteczności otrzymane w badaniu [24] dla powikłań makroangiopatycznych.

Tabela 106.
Redukcja użyteczności u pacjentów z makroangiopatycznymi powikłaniami cukrzycy typu 2 (*Clarke 2002*)

Badanie	Powikłanie cukrzycy typu 2	Zmniejszenie użyteczności (95% CI)	Uwagi
<i>Clarke 2002</i>	IHD	-0,090 (-0,126; -0,054)	kwestionariusz EQ-5D, metoda <i>time trade-off</i>
	MI	-0,055 (-0,067; -0,042)	
	CHF*	-0,108 (-0,169; -0,048)	
	udar	-0,164 (-0,222; -0,105)	

* w badaniu: *heart failure*

Z uwagi na fakt, iż w badaniu *Clarke 2002* [24] otrzymane wartości zmniejszenia użyteczności dla powikłań mikroangiopatycznych nie uwzględniają wszystkich stanów, które rozważano w niniejszej analizie, w przypadku wartości zmniejszenia użyteczności u pacjentów z powikłaniami mikroangiopatycznymi cukrzycy typu 2, dane zaczerpnięto z innych publikacji. Dane dotyczące użyteczności u pacjentów z retinopatią oraz neuropatią cukrzycową zaczerpnięto z publikacji *Mathers 1999* [25], zaś wartości użyteczności pacjentów z nefropatią cukrzycową przyjęto na podstawie danych z publikacji *Smith 2004* [26].

Celem badania *Mathers 1999* [25] była ocena śmiertelności, czasu trwania i rozpowszechnienia ponad 175 jednostek chorobowych i kategorii urazów, a także uzyskanie wartości zmniejszenia użyteczności związanych ze wspomnianymi schorzeniami z perspektywy społeczeństwa Australii. Zaczerpnięte z badania *Mathers 1999* [25] wartości zmniejszenia użyteczności dotyczą czterech stadiów retinopatii cukrzycowej: retinopatii nieproliferacyjnej (BDR, przyjęto wartość zmniejszenia użyteczności taką, jak dla łagodnej postaci zaćmy w badaniu), makulopatii oraz retinopatii proliferacyjnej (ME/PDR; przyjęto wartość zmniejszenia użyteczności taką, jak dla umiarkowanej postaci retinopatii/zaćmy w badaniu) oraz ślepoty (przyjęto wartość zmniejszenia użyteczności taką, jak

dla ciężkiej postaci retinopatii/zaćmy w badaniu). Publikacja *Mathers 1999* [25] była również źródłem wartości zmniejszenia użyteczności dotyczących dwóch stadiów neuropatii cukrzycowej: neuropatii symptomatycznej (w badaniu: neuropatia) oraz amputacji (LEA). W niniejszej analizie wartość zmniejszenia użyteczności dotyczącą amputacji wyznaczono jako średnią z zamieszczonych w badaniu *Mathers 1999* [25] wartości zmniejszenia użyteczności związanych z amputacją palców (0,064) oraz amputacją w obrębie stopy lub nogi (0,300) ważoną częstością ich występowania (około 42% - amputacja palców, pozostałe 58% - bardziej rozległe amputacje [64, 65]). Autorzy badania *Mathers 1999* [25] do oceny wspomnianych wartości zmniejszenia użyteczności zastosowali wagi dwojakiego rodzaju: *Dutch weight* oraz *GBD weight* (*Global Burden of Disease Study weight*). Pierwsza z nich stosowana jest w przypadku schorzeń o ściśle określonym zakresie i różnicuje konkretne stadia danej jednostki chorobowej. Druga natomiast dotyczy schorzeń o szerokim zakresie i mniej specyficznym charakterze. Wyjątek stanowią urazy, których krótko- i długoterminowe następstwa *GBD weight* odzwierciedla w bardziej wyczerpujący sposób.

W poniższej tabeli zestawiono zaczerpnięte z badania *Mathers 1999* [25] wartości zmniejszenia użyteczności przy wystąpieniu poszczególnych powikłań mikroangiopatycznych cukrzycy typu 2.

Tabela 107.
Redukcja użyteczności u pacjentów z powikłaniami w zakresie retinopatii i neuropatii (Mathers 1999)

Badanie	Powikłanie cukrzycy typu 2	Zmniejszenie użyteczności	Uwagi
<i>Mathers 1999</i>	BDR	-0,020	<i>Dutch weight</i> <i>Dutch weight</i>
	ME/PDR	-0,170	
	Ślepotą	-0,430	
	Neuropatia symptomatyczna	-0,190	
	Amputacja (LEA)	-0,206*	<i>GBD weight</i>

* średnia ważona (42% - zmniejszenie użyteczności z powodu amputacji palca, 58% - zmniejszenie użyteczności z powodu amputacji bardziej rozległej)

Zaczerpnięte z publikacji *Smith 2004* [26] wartości użyteczności dotyczą następujących stadiów nefropatii cukrzycowej: mikroalbuminuria (MA), makroproteinuria (GPR, w publikacji: zaawansowana nefropatia, przewlekła niewydolność nerek) oraz końcowe stadium choroby nerek wymagające dializoterapii (ESRD, w publikacji: ESRD, dializy). Autorzy publikacji [26] w celu uzyskania powyższych wartości dokonali przeglądu literatury medycznej.

Poniższa tabela przedstawia zastosowane w niniejszej analizie wartości zmniejszenia użyteczności związane z nefropatią cukrzycową. Uzyskane wartości obliczone zostały jako różnice między maksymalną możliwą wartością użyteczności (wartość 1 oznaczająca „najlepszy możliwy stan zdrowia”), a uzyskanymi w badaniu *Smith 2004* [26] wartościami użyteczności dla poszczególnych stadiów nefropatii cukrzycowej.

Tabela 108.
Redukcja użyteczności u pacjentów z powikłaniami w zakresie nefropatii (Smith 2004)

Badanie	Powikłanie cukrzycy typu 2	Zmniejszenie użyteczności
<i>Smith 2004</i>	MA	-0,01
	GPR	-0,10

Badanie	Powikłanie cukrzycy typu 2	Zmniejszenie użyteczności
	ESRD	-0,47

Dane dotyczące zmniejszenia/zwiększenia wartości użyteczności z powodu wzrostu/ zmniejszenia masy ciała, a także wartość redukcji użyteczności spowodowanej stosowaniem insulinoterapii zaczerpnięto z publikacji *Bagust & Beale 2005* [27], w której badano użyteczności związane z poszczególnymi stanami zdrowia pacjentów z cukrzycą typu 2, przy użyciu danych z badania *CODE-2*. Przy użyciu kwestionariusza EQ-5D przebadano 4641 pacjentów z 5 krajów europejskich, a następnie dokonano modelowania uzyskanych wyników przy użyciu prostej wieloczynnikowej analizy regresji w celu otrzymania wartości użyteczności mierzonych w skali VAS bądź metodą *time trade-off* (TTO). Otrzymana w publikacji [27] wartość *disutility* (mierzona punktacją TTO) spowodowana zwiększeniem o każdą jednostkę BMI powyżej 25 kg/m² wyniosła 0,0061, natomiast wartość redukcji użyteczności spowodowanej stosowaniem insulinoterapii była równa 0,049. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że uzyskane w drodze modelowania wartości użyteczności przedstawione w punktacji TTO przyjmują wartości z przedziału [-0,594;1], (brane są również pod uwagę stany gorsze niż śmierć). W celu otrzymania wartości *disutility*, odpowiadające standardowemu przedziałowi [0;1], otrzymane w publikacji *Bagust & Beale 2005* [27] wartości redukcji użyteczności zostały podzielone przez wartość 1,594 (metoda zastosowana również w badaniu [27]).

Tabela 109.
Redukcja użyteczności związane z masą ciała (*Bagust & Beale 2005*)

Badanie	Parametr	Zmniejszenie użyteczności - skala [-0,594;1]	Zmniejszenie użyteczności - skala [0;1]	Uwagi
<i>Bagust & Beale 2005</i>	BMI [kg/m ²]	-0,0061*	-0,0038*	Kwestionariusz EQ-5D, modelowanie wartości użyteczności w punktacji TTO
	insulinoterapia	-0,049	-0,0307	

* za każdą jednostkę BMI >25 kg/m²

Uzyskana w badaniu [27] wartość *disutility* związanej ze wzrostem masy ciała jest niższa niż wartości uzyskane w innych odnalezionych opracowaniach [28, 29, 30] oraz jest najniższą z wartości przedstawionych w publikacjach włączonych do przeglądu *Dennett 2008* [31], w którym oceniano wpływ masy ciała między innymi na użyteczności pacjentów z cukrzycą typu 2. Przyjęcie wartości przedstawionej w badaniu *Bagust & Beale 2005* [27] w odniesieniu do wyników niniejszej analizy jest zatem założeniem konserwatywnym (nie przynoszącym korzyści ocenianej interwencji). Wpływ przyjęcia alternatywnych wartości użyteczności przebadany został w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

W niniejszej analizie uwzględniono również zmniejszenie użyteczności stanu zdrowia wynikające z występowania lęku przed hipoglikemią, które oszacowano w badaniu *Currie 2006* [29], za pomocą kwestionariuszy *EQ-5D* i *HFS (Hypoglycaemia Fear Survey)*. Wynik HFS wyraża się liczbą punktów w zakresie od 0 do 52, gdzie 0 punktów oznacza najmniejszy lęk. Każdy epizod ciężkiej hipoglikemii związany był ze zmianą wielkości 5,881 jednostki wyniku w skali HFS, a wystąpienie co najmniej jednego objawowego epizodu niedocukrzenia (w okresie ostatnich trzech miesięcy) skutkowało zmianą punktacji HFS o 1,773 jednostki. Zgodnie z opracowanym przez autorów badania modelem regresji liniowej wzrost wyniku w skali HFS o jedną jednostkę odpowiada obniżeniu

jakości życia wyrażonej wskaźnikiem EQ-5D o 0,008 punktu. Zatem wystąpienie epizodu ciężkiego niedocukrzenia odpowiada obniżeniu wskaźnika EQ-5D o 0,047 jednostek, a każdemu zdarzeniu w postaci wystąpienia epizodów hipoglikemii objawowej w okresie 3 miesięcy można przypisać bezwzględne zmniejszenie użyteczności wielkości 0,0142. Przytoczone wartości użyteczności należy interpretować w następujący sposób: każdy epizod ciężkiego niedocukrzenia, występujący w okresie ostatnich 3 miesięcy, poprzez nasilenie lęku przed hipoglikemią, powoduje zmniejszenie użyteczności wielkości porównywalnej do 4,7% potencjalnej, pełnej użyteczności stanu zdrowia. Analogicznie każdy przypadek wystąpienia epizodów (jednego lub kilku) hipoglikemii w okresie 3 miesięcy nasili lęk przed niedocukrzeniem w stopniu powodującym obniżenie użyteczności stanu zdrowia o 1,42% pełnej użyteczności [29]. Wyniki badania Currie 2006 [29] przedstawiono poniżej w formie tabelarycznej.

Tabela 110.
Redukcja użyteczności związana z lękiem przed hipoglikemią (Currie 2006)

Stan zdrowotny	Średnia zmiana użyteczności względem stanu aktualnego	SD
Epizod ciężkiej hipoglikemii (zmiana w jednostkach HFS)	5,881	1,553
Jeden lub więcej epizodów hipoglikemii (zmiana w jednostkach HFS)	1,773	0,230
Zmiana użyteczności (EQ-5D) przy wzroście HFS o jednostkę	-0,008	-
Zmniejszenie użyteczności (EQ-5D) - ciężka hipoglikemia	-0,047	0,012
Zmniejszenie użyteczności (EQ-5D) - hipoglikemia objawowa	-0,0142	0,002

W niniejszej analizie w oparciu o wyznaczoną średnią liczbę epizodów hipoglikemii przypadającą na pacjenta, u którego przynajmniej jeden taki epizod wystąpił (patrz rozdział 4.2.2.4.4) przyjęto, że w przypadku leczenia w schemacie wildagliptyna+metformina pacjenci odczuwają lęk przed hipoglikemią średnio przez 1 (30% pacjentów w pierwszym oraz 31% pacjentów w drugim roku leczenia) bądź 2 (70% pacjentów w pierwszym oraz 69% pacjentów w drugim roku leczenia) okresy 3-miesięczne w roku. Dla ramienia glimepiryd+metformina liczba takich okresów wyniosła 2 (53% pacjentów w pierwszym oraz 2% pacjentów w drugim roku leczenia) bądź 3 (47% pacjentów w pierwszym oraz 98% pacjentów w drugim roku leczenia). W przypadku stosowania insulinoterapii, biorąc pod uwagę dużą liczbę epizodów hipoglikemii w ciągu roku założono, że lęk przed hipoglikemią odczuwany jest przez cały rok.

4.3. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 111.
Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Parametr modelu (koszty)	Wartość w analizie podstawowej NFZ/pacjent [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/pacjent [PLN]	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności
Parametry kosztowe			
Roczne koszty - podstawowej opieki zdrowotnej	██████	Nie dotyczy	Koszt roczny według taryfikatorów NFZ, zobacz rozdział 4.2.2.3.6 (str. 42). /Jest to koszt stały jako koszt określony urzędowo, w związku z czym, nie rozważano jego zmienności.
Roczne koszty opieki specjalistycznej: OAD	██████████	-50%, +50%	Koszty wyznaczone na podstawie Zaleceń [11] oraz taryfikatorów NFZ, zobacz rozdział 4.2.2.3.7, str. 43 /przyjęto szerszy zakres zmienności niż wynikałoby z taryfikatorów NFZ - zobacz rozdział 4.2.2.3.7, str. 43 - w celu przetestowania stabilności wyników
Roczne koszty opieki specjalistycznej: insulinoterapia w schemacie insulina*1+OAD	██████████	-50%, +50%	
Roczne koszty opieki specjalistycznej: insulinoterapia w schemacie insulina*4+OAD	██████████	-50%, +50%	
Roczne koszty - choroba niedokrwienna serca (CHD)	Tabela złożona, zobacz Tabela 26, str. 48	-50%, +100%	Koszty wyznaczone w oparciu o ankiety, zalecenia kliniczne, taryfikatory NFZ oraz Obwieszczenia MZ, zobacz rozdział 4.2.2.3.8, str. 45 /w związku z dużą liczbą kosztów składających się na całkowity koszt leczenia pacjenta z danym powikłaniem, przyjęto dla uproszczenia konserwatywnie szeroki zakres w celu oceny stabilności wyników
Roczne koszty - zawał serca (MI)	Tabela złożona, zobacz Tabela 30, str. 50	-50%, +100%	
Roczne koszty - niewydolność serca zastoinowa (CHF)	Tabela złożona, zobacz Tabela 34, str. 52	-50%, +100%	
Roczne koszty - udar	Tabela złożona, zobacz Tabela 39, str. 54	-50%, +100%	
Roczne koszty - retinopatia nieproliferacyjna	Tabela złożona, zobacz Tabela 45, str. 57	-50%, +100%	
Roczne koszty - retinopatia proliferacyjna i makulopatia	Tabela złożona, zobacz Tabela 49, str. 59	-50%, +100%	
Roczne koszty - ślepotą	Tabela złożona, zobacz Tabela 51, str. 60	-50%, +100%	
Roczne koszty - neuropatia symptomatyczna	Tabela złożona, zobacz Tabela 55, str. 62	-50%, +100%	
Roczne koszty - zespół stopy cukrzycowej	Tabela złożona, zobacz Tabela 63, str. 66	-50%, +100%	
Roczne koszty - amputacja	Tabela złożona, zobacz Tabela 70, str. 70	-50%, +100%	

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

Parametr modelu (koszty)	Wartość w analizie podstawowej NFZ/pacjent [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/pacjent [PLN]	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności
Roczne koszty - mikroalbuminuria/makroproteinuria	Tabela złożona, zobacz Tabela 74, str. 71	-50%, +100%	
Roczne koszty - schyłkowa niewydolność nerek (bez konieczności przeprowadzania dializ)	Tabela złożona, zobacz Tabela 77, str. 73	-50%, +100%	
Roczne koszty - schyłkowa niewydolność nerek (z koniecznością przeprowadzania dializ)	Tabela złożona, zobacz Tabela 83, str. 76	-50%, +100%	
Hipoglikemia/epizod	■	■	Koszty przyjęte w analizie podstawowej nie są kosztami medycznymi, zobacz rozdział 4.2.2.3.8, str. 45 / oraz Obwieszczenia MZ na podstawie opinii eksperta klinicznego
Koszt roczny glukometru	■	Nie rozważano	Koszty wyznaczone w oparciu o zalecenia kliniczne, taryfikatory NFZ oraz Obwieszczenia MZ, zobacz rozdział 4.2.2.3.9, str. 76 / Jest to koszt stały jako koszt określony urzędowo, w związku z czym, nie rozważano jego zmienności
Koszt roczny lancetów do nakłuwaczy i testów paskowych: OAD	Tabela złożona, zobacz Tabela 86, str. 78	Nie rozważano	
Koszt roczny lancetów do nakłuwaczy i testów paskowych: insulina*1+OAD	Tabela złożona, zobacz Tabela 87, str. 78	Nie rozważano	
Koszt roczny lancetów do nakłuwaczy i testów paskowych: insulina*4+OAD	Tabela złożona, zobacz Tabela 88, str. 79	Nie rozważano	
Roczny koszt igieł do piór insulinowych	Tabela złożona, zobacz Tabela 89, str. 79	Nie rozważano	
Koszty metforminy	■	Nie rozważano	Koszty wyznaczone w analizie wpływu na budżet [10]: obliczone na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [87] oraz w oparciu o dane NFZ odnośnie liczb zrefundowanych opakowań [86] w okresie styczeń-marzec 2013 r. / Jest to koszt stały jako koszt określony urzędowo, w związku z czym, nie rozważano jego zmienności
Koszt glimepirydu	■	Nie rozważano	
Koszt insulinoaterapii	Tabela złożona, zobacz Tabela 16, str. 42	Nie rozważano	Koszty wyznaczone w analizie wpływu na budżet [10]: obliczenia oparto na aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia [87], na podstawie danych NFZ odnośnie liczb zrefundowanych opakowań [86] oraz na podstawie opinii eksperta / Jest to koszt stały jako koszt określony urzędowo, w związku z czym, nie rozważano jego zmienności
Koszt insuliny glargine	Tabela złożona, zobacz Tabela 17, str. 42	Nie rozważano	Koszty wyznaczone w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia [87] /koszty stałe w związku z czym w analizie wrażliwości zakres zmienności nie ma zastosowania

Parametr modelu (koszty)	Wartość w analizie podstawowej NFZ/pacjent [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/pacjent [PLN]	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności
			/ Jest to koszt stały jako koszt określony urzędowo, w związku z czym, nie rozważano jego zmienności
Parametry dotyczące skuteczności			
Redukcja poziomu HbA1c: OAD	Tabele złożone, zobacz Tabela 90-Tabela 92, str. 81-82	Nie rozważano	Na podstawie wyników badań klinicznych, zobacz rozdział 4.2.2.4.1, str. 80 /zmienność uwzględniono w ramach przeprowadzonych symulacji Monte Carlo
Redukcja poziomu HbA1c: insulinoterapia	Tabela złożona zobacz Tabela 93, str. 86	Nie rozważano	
Poziom cholesterolu TC oraz HDL-C: OAD	Zobacz Tabela 95, str. 88	Nie rozważano	Na podstawie wyników badań klinicznych, zobacz rozdział 4.2.2.4.2, str. 87; dla insulinoterapii przyjęto założenie w związku z brakiem odpowiednich danych /brak danych
Poziom cholesterolu TC oraz HDL-C: insulinoterapia	Założenie: insulinoterapia nie wpływa na zmianę poziomu zarówno cholesterolu całkowitego (TC), jak i cholesterolu związanego z lipoproteinami o wysokiej gęstości (HDL-C)	Nie rozważano	
Masa ciała: OAD	Tabela złożona zobacz Tabela 97, str. 90	Nie rozważano	Na podstawie wyników badań klinicznych, zobacz rozdział 4.2.2.4.3, str. 89 /zmienność uwzględniono w ramach przeprowadzonych symulacji Monte Carlo
Masa ciała: insulinoterapia	Insulinoterapia nie wpływa na masę ciała	Nie rozważano	Zgodnie z założeniami modelu UKPDS Outcomes Model [14] / Zgodnie z założeniami modelu UKPDS Outcomes Model [14]
Epizody hipoglikemii: OAD	Tabela złożona zobacz Tabela 99, str. 91	Nie rozważano	Na podstawie wyników badań klinicznych, zobacz rozdział 4.2.2.4.4, str. 90 /wpływ hipoglikemii na wyniki badano w ramach zmian kosztów
Epizody hipoglikemii: insulinoterapia	Tabela złożona zobacz Tabela 100, str. 92	Nie rozważano	
Prawdopodobieństwa powikłań	Złożone formuły matematyczne zobacz rozdział 4.2.2.5, str. 92	-15%, +15% (w stosunku do wartości z analizy podstawowej)	Na podstawie modelu UKPDS Outcomes Model [14] /w związku ze złożonością formuł przyjęto uproszczone założenie
Użyteczności stanów zdrowia			
Użyteczności	Tabele złożone (użyteczności zależne od wielu czynników, np. BMI, rodzaju powikłania, wystąpienia hipoglikemii) zobacz rozdział 4.2.2.6, str. 101	Tabela 112, str. 110	Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych /alternatywne wartości z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

Parametr modelu (koszty)	Wartość w analizie podstawowej NFZ/pacjent [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/pacjent [PLN]	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności
Pozostałe parametry			
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 5%, efekty 5% Koszty 5%, efekty 0% Koszty 0%, efekty 0%	Na podstawie Wytycznych [3] i Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych [2] /na podstawie Wytycznych [3]
Horyzont czasowy w modelu	Dożywotni	do 80 roku życia	Założenie własne pozwalające przeprowadzić obliczenia w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej, tj. w horyzoncie pozwalającym oszacować wszystkie potencjalne skutki stosowania technologii porównywanych [2] /założenie własne przyjęte w celu zbadania wpływu długości horyzontu na wnioski płynące z analizy podstawowej

W ramach analizy wrażliwości rozważono alternatywne wartości redukcji użyteczności, przyjęte w oparciu o dane z dwóch innych badań dotyczących użyteczności dla powikłań cukrzycowych, których wyniki przedstawiono w raporcie HTA *Black 2007* [56] – *Bagust&Beale 2004* [27] oraz *Coffey 2002* [30]. Wykorzystane wartości zostały przedstawione poniższej tabeli (wartości disutility z publikacji *Bagust&Beale 2004* [27] przekształcone zostały na wartości z przedziału [0;1] – patrz rozdział 4.2.2.6).

Tabela 112.
Redukcje użyteczności uwzględnione w analizie wrażliwości (*Bagust&Beale 2004, Coffey 2002*)

Powikłanie cukrzycy typu 2	Zmniejszenie użyteczności – wartość podstawowa	Zmniejszenie użyteczności – <i>Bagust&Beale 2004</i>	Zmniejszenie użyteczności – <i>Coffey 2002</i>
IHD	-0,090	-0,0173*	-0,052**
MI	-0,055	-0,0173*	-0,052**
CHF	-0,108	-0,0173*	-0,052**
udar	-0,164	-0,0721	-0,072**
BDR	-0,020	-	-
PDR	-0,170	-	-0,043
ME	-0,170	-	-0,043
ślepotą	-0,430	-0,0353	-0,170
neuropatia symptomatyczna	-0,190	-0,0522	-0,065
amputacja	-0,206	-0,170	-0,105
MA	-0,01	-	-
GPR	-0,10	-0,0299	-0,011
ESRD	-0,47	-0,1091	-0,078
masa ciała	-0,0038^	-0,0038^	-0,021^^
insulinoterapia	-0,0307	-0,0307	-0,034

* wartości użyteczności dla CHD

** wartości użyteczności dla CHF

^ za każdą jednostkę BMI >25 kg/m²

^^ za każdą jednostkę BMI

4.4. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: porównanie WIL/MET vs GLI/MET

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.5. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: porównanie WIL/GLI vs PL/GLI

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.6. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: porównanie WIL/MET/GLI vs GLARG/MET/GLI

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania wildagliptyny w analizowanych wskazaniach klinicznych. Przeszukano bazy publikacji medycznych (Medline przez PubMed, Embase, The Cochrane Library z uwzględnieniem *Cochrane Reviews*, *Technology Assessments*, *Economic Evaluation*) oraz Embase. Opisy kwerend oraz selekcji badań przedstawiono w rozdziale 8.1 Wyszukiwanie analiz ekonomicznych – opis kwerend oraz opis selekcji badań, str. 139.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 publikacji prezentujących wyniki analiz oceniających opłacalność stosowania wildagliptyny. Opisy odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w rozdziale 8.3. Charakterystyki analiz ekonomicznych, str. 147.

Sześć odnalezionych publikacji miało formę abstraktu konferencyjnego [45, 46, 47, 50, 52, 53] dwie publikacje były – przeprowadzonymi przez szkocką agencję oceny technologii medycznych – ocenami raportów złożonych przez podmioty ubiegające się o refundację [48, 51], jedna publikacja była pełną analizą ekonomiczną [49].

Trzy analizy ekonomiczne dotyczyły zastosowania wildagliptyny w monoterapii (WIL vs SITA [48, 52], WIL vs ROSIG oraz WIL vs PIOG [51, 52]), i we wnioskach z każdej z tych analiz autorzy stwierdzali ekonomiczną korzyść ze stosowania wildagliptyny (w przypadku WIL vs SITA [48], WIL vs ROSIG oraz WIL vs PIOG [51], gdzie przeprowadzono analizy minimalizacji kosztów wildagliptyny generowała mniejsze koszty w porównaniu z komparatorami; w przypadku publikacji [52] wyznaczono koszt uzyskania sukcesu terapeutycznego dla każdej z rozważanych interwencji, autorzy podali informację, że zastosowanie wildagliptyny jest terapią dominującą). Publikacje miały formy abstraktów konferencyjnych [52] lub krótkich opisów metodyki i wyników [48, 51] w związku z czym nie było możliwe szersze przeanalizowanie tych analiz.

Sześć publikacji dotyczyło oceny opłacalności zastosowania wildagliptyny w terapii dwulekowej w połączeniu z metforminą [45, 46, 47, 49, 50, 53]. Cztery analizy porównywały WIL/MET vs SULF/MET [45, 46, 47, 50] w ramach analiz kosztów-użyteczności i w każdej z dokonanych ocen terapia dwulekowa wildagliptyną była kosztowo efektywna. Analiza *Fom 2007* [53] oceniała koszt uzyskania sukcesu terapeutycznego (nie podano definicji sukcesu terapeutycznego) przy zastosowaniu WILD, SITA, ROSIG, PIOG w skojarzeniu z MET (terapia dwulekowa), a we wnioskach autorów zamieszczono informację o tym, że zastosowanie wildagliptyny jest strategią dominującą. W trzech analizach [46, 49, 53] porównano WIL/MET z MET/PIOG, MET/ROSIG lub MET/SITA, terapia dwulekowa WIL/MET była generalnie w tych analizach opłacalna.

W czterech analizach ekonomicznych obliczenia przeprowadzono w modelach skonstruowanych na bazie wyników badania UKPDS [45, 46, 47, 49].

6. OGRANICZENIA ANALIZY

Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników.

Skuteczność terapii WIL/MET i GLI/MET opierała się na wynikach badania *Ferrannini 2009* [22] oraz jego kontynuacji w horyzoncie dwuletnim – badania *LAF237A2308* [23], w którym oceniane strategie leczenia porównywane były w sposób bezpośredni. Z jednej strony jest to zaletą analizy, ponieważ uzyskane w ten sposób wyniki są dużo bardziej wiarygodne niż rezultaty otrzymane w wyniku porównań pośrednich. Z drugiej jednak strony należy pamiętać, że wykorzystanie danych klinicznych tylko z jednego źródła (w odróżnieniu od danych zmetaanalizowanych), może niekiedy prowadzić do wniosków obarczonych błędem. Analogicznymi zaletami i wadami cechuje się badanie *Garber 2008* [82]. Przy porównaniu WIL/MET/GLI vs GLARG/MET/GLI wykorzystano dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzące z analizy pośredniej (poprzez wspólny komparator PL/MET/GLI). Brak wyników badań bezpośrednio porównujących WIL/MET/GLI i GLARG/MET/GLI wpływa w pewnym stopniu na wiarygodność wyników obliczeń przeprowadzonych dla tego porównania.

Z uwagi na fakt, iż przyjęty horyzont czasowy wykracza poza horyzont czasowy badań klinicznych, z których zaczerpnięto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa (maksymalnie był to okres 104 tygodni), konieczna była ekstrapolacja wyników badania poza horyzont 24-miesięczny. Ograniczeniem niniejszej analizy może być brak odpowiednich danych dla wieloletniego horyzontu czasowego, dotyczących skuteczności terapii oraz odsetków wycofań z leczenia ocenianych interwencji. Ponadto brak danych długoterminowych dotyczących zmiany poziomu TC:HDL-C oraz masy ciała pacjentów leczonych w każdym z rozważanych schematów terapeutycznych pociągnął za sobą konieczność poczynienia pewnych obarczonych niepewnością założeń, stąd możliwe jest przeszacowanie bądź niedoszacowanie efektu łącznego dla porównywanych opcji leczenia.

[Redacted content]

Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak możliwości wykorzystania jednego źródła danych dotyczących użyteczności, spowodowany brakiem wystarczających informacji dotyczących wszystkich branych pod uwagę stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z cukrzycą w odnalezionych publikacjach. Przyjęte w analizie dane dotyczące użyteczności dla powikłań cukrzycowych pochodzą z wiarygodnych źródeł i zostały wykorzystane w innych analizach ekonomicznych dotyczących cukrzycy typu 2 [17, 19, 56, 57, 58, 59, 60]. W przypadku danych dotyczących redukcji użyteczności związanej z przyrostem masy ciała oraz stosowaniem insulinoterapii przyjmowano założenia konserwatywne (nie przynoszące korzyści ocenianej interwencji). Należy jednak zdawać sobie sprawę z faktu, że wykorzystywanie danych z różnych źródeł może niekiedy prowadzić do wniosków obarczonych błędem.

Innym ograniczeniem analizy jest brak uwzględnienia wpływu *adherence* na końcowe koszty i efekty. Należy się spodziewać, że niższe prawdopodobieństwo wystąpienia uciążliwych działań niepożądanych może przekładać się na zwiększenie *adherence*, a co za tym idzie na zwiększenie efektu końcowego oraz mniejszy odsetek wycofań z leczenia, jednakże nie odnaleziono wiarygodnych źródeł dotyczących powyższych zależności. Dlatego też, podobnie jak w innych analizach ekonomicznych oceniających efektywność leczenia cukrzycy typu 2 [15, 16, 18, 19, 20], parametr *adherence* nie został uwzględniony w analizie podstawowej. Założenie powyższe można potraktować jako założenie konserwatywne, nie przynoszące korzyści ocenianej interwencji.

W analizie nie uwzględniono ponadto wpływu wystąpienia działań niepożądanych na końcowe koszty i efekty. Zostało to podyktowane podobnym profilem bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Jedyny wyjątek stanowi uwzględniona w niniejszej analizie częstość epizodów hipoglikemii, która jest główną przyczyną znacznie większego odsetka chorych z działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowanym lekiem w grupie glimepirydu. Wśród poważnych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia największą część stanowiły zaburzenia nie związane ze stosowaną interwencją.

W ramach przeprowadzonego przeglądu użyteczności stanów zdrowia towarzyszących cukrzycy typu 2 odnaleziono znaczącą liczbę zarówno badań pierwotnych jak i wtórnych. Użyteczności zawarte w publikacjach opisujących te badania cechują się pewnym zakresem zmienności. Zakres zmienności użyteczności testowany w ramach analizy wrażliwości generalnie potwierdził wnioski płynące z analiz podstawowych o opłacalności stosowania wildagliptyny.

7. DYSKUSJA I WNIOSKI

W niniejszej analizie oceniono opłacalność leczenia cukrzycy typu 2 z zastosowaniem wildagliptyny (Galvus®) - nowego leku z grupy silnych inhibitorów peptydazy dipeptydylowej (DPP-4), podawanej w skojarzeniu z metforminą, glimepirydem albo jednocześnie z metforminą i glimepirydem. Obecnie żaden z preparatów z grupy inhibitorów peptydazy dipeptydylowej (DPP-4), dostępnych na polskim rynku leków (wildagliptyna, sitagliptyna, linagliptyna) nie podlega refundacji z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Przyjęty w niniejszej analizie, jako miara efektywności, parametr QALY został wyznaczony na podstawie modelowania przeprowadzonego w programie *TreeAge Pro 2012*. Podobnie jak w innych analizach ekonomicznych [15, 16, 17, 19, 20] dotyczących opłacalności leczenia cukrzycy typu 2 zastosowano model Markowa. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, co jest niewątpliwą zaletą analizy. Jedynie w takim horyzoncie możliwe jest bowiem odzwierciedlenie wszystkich konsekwencji zdrowotnych, jakie dla leczonego pacjenta ma zastosowanie danego schematu leczenia (dożywotni horyzont jest w pełni zgodny z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [2]).

Niezaprzeczalnym atutem skonstruowanego modelu (podkreślanym również przez autorów modelu *JADE* [19, 20]) jest rozważenie kompletnej ścieżki terapeutycznej chorego z cukrzycą typu 2, uwzględniającej interwencje stosowane w okresie następującym po leczeniu skojarzonym doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (insulina podawana w skojarzeniu z lekami doustnymi, intensywna insulinoterapia). Przyjęcie strategii terapeutycznej, w której możliwe jest stosowanie wielu różnych schematów leczenia pozwala oszacować wpływ poszczególnych terapii na progresję choroby, odpowiada rzeczywistej praktyce klinicznej, a tym samym pozwala oszacować końcowe koszty i efekty zdrowotne w sposób dużo bardziej wiarygodny niż w przypadku założenia, że oceniana

interwencja stosowana jest przez całe dalsze życie chorego [19, 20] (założenie przyjmowane m.in. w modelach CORE dla różnych krajów [57, 59, 60]).

Skuteczność analizowanych terapii została wyznaczona w oparciu o wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [9], z uwzględnieniem w pierwszej kolejności badań RCT (randomizowanych badań z grupą kontrolną), cechujących się najwyższą wiarygodnością. Dane dotyczące skuteczności pozostałych schematów terapeutycznych stosowanych w trakcie leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 w dożywotnim horyzoncie czasowym (insulina podawana w skojarzeniu z lekami doustnymi, insulina w monoterapii) przyjęto w oparciu o wyniki wiarygodnego przeglądu systematycznego [66] (redukcja poziomu HbA1c). W analizie wykorzystano aktualne polskie dane kosztowe. Nie uwzględniono kosztów pośrednich leczenia cukrzycy typu 2. Nie rozważono również kosztów leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych schematów leczenia. Zużycie zasobów w standardowej opiece nad pacjentem z cukrzycą typu 2 oraz w leczeniu powikłań cukrzycowych wyznaczono w oparciu o dane z polskiej literatury, opinię eksperta medycznego [REDACTED]

[REDACTED] Dane dotyczące wykorzystanych w analizie wartości użyteczności zaczerpnięto z badań odnalezionych w drodze wyszukiwania systematycznego. W przypadku braku wystarczających danych literaturowych dotyczących uwzględnionych w analizie parametrów (zmiana czynników ryzyka powikłań cukrzycowych w czasie) bądź istnienia wielu danych różniących się między sobą (wartości redukcji użyteczności związanych z masą ciała bądź stosowaniem insulinoterapii) starano się przyjmować założenia konserwatywne (nie przynoszące korzyści ocenianej interwencji).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Odnalezione – w trakcie przeprowadzonego przeglądu systematycznego – analizy zagraniczne, podobnie jak niniejsza analiza, prowadziły do wniosków o opłacalności stosowania wildagliptyny, przy czym w największej liczbie analiz przeprowadzono porównanie wildagliptyna + metformina vs metformina + glimepiryd. Trzy analizy oceniały opłacalność stosowania wildagliptyny w monoterapii (wildagliptyna w monoterapii nie była przedmiotem niniejszej analizy). Nie odnaleziono analizy oceniającej zastosowanie wildagliptyny w jakiegokolwiek terapii trójlekowej.

Wniosek końcowy: Wyniki niniejszej analizy koszty-użyteczność wskazują, że leczenie z udziałem wildagliptyny (produkt leczniczy Galvus®) w skojarzeniu z metforminą, glimepirydem albo z metforminą i glimepirydem jest strategią kosztowo-efektywną.

8. ZAŁĄCZNIKI

8.1. Wyszukiwanie analiz ekonomicznych – opis kwerend oraz opis selekcji badań

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania wildagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 zostało przeprowadzone w bazach publikacji medycznych (PubMed, Cochrane, Embase). Kwerendę oparto jedynie na hasłach związanych z interwencją (tj. wildagliptyną), co pozwoliło przeprowadzić czułe wyszukiwanie bez zawężeń (które potencjalnie mogłyby zmniejszyć liczbę odnalezionych publikacji) do określonych komparatorów lub wybranych wskazań klinicznych. Strategia wyszukiwania była wspólna dla analizy efektywności klinicznej [9] oraz dla niniejszej analizy ekonomicznej. Strategię wyszukiwania skonstruował zespół w składzie: JJ, ICO, WM (zobacz tabelę z listą osób zaangażowanych w prace w 2013 r. str. 6) (hasła kwerendy przedstawiono poniżej: Tabela 134, Tabela 135, Tabela 136). Selekcję badań przeprowadził zespół w składzie: JJ, ICO, WM, JM (diagram QUOROM przedstawia Wykres 1, str. 141; wyszukiwano analiz ekonomicznych porównujących wildagliptynę z jakimkolwiek komparatorem w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2). Listę odnalezionych analiz ekonomicznych wraz z ich opisem przedstawia Tabela 141, str. 147.

Tabela 134
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed – analizy ekonomiczne

Numer porządkowy	Hasła kwerendy	Liczba wyszukanych publikacji
1.	vildagliptin	418
2.	"vildagliptin" [Supplementary Concept]	255
3.	galvus	419
4.	A 10 BH 02	0
5.	A 10 BH 02 Schema: all	26
6.	NVP-LAF237	420
7.	(2S)-(((3-hydroxyadamantan-1-yl)amino)acetyl)pyrrolidine-2-carbonitrile	1
8.	1 [2 [(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] pyrrolidine 2 carbonitrile	1
9.	1 [[[3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] 2 pyrrolidinecarbonitrile	0
10.	1 [[[3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] 2 pyrrolidinecarbonitrile Schema: all	0
11.	2 cyano 1 [[[3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] pyrrolidine	0
12.	2 cyano 1 [[[3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] pyrrolidine Schema: all	0
13.	laf 237	15
14.	af237	24
15.	nvp laf 237	2
16.	nvp laf237	420
17.	jalra	1

Numer porządkowy	Hasła kwerendy	Liczba wyszukanych publikacji
18.	xiliarx	1
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	434

Data wyszukiwania: 04.02.2013 r.

Tabela 135
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – analizy ekonomiczne

Numer porządkowy	Hasła kwerendy	Liczba wyszukanych publikacji
1.	vildagliptin:ti,ab,kw	88
2.	galvus:ti,ab,kw	2
3.	"NVP-LAF237":ti,ab,kw	0
4.	"A 10 BH 02":ti,ab,kw	0
5.	"(2S)-(((3-hydroxyadamantan-1-yl)amino)acetyl)pyrrolidine-2-carbonitrile":ti,ab,kw	0
6.	"1 [2 [(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] pyrrolidine 2 carbonitrile":ti,ab,kw	0
7.	"1 [[(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] 2 pyrrolidinecarbonitrile":ti,ab,kw	0
8.	"2 cyano 1 [[(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] pyrrolidine":ti,ab,kw	0
9.	"laf 237":ti,ab,kw	0
10.	laf237:ti,ab,kw	4
11.	"nvp laf 237":ti,ab,kw	0
12.	"nvp laf237":ti,ab,kw	0
13.	jalra:ti,ab,kw	0
14.	xiliarx:ti,ab,kw	0
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	91

Data wyszukiwania: 04.02.2013 r.

Tabela 136
Strategia wyszukiwania w bazie Embase – analizy ekonomiczne

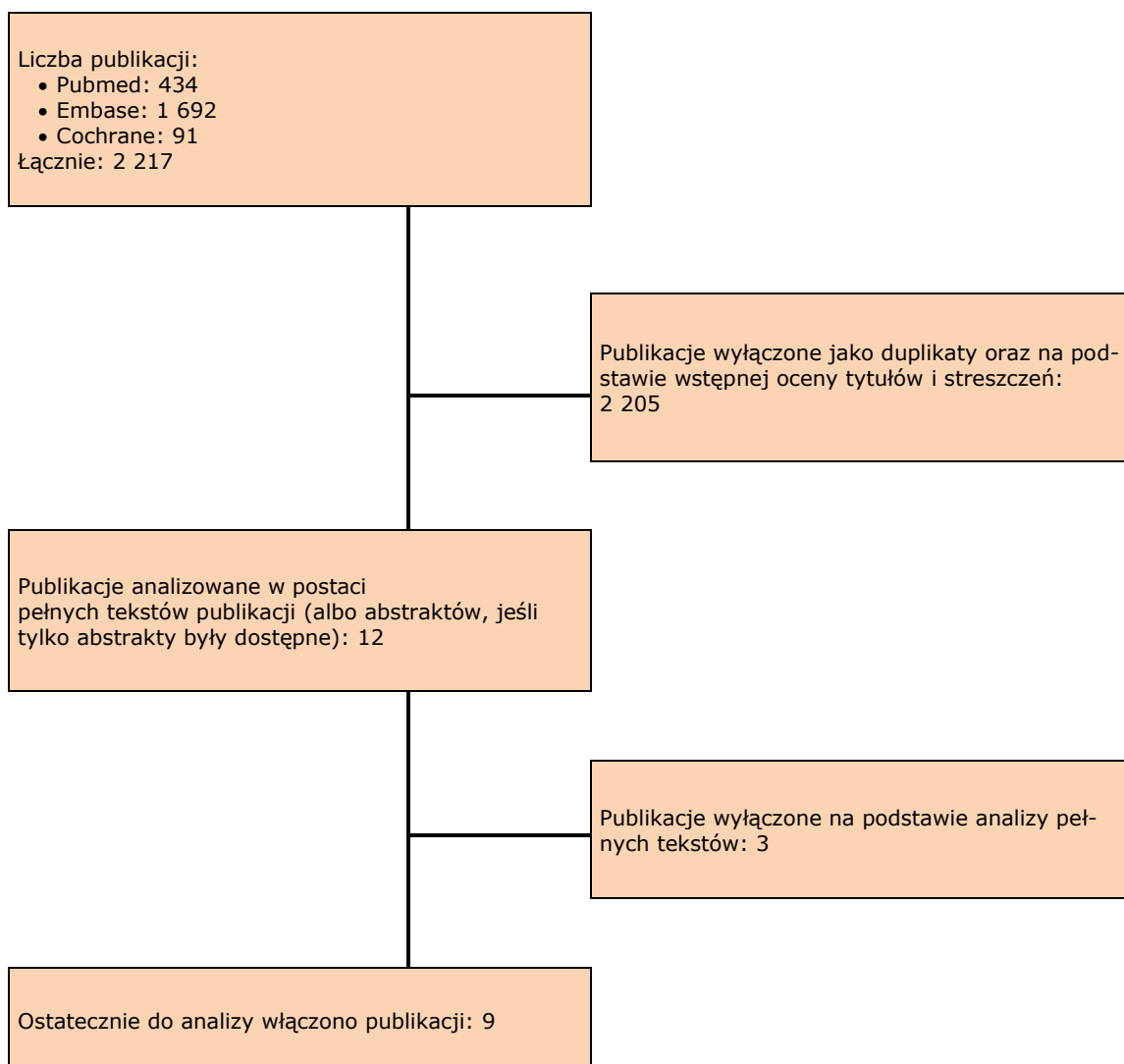
Numer porządkowy	Hasła kwerendy	Liczba wyszukanych publikacji
1.	vildagliptin	1 689
2.	'vildagliptin'/exp	1 632
3.	galvus	268
4.	'a 10 bh 02'	0
5.	'nvp-laf237'	9
6.	'(2s)-(((3-hydroxyadamantan-1-yl)amino)acetyl)pyrrolidine-2-carbonitrile'	0
7.	'1 [2 [(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] pyrrolidine 2 carbonitrile'	0
8.	'1 [[(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] 2 pyrrolidinecarbonitrile'	0
9.	'2 cyano 1 [[(3 hydroxy 1 adamantyl) amino] acetyl] pyrrolidine'	0
10.	'laf 237'	229
11.	'nvp laf 237'	19

Numer porządkowy	Hasła kwerendy	Liczba wyszukanych publikacji
12.	'nvp laf237'	9
13.	jalra	8
14.	xiliarx	5
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1 692

Data wyszukiwania: 04.02.2013 r.

Wykres 1.

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



8.2. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia towarzyszących cukrzycy typu 2 – opis kwerend oraz opis selekcji badań

Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia towarzyszących cukrzycy typu 2 przeprowadzone w bazach publikacji medycznych (PubMed, Cochrane, Embase,

CRD). Kwerendę oparto na hasłach związanych z obszarami znaczeniowymi „cukrzyca typu 2” oraz „użyteczności stanów zdrowia”. Celem wyszukiwania były publikacje przedstawiające dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia chorych na cukrzycę typu 2, przy czym użyteczności dotyczyły również stanów związanych z powikłaniami (zarówno mikro- jak i makroangiopatycznymi) oraz z epizodami hipoglikemii, a także wzrostem/zmniejszeniem masy ciała. Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia nie wyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się z przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia; uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne ujęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”). Przegląd użyteczności przeprowadził współautor niniejszej analizy ekonomicznej JM. Hasła kwerendy przedstawiono w tabelach: Tabela 137, Tabela 138, Tabela 139, Tabela 140. Diagram QUOROM przedstawia Wykres 2, str. 146. Wynikiem wyszukiwania było siedemnaście badań pierwotnych [24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 35, 36, 37, 38, 39] oraz pięć badań wtórnych (przeeglądów systematycznych badań pierwotnych) [40, 41, 42, 43, 44].

Tabela 137.
Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed – użyteczności

Numer porządkowy	Hasła kwerendy	Liczba wyszukanych publikacji
#31	Search (#29) AND #30	242
#30	Search ((utility[tiab] OR utilities[tiab] OR utility*[tiab] AND "quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]))	21 446
#29	Search (((((((((((((#15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #28	82 925
#28	Search "Adult Onset Diabetes Mellitus"	130
#27	Search "Adult-Onset Diabetes Mellitus"	130
#26	Search "Ketosis Resistant Diabetes Mellitus"	1
#25	Search "Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus"	1
#24	Search "Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus"	840
#23	Search "Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus"	840
#22	Search MODY	81 102
#21	Search NIDM	22
#20	Search NIDDM	80 915
#19	Search "DM type II"	37
#18	Search "DM type 2"	119
#17	Search "diabetes mellitus type II"	334
#16	Search "Diabetes Mellitus Type 2"	74 918
#15	Search "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	74 732

Data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2013 r.

Tabela 138.
Strategia wyszukiwania w bazie Embase – użyteczności

Numer porządkowy	Hasła kwerendy	Liczba wyszukanych publikacji
#1	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp AND [embase]/lim	99,989
#2	'diabetes mellitus type 2' AND [embase]/lim	2 250
#3	'diabetes mellitus type ii' AND [embase]/lim	471
#4	'dm type 2' AND [embase]/lim	182
#5	'dm type ii' AND [embase]/lim	59
#6	niddm AND [embase]/lim	6 633
#7	nidm AND [embase]/lim	19
#8	mody AND [embase]/lim	2 128
#9	'noninsulin-dependent diabetes mellitus' AND [embase]/lim	841
#10	'noninsulin dependent diabetes mellitus' AND [embase]/lim	841
#11	'ketosis-resistant diabetes mellitus' AND [embase]/lim	1
#12	'ketosis resistant diabetes mellitus' AND [embase]/lim	1
#13	'adult-onset diabetes mellitus' AND [embase]/lim	141
#14	'adult onset diabetes mellitus' AND [embase]/lim	141
#15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	102 930
#16	'utility' OR 'utilities' OR 'quality of well-being' OR 'qol' OR 'standard gamble' OR 'time trade-off' OR 'tto' OR 'time tradeoff' OR 'hui' OR 'hui1' OR 'hui2' OR 'hui3' OR 'euroqol' OR 'euro qol' OR 'eq5d' OR 'eq 5d' AND [embase]/lim	309 682
#17	#15 AND #16	1 646

Data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2013 r.

Tabela 139.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – użyteczności

Numer porządkowy	Hasła kwerendy	Liczba wyszukanych publikacji
#1	"Diabetes Mellitus Type 2"	7 565
#2	"diabetes mellitus type II"	66
#3	"DM type 2"	18
#4	"DM type II"	5
#5	NIDDM	1 064
#6	NIDM	1
#7	MODY	128
#8	"Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus"	75
#9	"Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus"	75
#10	"Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus"	0
#11	"Ketosis Resistant Diabetes Mellitus"	0
#12	"Adult-Onset Diabetes Mellitus"	4
#13	"Adult Onset Diabetes Mellitus"	4
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	7 993

Numer porządkowy	Hasła kwerendy	Liczba wyszukanych publikacji
#15	utility	8 811
#16	utilities	8 811
#17	"quality of well-being"	152
#18	QoL	3 601
#19	"standard gamble"	285
#20	"time trade-off"	425
#21	TTO	65
#22	"time tradeoff"	32
#23	hui	2 609
#24	hui1	0
#25	hui2	19
#26	hui3	49
#27	euroqol	872
#28	"euro qol"	32
#29	eq5d	76
#30	"eq 5d"	1 057
#31	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30	15 427
#32	#14 and #31	308

Data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2013 r.

Tabela 140.
Strategia wyszukiwania w bazie CRD – użyteczności

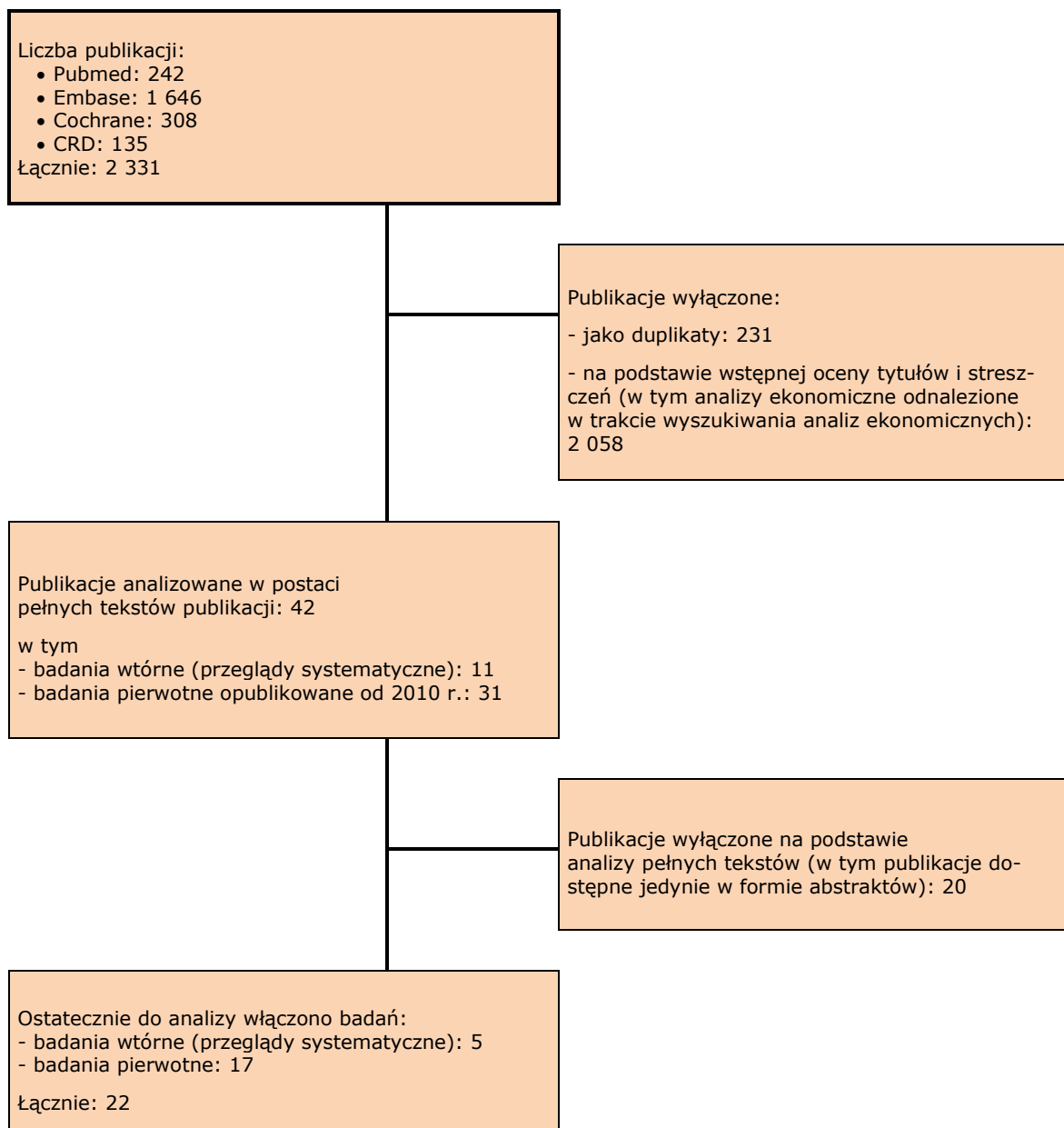
Numer porządkowy	Hasła kwerendy	Liczba wyszukanych publikacji
1	MeSH DESCRIPTOR Diabetes Mellitus, Type 2 EXPLODE ALL TREES	665
2	(Diabetes Mellitus Type 2)	744
3	(diabetes mellitus type II)	0
4	(DM type 2)	0
5	(DM type II)	0
6	(NIDDM)	32
7	(NIDM)	0
8	(MODY)	8
9	(Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus)	1
10	(Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus)	1
11	(Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus)	0
12	(Ketosis Resistant Diabetes Mellitus)	0
13	(Adult-Onset Diabetes Mellitus)	0
14	(Adult Onset Diabetes Mellitus)	0
15	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	757

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

Numer porządkowy	Hasła kwerendy	Liczba wyszukanych publikacji
16	(utility)	4 541
17	(utilities)	981
18	(quality of well-being)	66
19	(QoL)	309
20	(standard gamble)	197
21	(time trade-off)	348
22	(TTO)	16
23	(time tradeoff)	5
24	(hui)	97
25	(hui1)	0
26	(hui2)	11
27	(hui3)	16
28	(euroqol)	247
29	(euro qol)	12
30	(eq5d)	14
31	(eq 5d)	552
32	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	4 960
33	#15 AND #32	135

Data ostatniego wyszukiwania: 04.02.2013 r.

Wykres 2.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): użyteczności w chorobie cukrzycy typu 2 oraz użyteczności dotyczące powikłań występujących w cukrzycy typu 2



8.3. Charakterystyki analiz ekonomicznych oceniających opłacalność wildagliptyny

Tabela 141.
Analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania wildagliptyny w populacji chorych na cukrzycę typu 2

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe (kliniczne)	Wyniki i wnioski
Calado 2012 (abstrakt konferencyjny) [45]	MET+WILD vs MET+SULF	Chorzy na cukrzycę typu 2 z nieodpowiednią kontrolą glikemii przy monoterapii metforminą	CUA Model oparty na wynikach UKPDS; Horyzont dożywotni; Użyteczności: przegląd literatury	Portugalia /€ /Społeczna	Koszty leków i leczenia powikłań cukrzycy.	Poziom HbA1c, waga ciała, skurczowe ciśnienie krwi, cholesterol całkowity, HDL, liczba epizodów hipoglikemii	ICUR: €12,794/QALY. (=€1,453/ 0.11 QALY) Dołączenie WILD do MET jest kosztowo efektywne w porównaniu z politerapią MET+SULF
Chen 2012 (abstrakt konferencyjny) [46]	MET+WILD vs MET+GLI, MET+PIOG	Chorzy na cukrzycę typu 2	CUA Model oparty na wynikach UKPDS; Horyzont dożywotni; Użyteczności: przegląd literatury/badanie kwestionariuszowe	Chiny / US\$ /ubezpieczenie zdrowotne	Koszty: nie wymieniono bezpośrednio (w modelu uwzględniono leczenie zarówno cukrzycy jak i jej ewentualnych powikłań)	Nie podano informacji; Dane o efektywności klinicznej: publikacje	MET+WILD: US\$19,824 MET+GLI: US\$20,002 MET+PIOG: US\$21,291 MET+WILD vs MET+GLI: 0,13 QALY MET+WILD vs MET+PIOG: 0,07 QALY Terapia MET+WILD generuje mniejsze koszty niż MET+GLI, MET+PIOG
Hatzikou 2012 (abstrakt konferencyjny) [47]	MET+WILD vs MET+SULF	Chorzy na cukrzycę typu 2 z nieodpowiednią kontrolą glikemii przy monoterapii metforminą	CUA, CEA Model oparty na wynikach UKPDS (Clarke 2004); Horyzont dożywotni; Stopa dyskontowa 3,5% dla kosztów i efektów; Użyteczności: przegląd literatury	Grecja /€ /Narodowy System Zdrowia	Koszty: nie wymieniono bezpośrednio (w modelu uwzględniono leczenie zarówno cukrzycy jak i jej ewentualnych powikłań)	Nie podano informacji; równania ryzyk wystąpienia mikro- i makrowaskularnych powikłań na podstawie UKPDS	MET+WILD: 6,24 QALY, 8,01 LYG, €7,848 MET+SULF: 6,16 QALY, 7,93 LYG, €7,572 ICUR: €3.371/QALY ICER: €3.424 /LYG Dołączenie WILD do MET jest kosztowo efektywne w porównaniu z politerapią MET+SULF
SMC 2012 [48]	WILD vs SITA	Chorzy na cukrzycę typu 2, z przeciwwskazaniami do stosowania MAT	Ocena analizy ekonomicznej przedstawionej przez podmiot	Szkocja /£ /nie sprecyzowano	Koszty: WILD, SITA, badania diagnostyczne	Zmiana poziomu HbA1c po 24. tyg. stosowania	WILD: £2,182 SITA: £2,218 WILD generuje mniej kosz-

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe (kliniczne)	Wyniki i wnioski
		oraz SULF z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji	odpowiedzialny. CMA Horyzont 5 lat				ty niż SITA
Waugh 2010 [49]	MET+WILD vs MET+PIOGL	Chorzy na cukrzycę typu 2 z nieodpowiednią kontrolą glikemii przy monoterapii metforminą	CUA; Model oparty na wynikach UKPDS (Clarke 2004); Stopa dyskontowa 3,5% dla kosztów i efektów Horyzont: 40 lat	Wielka Brytania /£ /nie sprecyzowano	Koszty leków i leczenia powikłań cukrzycy	Poziom HbA1c, waga ciała, liczba epizodów hipoglikemii, występowanie nudności	Kobiety WILD: 9.078 QALY, £16 581 PIOGL: 9.061 QALY, £17 112 ICER: WILD dominuje nad PIOG Mężczyźni WILD: 8.262 QALY, £16,309 PIOGL: 8.269 QALY, £16,756 ICER: £66,799
Walczak 2009 (abstrakt konferencyjny) [50]	MET+WILD vs MET+SULF	Chorzy na cukrzycę typu 2 z nieodpowiednią kontrolą glikemii przy monoterapii metforminą	CEA, CUA Model Markowa; Oprogramowanie: TreeAge Pro 2008; Horyzont dożywotni	Polska /PLN /NFZ+pacjent	Koszty medyczne bezpośrednio: doustne leki przeciwcukrzycowe, insuliny, testy paskowe, lancety, wizyty lekarskie, powikłania cukrzycy	Efektywność kliniczna zaczerpnięta z badań RCT oraz przeglądów systematycznych	ICUR: 58 483 PLM/QALY ICER: 589 575 PLN/LYG Politerapia MET+WILD jest opłacalna kosztowo przy progu opłacalności 91 914 PLN/QALY
SMC 2008 [51]	WILD, ROSIG, PIOG	Chorzy na cukrzycę typu 2, z przeciwwskazaniami do stosowania politerapii MET+SULF	Ocena analizy ekonomicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny. CMA Horyzont: 1 rok	Szkocja /£ /nie sprecyzowano	Koszty leków	Nie sprecyzowano.	WILD może być korzystna w świetle wyników CMA (nie przytoczono wartości).
Celaya 2007 (abstrakt konferencyjny) [52]	WILD, SITA, ROSIG, PIOG w monoterapii	Chorzy na cukrzycę typu 2	CEA Horyzont: 12 miesięcy; Nie dyskontowano	Meksyk /US\$ /The Mexican Institute of Social Security	Koszty: nie wymienione bezpośrednio (uwzględnione zużyte zasoby: wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, leki)	Metaanaliza opublikowanych wyników badań; oceniany punkt końcowy: obniżenie HbA1c do 9%	Najniższy koszt WILD: US\$9176 najwyższy koszt PIOG: US\$12002 Koszt w przeliczeniu na jednostkę sukcesu terapeutycznego najniższy koszt WILD: US\$8342 najwyższy koszt

Publikacja	Interwencje	Populacja	Technika analityczna	Kraj / waluta / perspektywa	Składowe kosztów	Punkty końcowe (kliniczne)	Wyniki i wnioski
							SITA: US\$16718 Wnioski: zastosowanie WILD jest terapią dominującą (nie podano definicję dominacji)
Fom 2007 (abstrakt konferencyjny) [53]	WILD, SITA, ROSIG, PIOG w skojarzeniu z MET (terapia dwulekowa)	Chorzy na cukrzycę typu 2 z nieodpowiednią kontrolą glikemii przy monoterapii metforminą	CEA (według deklaracji autorów; w abstrakcie nie podano informacji o mierze wyniku zdrowotnego) Horyzont: 12 miesięcy; Nie dyskontowano	Meksyk /US\$ /The Mexican Institute of Social Security	Koszty: nie wymienione bezpośrednio (uwzględnione zużyte zasoby: wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, leki)	Podano jedynie informację o metaanalizie opublikowanych wynikach badań	Najniższy koszt WILD: US\$1434 Najwyższy koszt PIOG: US\$5033 Koszt w przeliczeniu na jednostkę sukcesu terapeutycznego („ <i>sukces unit</i> ” bez podania definicji tego punktu końcowego) Najniższy koszt WILD: US\$1304 Najwyższy koszt SITA: US\$5136 Wnioski: zastosowanie WILD jest terapią dominującą (nie podano definicję dominacji)

CEA – analiza koszty-efektywność (ang. *cost-effectiveness analysis*);
 CMA – analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*);
 CUA – analiza koszty-użyteczność (ang. *cost-utility analysis*);
 GLI – glimepirid;
 PIOG – pioglitazon.

8.4. Insulina glargine – produkty lecznicze refundowane w Polsce

Dane dotyczące kosztów poszczególnych preparatów zaczerpnięto z *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.* [87]

Tabela 142.
Refundowane w Polsce produkty lecznicze zawierające insulinę glargine

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Opakowanie	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Cena detaliczna/ opakowanie [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacja NFZ [PLN]
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	Insulinum glargine	5 wstrzykiwaczy Solo-Star po 3ml	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia	30%	244,84	73,45	171,39
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	Insulinum glargine	5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy Opti-Pen/ClickStar)	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia	30%	244,84	73,45	171,39

8.5. Leki stosowane w leczeniu chorób towarzyszących

Informacje o preparatach stosowanych w leczeniu poszczególnych chorób towarzyszących cukrzycy uzyskano w oparciu o literaturę [11, 13] oraz opinię eksperta medycznego. Dane dotyczące kosztów poszczególnych preparatów zaczerpnięto z *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.* [74] oraz, w przypadku braku refundacji leku, z *Indeksu Leków* zamieszczonego na portalu Medycyna Praktyczna [76]. W niniejszej analizie uwzględniono leki charakteryzujące się najniższą ceną za dzienną dawkę, jaką płaci pacjent. W przypadku przyjmowania przez kilka preparatów równocześnie powyższej ceny kryterium wyboru leku stanowiła najniższa cena detaliczna za dzienną dawkę.

Tabela 143.
Preparaty stosowane w leczeniu choroby niedokrwiennej serca

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać	Dawka [mg]	Wielkość opakowania	Cena detaliczna/ opakowanie [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacja NFZ [PLN]
Cardiopirin	Acidum acetylsalicylicum	tabletki	100	30	5,28	5,28	0,00
Metocard	Metoprololum	tabletki	50	50	5,34	4,63	0,71

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

Ampril	Ramiprilum	tabletki	10	60	33,84	25,60	8,24
Simvagen	Simvastatinum	tabletki powlekane	20	84	21,97	8,28	13,69
Pegorel	Clopidogrelum	tabletki powlekane	75	28	24,61	24,61	0,00
Monosan	Isosorbidi dinitras	tabletki	20	50	7,05	3,20	3,85

Tabela 144.
Preparaty stosowane w leczeniu zawału serca

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać	Dawka [mg]	Wielkość opakowania	Cena detaliczna/ opakowanie [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacja NFZ [PLN]
Bestpirin	Acidum acetylsalicylicum	tabletki powlekane	75	60	6,69	6,69	0,00
Grepid	Clopidogrelum	tabletki powlekane	75	28	24,43	61,01	61,01
Metocard	Metoprololum	tabletki	50	30	5,34	4,00	0,00
Ampril	Ramiprilum	tabletki	10	60	33,84	3,20	16,90
Simvagen	Simvastatinum	tabletki powlekane	20	84	21,97	4,59	10,68

Tabela 145.
Preparaty stosowane w leczeniu niewydolności serca zastoinowej

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać	Dawka [mg]	Wielkość opakowania	Cena detaliczna/ opakowanie [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacja NFZ [PLN]
Bestpirin	Acidum acetylsalicylicum	tabletki powlekane	75	60	6,69	6,69	0,00
Metocard	Metoprololum	tabletki	50	30	5,34	4,63	0,71
Ampril	Ramiprilum	tabletki	10	60	33,84	25,60	8,24
Spironol	Spironolactonum	tabletki	25	100	23,02	10,64	12,38
Atorvastatin Arrow	Atorvastatinum	tabletki powlekane	20	30	13,33	5,99	7,34

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

Furosemidum Polfarmex	Furosemidum	tabletki	40	30	3,66	3,20	0,46
Kalipoz Prolongatum	Kalii chloridum	tabletki o przedłużonym uwalnianiu	391	60	10,01	3,20	6,81

Tabela 146.
Preparaty stosowane w leczeniu udaru

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać	Dawka [mg]	Wielkość opakowania	Cena detaliczna/ opakowanie [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacja NFZ [PLN]
Bestpirin	Acidum acetylsalicylicum	tabletki powlekane	75	60	6,69	6,69	0,00
Ampril	Ramiprilum	tabletki	10	60	33,84	25,60	8,24
Atorvastatin Arrow	Atorvastatinum	tabletki powlekane	20	30	13,33	5,99	7,34
Clexane	Enoxaparinum natrium	roztwór do wstrzyknięć	60	10	159,34	3,20	156,14
Biotropil	Piracetamum	tabletki powlekane	1200	60	39,88	39,88	0,00

Tabela 147.
Preparaty stosowane w leczeniu retinopatii nieproliferacyjnej

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać	Dawka [mg]	Wielkość opakowania	Cena detaliczna/ opakowanie [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacja NFZ [PLN]
Calcium Dobesilate Galena	Calcium Dobesilate	tabletki	250	30	7,49	7,49	0,00
Cerutin	Ascorbic acid., Rutosidum	tabletki powlekane	100+25	125	9,22	9,22	0,00
Troxeratio 300	Troxerutin	kapsułki	150	50	29,04	29,04	0,00
Tropicamidum WZF 1%	Tropicamidum	krople do oczu	-	10 ml	11,35	3,20	8,15
Dicortineff	Fludrocortisonum, Gramicidinum, Neomycinum	zawiesina do oczu i uszu	-	5 ml	10,57	10,57	0,00

Tabela 148.
Preparaty stosowane w leczeniu retinopatii proliferacyjnej i makulopatii

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać	Dawka [mg]	Wielkość opakowania	Cena detaliczna/ opakowanie [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacja NFZ [PLN]
Calcium Dobesilate Galena	Calcium Dobesilate	tabletki	250	30	7,49	7,49	0,00
Cerutin	Ascorbic acid., Rutosidum	tabletki powlekane	100+25	125	9,22	9,22	0,00
Troxeratio 300	Troxerutin	kapsułki	150	50	29,04	29,04	0,00
Tropicamidum WZF 1%	Tropicamidum	krople do oczu	-	10 ml	11,35	3,20	8,15
Dicortineff	Fludrocortisonum, Gramicidinum, Neomycinum	zawiesina do oczu i uszu	-	5 ml	10,57	10,57	0,00
Cyclonamine	Etamsylatum	tabletki	250	30	16,65	16,65	0,00

Tabela 149.
Preparaty stosowane w leczeniu neuropatii symptomatycznej

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać	Dawka [mg]	Wielkość opakowania	Cena detaliczna/ opakowanie [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacja NFZ [PLN]
Neurolipon-MIP 600	Acidum alfa-lipoicum	kapsułki miękkie	600	100	180,00	180,00	0,00
Benfogamma	Benfothiaminum	tabletki drażowane	50	100	69,73	69,73	0,00
Paracetamol LGO	Paracetamolum	tabletki	500	60	9,38	9,38	0,00
Tramal Retard 50	Tramadolum	tabl.powl.o przedł.uwaln.	50	50	20,08	6,08	14,00
Profenid	Ketoprofenum	tabletki	100	30	14,96	9,74	5,22

Tabela 150.
Preparaty stosowane w leczeniu zespołu stopy cukrzycowej

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać	Dawka [mg]	Wielkość opakowania	Cena detaliczna/ opakowanie [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacja NFZ [PLN]
Cyprofloksacyna 500 mg	Ciprofloxacinum	tabletki powlekane	500	10	10,32	6,32	4,00
Klimicin	Clindamycinum	kapsułki twarde	300	16	19,06	9,53	9,53
Dicoflor 30	Lactobacillus	kapsułki	1	30	32,11	32,11	0,00
Cardiopirin	Acidum acetylsalicylicum	tabletki	100	30	5,28	5,28	0,00
Clexane	Enoxaparinum natrium	roztwór do wstrzyknięć	60	10	159,34	3,20	156,14
Octenisept	Octenidine, Phenoxyethanol	płyn	-	1000 ml	78,59	78,59	0,00

Tabela 151.
Preparaty stosowane po przeprowadzonej amputacji

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać	Dawka [mg]	Wielkość opakowania	Cena brutto/opakowanie [PLN]	Cena po refundacji (odpłatność pacjenta)	Refundacja NFZ
Braunol 2000*	Povidone-iodine	płyn	75	1000	70,90	70,90	0,00

* cenę zaczerpnięto z strony internetowej <http://www.i-apteka.pl/product-pol-38477-BRAUNOL-p%C5%82yn-1000ml.html>, z uwagi na bark ceny tego preparatu w *Indeksu Leków* portalu Medycyna Praktyczna [76]

Tabela 152.
Preparaty stosowane w leczeniu mikroalbuminurii/makroproteinurii

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać	Dawka [mg]	Wielkość opakowania	Cena detaliczna/ opakowanie [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacja NFZ [PLN]
Bestpirin	Acidum acetylsalicylicum	tabletki powlekane	75	60	6,69	6,69	0,00
Ampril	Ramiprilum	tabletki powlekane	10	60	33,84	25,60	8,24
Atorvastatin Arrow	Atorvastatinum	tabletki powlekane	20	30	13,33	5,99	7,34
Lorista	Losartanum	tabletki powlekane	50	84	34,86	10,46	24,40

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

Sympamid SR	Indapamidum	tabl. o przedłużonym uwalnianiu	1,5	30	7,75	2,33	5,42
-------------	-------------	---------------------------------	-----	----	------	------	------

Tabela 153.

Preparaty stosowane w leczeniu schyłkowej niewydolności nerek (bez konieczności przeprowadzania dializ)

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać	Dawka [mg]	Wielkość opakowania	Cena detaliczna/ opakowanie [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacja NFZ [PLN]
Bestpirin	Acidum acetylsalicylicum	tabletki powlekane	75	60	6,69	6,69	0,00
Atorvastatin Arrow	Atorvastatinum	tabletki powlekane	20	30	13,33	5,99	7,34
Furosemidum Polfarmex	Furosemidum	tabletki powlekane	40	30	3,66	3,20	0,46
Amlodipine Bluefish	Amlodipinum	tabletki	10	30	12,49	3,75	8,74
Dihydralazinum	Dihydralazinum	tabletki	25	30	3,10	3,10	0,00

Tabela 154.

Preparaty stosowane w leczeniu schyłkowej niewydolności nerek (z koniecznością przeprowadzania dializ)

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać	Dawka [mg]	Wielkość opakowania	Cena detaliczna/ opakowanie [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacja NFZ [PLN]
Bestpirin	Acidum acetylsalicylicum	tabletki powlekane	75	60	6,69	6,69	0,00
Ampril	Ramiprilum	tabletki	10	60	33,84	25,60	8,24
Lorista	Losartanum	tabletki powlekane	50	84	34,86	10,46	24,40
Atorvastatin Arrow	Atorvastatinum	tabletki powlekane	20	30	13,33	5,99	7,34
Calperos 1000	calcium carbonate	kapsułki	1000	100	40,78	40,78	0,00
Calperos 500	calcium carbonate	kapsułki	500	200	47,88	47,88	0,00
Alfadiol	Alfacalcidolum	kapsułki miękkie	0,00025	100	12,79	11,15	1,64

Tabela 155.

Opatrunki miejscowe (alginianowe, hydrokoloidowe, hydropolimerowe) stosowane w leczeniu zespołu stopy cukrzycowej oraz po amputacji

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

Nazwa, postać i rozmiar wyrobu medycznego	Rodzaj wyrobu	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Odpłatność pacjenta	Refundacja NFZ
Aquacel - opatrunek hydrofiber, opatrunek, 5x5 cm ²	Emplastrum alginatosa et hydrofibrice	1 szt.	3,39	1,47	1,92
Aquacel - opatrunek hydrofiber, opatrunek, 10x10 cm ²	Emplastrum alginatosa et hydrofibrice	1 szt.	12,53	4,84	7,69
Aquacel - opatrunek hydrofiber, opatrunek, 15x15 cm ²	Emplastrum alginatosa et hydrofibrice	1 szt.	25,16	7,85	17,31
Kaltostat - opatrunek alginianowy, opatrunek alginianowy, sterylny, 7,5x12 cm ²	Emplastrum alginatosa et hydrofibrice	1 szt.	9,55	2,87	6,68
Kaltostat - opatrunek alginianowy, opatrunek alginianowy, sterylny, 10x20 cm ²	Emplastrum alginatosa et hydrofibrice	1 szt.	21,33	6,4	14,93
Medisorb A, opatrunek alginianowy, 10x10 cm ²	Emplastrum alginatosa et hydrofibrice	1 szt.	10,79	3,24	7,55
Sorbalgon, jałowy opatrunek z alginianów wapnia, 10x20 cm ²	Emplastrum alginatosa et hydrofibrice	1 szt.	20,42	6,13	14,29
Sorbalgon, jałowy opatrunek z alginianów wapnia, 10x10 cm ²	Emplastrum alginatosa et hydrofibrice	1 szt.	10,99	3,3	7,69
Sorbalgon, jałowy opatrunek z alginianów wapnia, 5x5 cm ²	Emplastrum alginatosa et hydrofibrice	1 szt.	4,11	2,19	1,92
Suprasorb A opatrunek z alginianu wapnia, sterylny, 10x10cm, opatrunek, 10x10 cm ²	Emplastrum alginatosa et hydrofibrice	1 szt.	10,09	3,03	7,06
Suprasorb A opatrunek z alginianu wapnia, sterylny, 10x20cm, opatrunek, 10x20 cm ²	Emplastrum alginatosa et hydrofibrice	1 szt.	20,81	6,24	14,57
Suprasorb A opatrunek z alginianu wapnia, sterylny, 5x5cm, opatrunek, 5x5 cm ²	Emplastrum alginatosa et hydrofibrice	1 szt.	3,26	1,34	1,92
Allevyn Heel, opatrunek specjalistyczny - pianka poliuretanowa o rozmiarze 10,5cm x 13,5cm kształt przystosowany do założenia na piętę, 141,75 cm ²	Emplastrum antimicrobiotica	1 szt.	13,66	6,84	6,82
Allevyn Sacrum, opatrunek specjalistyczny - pianka poliuretanowa na okolicę krzyżową o rozmiarze 22cm x 22cm, 484 cm ²	Emplastrum antimicrobiotica	1 szt.	38,05	14,75	23,3
Bordered Granuflex - obramowany opatrunek hydrokolooidowy, opatrunek, 6x6 cm ²	Emplastrum hydrocolloidosum	1 szt.	6,62	4,81	1,81
Bordered Granuflex - obramowany opatrunek hydrokolooidowy, opatrunek, 10x10 cm ²	Emplastrum hydrocolloidosum	1 szt.	14,73	9,69	5,04
Bordered Granuflex - obramowany opatrunek hydrokolooidowy, opatrunek, 15x15 cm ²	Emplastrum hydrocolloidosum	1 szt.	23,64	12,3	11,34
Bordered Granuflex - obramowany opatrunek hydrokolooidowy, opatrunek, 10x13 cm ²	Emplastrum hydrocolloidosum	1 szt.	19,23	12,68	6,55
Comfeel Podstawowy, opatrunek hydrokolooidowy, standard, sterylny, 10x10 cm	Emplastrum hydrocolloidosum	1 szt.	7,58	2,54	5,04
Comfeel Podstawowy, opatrunek hydrokolooidowy, standard, sterylny, 15x15 cm	Emplastrum hydrocolloidosum	1 szt.	16,09	4,83	11,26
Comfeel Podstawowy, opatrunek hydrokolooidowy, standard, sterylny, 20x20 cm	Emplastrum hydrocolloidosum	1 szt.	27,52	8,26	19,26

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

Nazwa, postać i rozmiar wyrobu medycznego	Rodzaj wyrobu	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Odpłatność pacjenta	Refundacja NFZ
Granuflex - opatrunek hydrokoloidowy, opatrunek hydrokoloidowy, 10x10 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	8,14	3,1	5,04
Granuflex - opatrunek hydrokoloidowy, opatrunek hydrokoloidowy, 15x15 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	16,2	4,86	11,34
Granuflex - opatrunek hydrokoloidowy, opatrunek hydrokoloidowy, 20x20 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	29,81	9,65	20,16
Granuflex - opatrunek hydrokoloidowy, opatrunek hydrokoloidowy, 15x20 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	23,77	8,65	15,12
Granuflex Extra Thin - opatrunek hydrokoloidowy, opatrunek hydrokoloidowy, cienki, sterylny, 7,5x7,5 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	7,28	4,45	2,83
Granuflex Extra Thin - opatrunek hydrokoloidowy, opatrunek hydrokoloidowy, cienki, sterylny, 10x10 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	10,55	5,51	5,04
Granuflex Extra Thin - opatrunek hydrokoloidowy, opatrunek hydrokoloidowy, cienki, sterylny, 15x15 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	18,03	6,69	11,34
Granuflex Signal – obramowany opatrunek hydrokoloidowy ze wskaźnikiem zmiany, obramowany opatrunek hydrokoloidowy ze wskaźnikiem zmiany, samoprzylepne płytki, 18,5x19,5 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	24,71	7,41	17,3
Granuflex Signal – obramowany opatrunek hydrokoloidowy ze wskaźnikiem zmiany, obramowany opatrunek hydrokoloidowy ze wskaźnikiem zmiany, samoprzylepne płytki, 20x22,5 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	25,24	7,57	17,67
Hydrocoll, jałowy opatrunek hydrokoloidowy, 10x10 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	10,03	4,99	5,04
Hydrocoll, jałowy opatrunek hydrokoloidowy, 15x15 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	25,13	13,79	11,34
Hydrocoll, jałowy opatrunek hydrokoloidowy, 20x20 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	41,6	21,44	20,16
Hydrocoll concave, jałowy opatrunek hydrokoloidowy, 8x12 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	18,64	13,8	4,84
Hydrocoll sacral, jałowy opatrunek hydrokoloidowy, 12x18 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	29,37	18,49	10,88
Hydrocoll thin, jałowy opatrunek hydrokoloidowy, 10x10 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	9,29	4,25	5,04
Hydrocoll thin, jałowy opatrunek hydrokoloidowy, 15x15 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	16,3	4,96	11,34
Medisorb H, opatrunek hydrokoloidowy, 10x10 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	7,84	2,8	5,04
Medisorb H, opatrunek hydrokoloidowy, 15x15 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	15,62	4,69	10,93
Suprasorb H, opatrunek hydrokoloidowy, na okolicę krzyżową, sterylny, 14x16cm, opatrunek, 14x16 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	26,72	15,43	11,29
Suprasorb H, opatrunek hydrokoloidowy, cienki sterylny, 10x10cm, opatrunek, 10x10 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	8,43	3,39	5,04

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

Nazwa, postać i rozmiar wyrobu medycznego	Rodzaj wyrobu	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Odpłatność pacjenta	Refundacja NFZ
Suprasorb H, opatrunek hydrokoloidowy, cienki sterylny, 5x10cm, opatrunek, 5x10 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	5,54	3,02	2,52
Suprasorb H, opatrunek hydrokoloidowy, standard, sterylny, 10x10cm, opatrunek, 10x10 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	8,27	3,23	5,04
Suprasorb H, opatrunek hydrokoloidowy, standard, sterylny, 15x15cm, opatrunek, 15x15 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	17,23	5,89	11,34
Suprasorb H, opatrunek hydrokoloidowy, standard, sterylny, 15x15cm, opatrunek, 20x20 cm ²	Emplastri hydrocolloidosi	1 szt.	28,42	8,53	19,89
Medisorb P, opatrunek polimerowy, 15x15 cm ²	Emplastri hydro-polymerosa	1 szt.	20,81	9,98	10,83
Medisorb P, opatrunek polimerowy, 20x20 cm ²	Emplastri hydro-polymerosa	1 szt.	27,57	8,31	19,26
Medisorb P, opatrunek polimerowy, 10x10 cm ²	Emplastri hydro-polymerosa	1 szt.	7,88	3,06	4,82
Medisorb P Plus, opatrunek polimerowy, 10x10 cm	Emplastri hydro-polymerosa	1 szt.	7,58	2,76	4,82
Allewyn Non Adhesive, opatrunek poliuretanowy, 10x10 cm ²	Emplastri polyurethanum spumatum	1 szt.	13,58	8,76	4,82
Allewyn Non Adhesive, opatrunek poliuretanowy, 20x20 cm ²	Emplastri polyurethanum spumatum	1 szt.	38,95	19,69	19,26
Allewyn Non Adhesive, opatrunek poliuretanowy, 5x5 cm ²	Emplastri polyurethanum spumatum	1 szt.	7,29	6,09	1,2
Allewyn Non Adhesive, opatrunek poliuretanowy, 10x 20 cm ²	Emplastri polyurethanum spumatum	1 szt.	28,86	19,23	9,63
Suprasorb P, opatrunek z pianki poliuretanowej, na okolicę krzyżową sterylny, 18x20,5 cm, opatrunek, 18x20,5 cm ²	Emplastri polyurethanum spumatum	1 szt.	32,07	14,3	17,77
Suprasorb P, pianka poliuretanowa, sterylna, nieprzylepna, 10x10cm, opatrunek, 10x10 cm ²	Emplastri polyurethanum spumatum	1 szt.	7,68	2,86	4,82
Suprasorb P, pianka poliuretanowa, sterylna, nieprzylepna 15x15cm, opatrunek, 15x15 cm ²	Emplastri polyurethanum spumatum	1 szt.	17	6,17	10,83
Suprasorb P, pianka poliuretanowa, sterylna, nieprzylepna, 7,5x7,5cm, opatrunek, 7,5x7,5 cm ²	Emplastri polyurethanum spumatum	1 szt.	5,59	2,88	2,71
Suprasorb P, pianka poliuretanowa, sterylna, samoprzylepna, 10x10cm, opatrunek, 10x10 cm ²	Emplastri polyurethanum spumatum	1 szt.	8,02	3,2	4,82
Suprasorb P, pianka poliuretanowa, sterylna, samoprzylepna, 15x15cm, opatrunek, 15x15 cm ²	Emplastri polyurethanum spumatum	1 szt.	17,68	6,85	10,83
Suprasorb P, pianka poliuretanowa, sterylna, samoprzylepna, 7,5x7,5cm, opatrunek, 7,5x7,5 cm ²	Emplastri polyurethanum spumatum	1 szt.	5,86	3,15	2,71
Allewyn Adhesive, opatrunek specjalistyczny - samoprzylepny, nawilżająca pianka poliuretanowa o rozmiarze 12,5cm x 12,5cm, 156,25 cm ²	Opatrunki poliuretanowe (piankowe)	1 szt.	11,54	4,02	7,52
Allewyn Adhesive, opatrunek specjalistyczny - samoprzylepny, nawilżająca pianka poliuretanowa o rozmiarze 17,5cm x 17,5cm, 306,25 cm ²	Opatrunki poliuretanowe (piankowe)	1 szt.	21,47	6,73	14,74

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

Nazwa, postać i rozmiar wyrobu medycznego	Rodzaj wyrobu	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Odpłatność pacjenta	Refundacja NFZ
Allevyn Adhesive, opatrunek specjalistyczny - samoprzylepny, nawilżająca pianka poliuretanowa o rozmiarze 22,5cm x 22,5cm, 506,25 cm ²	Opatrunki poliuretanowe (piankowe)	1 szt.	34,15	10,25	23,9
Combiderm - opatrunek absorpcyjny, opatrunek, 10x10 cm ²	Opatrunki poliuretanowe (piankowe)	1 szt.	7,28	2,46	4,82
Combiderm - opatrunek absorpcyjny, opatrunek, 14x14 cm ²	Opatrunki poliuretanowe (piankowe)	1 szt.	15,08	5,64	9,44
Versiva XC - żelujący opatrunek piankowy, żelujący opatrunek piankowy, 7,5x7,5 cm ²	Opatrunki poliuretanowe (piankowe)	1 szt.	6,95	4,24	2,71
Versiva XC - żelujący opatrunek piankowy, żelujący opatrunek piankowy, 11x11 cm ²	Opatrunki poliuretanowe (piankowe)	1 szt.	11,86	6,04	5,82
Versiva XC - żelujący opatrunek piankowy, żelujący opatrunek piankowy, 15x15 cm ²	Opatrunki poliuretanowe (piankowe)	1 szt.	21,12	10,29	10,83
Versiva XC - żelujący opatrunek piankowy, żelujący opatrunek piankowy, 20x20 cm ²	Opatrunki poliuretanowe (piankowe)	1 szt.	27,51	8,25	19,26
Versiva XC - żelujący opatrunek piankowy, żelujący opatrunek piankowy, 10x10 cm ²	Opatrunki poliuretanowe (piankowe)	1 szt.	11,29	6,47	4,82
Versiva XC - żelujący opatrunek piankowy, żelujący opatrunek piankowy, 14x14 cm ²	Opatrunki poliuretanowe (piankowe)	1 szt.	20,8	11,36	9,44
Versiva XC - żelujący opatrunek piankowy, żelujący opatrunek piankowy, 22x22 cm ²	Opatrunki poliuretanowe (piankowe)	1 szt.	47,66	24,36	23,3
Versiva XC - żelujący opatrunek piankowy, żelujący opatrunek piankowy, 18,5x20,5 cm ²	Opatrunki poliuretanowe (piankowe)	1 szt.	36,5	18,24	18,26
Versiva XC - żelujący opatrunek piankowy, żelujący opatrunek piankowy, 21x25 cm ²	Opatrunki poliuretanowe (piankowe)	1 szt.	48	22,72	25,28
Versiva XC - żelujący opatrunek piankowy, żelujący opatrunek piankowy, 19x19 cm ²	Opatrunki poliuretanowe (piankowe)	1 szt.	43,96	26,58	17,38

Tabela 156.
Preparaty stosowane w hipoglikemii

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Postać	Dawka [mg]	Wielkość opakowania	Cena detaliczna/ opakowanie [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Kwota refundacja NFZ [PLN]
GlucaGen 1 mg HypoKit	Glucagonum	proszek i roztwór do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań	1 mg	1 fiol. (+1 rozp.)	64,92	3,20	61,72

8.6. Koszty szpitalne związane z leczeniem powikłań cukrzycy typu 2

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

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

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

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■			■								■	■

■

■	
■	■
■	■
■	■

■		■								
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
■			■								■	■

■

■

■	■
■	■
■	■

■

■	■	■	■	■							
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

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

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

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

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

[REDACTED]

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

Analiza użyteczności kosztów
 produktu leczniczego Galvus® (wildagliptyna)
 w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2

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

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

8.7. Wyceny punktów rozliczeniowych w ramach kontraktu z NFZ

Tabela 176.

Wyceny monetarne punktów rozliczeniowych w ramach kontraktu świadczeniodawcy i NFZ

Świadczeniodawca	Wycena średnia [PLN]*	Wycena minimalna [PLN]*	Wycena maksymalna [PLN]*
Poradnia diabetologiczna	████████	████████	████████
KAOS (Kompleksowa Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna)	████████	████████	████████
Poradnia kardiologiczna	████████	████████	████████
Poradnia neurologiczna	████████	████████	████████
Poradnia okulistyczna	████████	████████	████████
Poradnia chirurgiczna	████████	████████	████████
Poradnia nefrologiczna	████████	████████	████████
Leczenie uzdrowiskowe	████████████	████████████	████████████
Leczenia szpitalne	████	█	█

* na podstawie Informatora o umowach NFZ, dotyczy kontraktowania na 2013 rok
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>

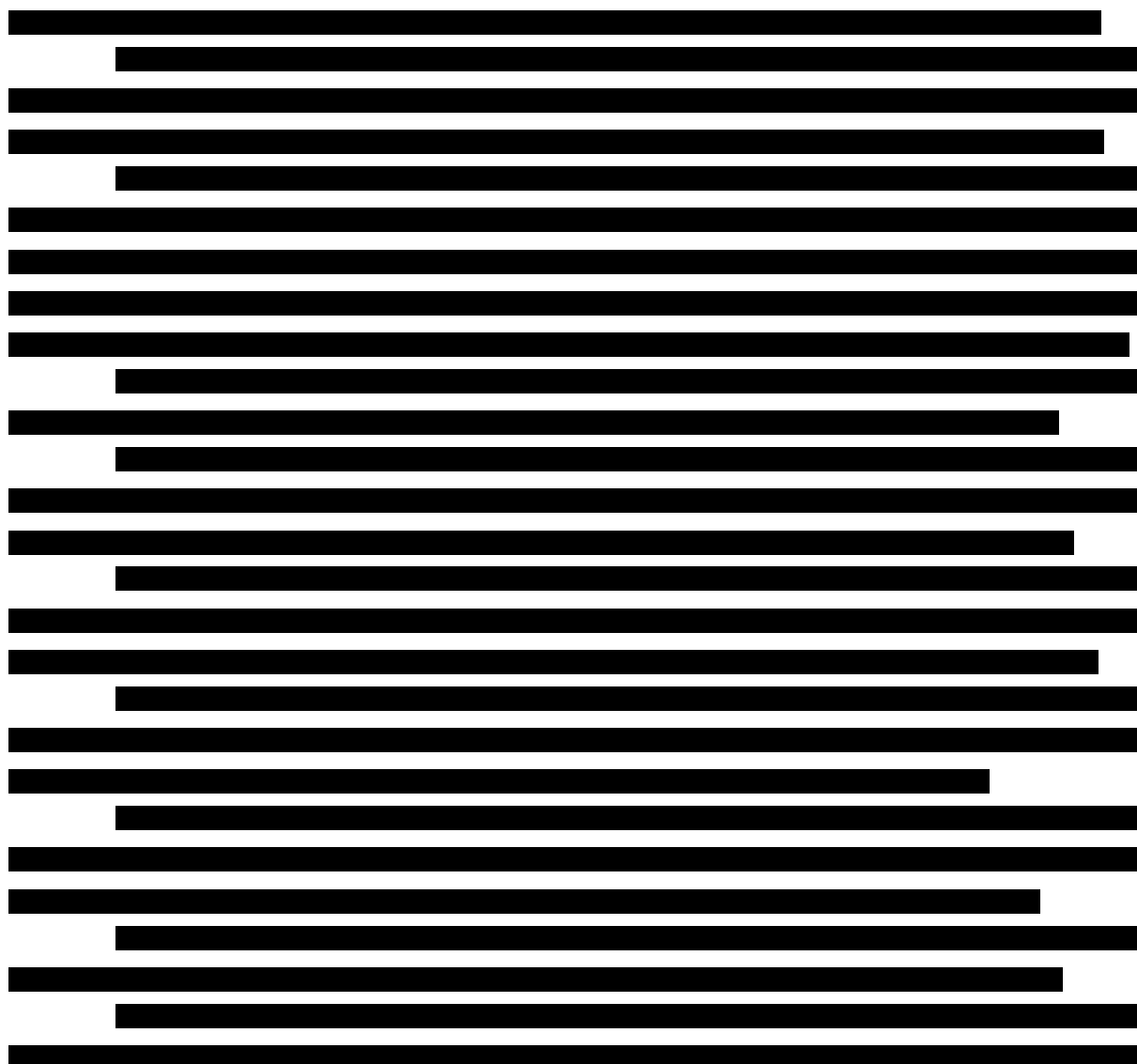
Tabela 177.

Wartość punktowa porady specjalistycznej W12 udzielonej pacjentowi w ramach poradni specjalistycznej

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych / pakietu świadczeń / dedykowanego pakietu świadczeń	Wartość punktowa [pkt]
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach klinicznych, z których pochodzą dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	29
Tabela 2. Średnie wartości poszczególnych parametrów w badaniach, z których pochodzą dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	31
Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – rozkłady parametrów; porównanie WIL/MET vs GLI/MET	32
Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – rozkłady parametrów; porównanie WIL/GLI vs PL/GLI	33
Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – rozkłady parametrów; porównanie WIL/MET/GLI vs GLARG/MET/GLI	33
Tabela 6. Odsetki wycofań z badań klinicznych (stanowiących źródło danych do modelowania) z powodu działań niepożądanych.....	34



[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Tabela 109. Redukcja użyteczności związane z masą ciała (*Bagust & Beale 2005*)104

Tabela 110. Redukcja użyteczności związana z lękiem przed hipoglikemią (*Currie 2006*)105

Tabela 111. Zestawienie parametrów wejściowych modelu106

Tabela 112. Redukcje użyteczności uwzględnione w analizie wrażliwości (*Bagust&Beale 2004, Coffey 2002*)110

The table contains 20 rows of data. Each row consists of two columns of text. The text in all cells is completely redacted with black bars, making the content illegible. The redaction covers the entire text area of the table.

Tabela 134 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed – analizy ekonomiczne	139
Tabela 135 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – analizy ekonomiczne.....	140
Tabela 136 Strategia wyszukiwania w bazie Embase – analizy ekonomiczne.....	140
Tabela 137. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed – użyteczności	142
Tabela 138. Strategia wyszukiwania w bazie Embase – użyteczności.....	143
Tabela 139. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – użyteczności	143
Tabela 140. Strategia wyszukiwania w bazie CRD – użyteczności	144
Tabela 141. Analizy ekonomiczne oceniające opłacalność stosowania wildagliptyny w populacji chorych na cukrzycę typu 2	147
Tabela 142. Refundowane w Polsce produkty lecznicze zawierające insulinę glargine	150
Tabela 143. Preparaty stosowane w leczeniu choroby niedokrwiennej serca	150
Tabela 144. Preparaty stosowane w leczeniu zawału serca	151
Tabela 145. Preparaty stosowane w leczeniu niewydolności serca zastoinowej.....	151
Tabela 146. Preparaty stosowane w leczeniu udaru	152
Tabela 147. Preparaty stosowane w leczeniu retinopatii nieproliferacyjnej	152
Tabela 148. Preparaty stosowane w leczeniu retinopatii proliferacyjnej i makulopatii	153
Tabela 149. Preparaty stosowane w leczeniu neuropatii symptomatycznej.....	153
Tabela 150. Preparaty stosowane w leczeniu zespołu stopy cukrzycowej	154
Tabela 151. Preparaty stosowane po przeprowadzonej amputacji	154
Tabela 152. Preparaty stosowane w leczeniu mikroalbuminurii/makroproteinurii	154
Tabela 153. Preparaty stosowane w leczeniu schyłkowej niewydolności nerek (bez konieczności przeprowadzania dializ)	155
Tabela 154. Preparaty stosowane w leczeniu schyłkowej niewydolności nerek (z koniecznością przeprowadzania dializ)	155
Tabela 155. Opatrunki miejscowe (alginianowe, hydrokoloidowe, hydropolimerowe) stosowane w leczeniu zespołu stopy cukrzycowej oraz po amputacji	155
Tabela 156. Preparaty stosowane w hipoglikemii	159

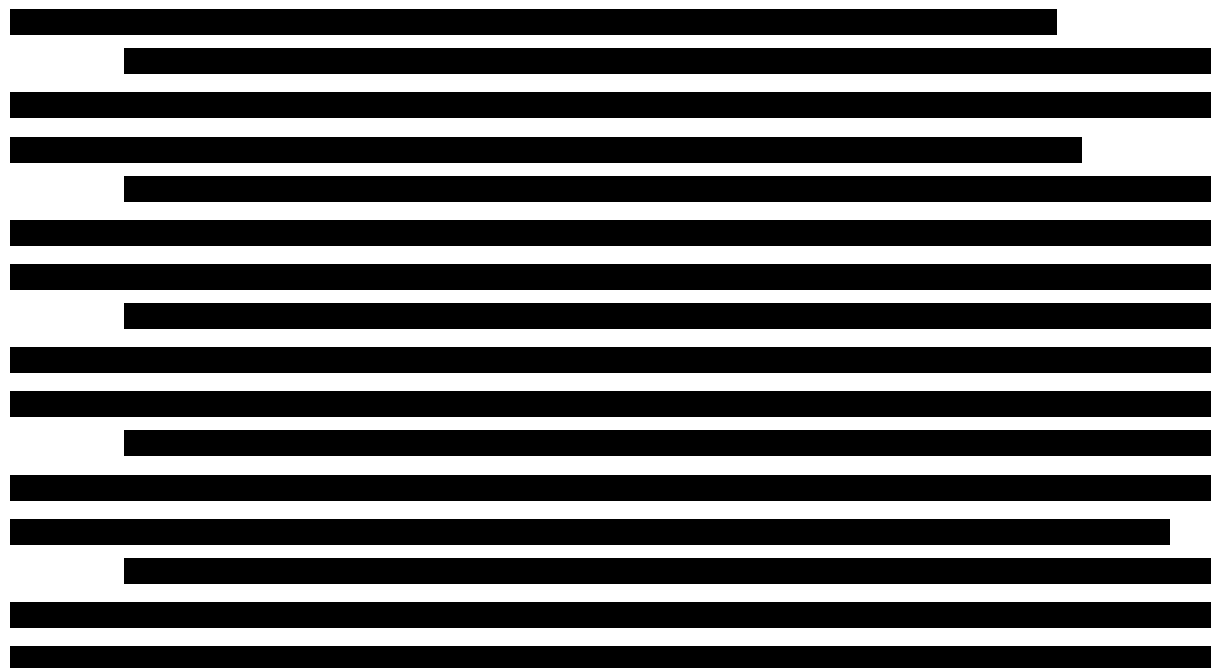


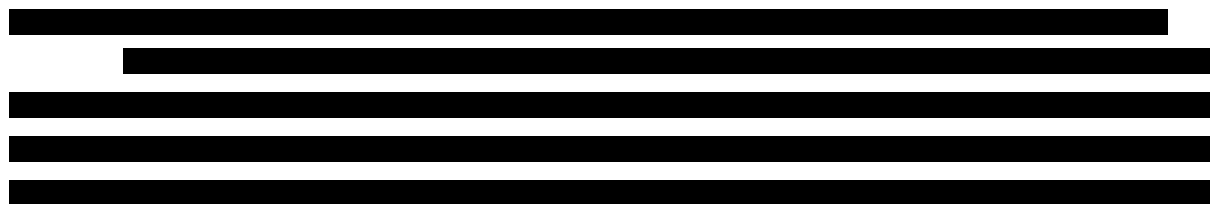
Tabela 176. Wyceny monetarne punktów rozliczeniowych w ramach kontraktu świadczeniodawcy i NFZ171

Tabela 177. Wartość punktowa porady specjalistycznej W12 udzielonej pacjentowi w ramach poradni specjalistycznej171

10. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne.	141
Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): użyteczności w chorobie cukrzycy typu 2 oraz użyteczności dotyczące powikłań występujących w cukrzycy typu 2	146

11. SPIS RYSUNKÓW



12. PIŚMIENICTWO

1. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. z 2011 r. Nr 122, z późniejszymi zmianami.
2. 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, Dz.U.12.388.
3. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. dostęp on-line http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (ostatni dostęp 07.01.2013 r.).
4. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008–2010. Monitor Polski 2012 r. pozycja 836.
5. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
6. Charakterystyka produktu leczniczego Galvus®, dokument dostarczony przez zleceniodawcę przeprowadzenia analizy firmę Novartis Poland Sp. z o.o.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Eucreas®, dokument dostarczony przez zleceniodawcę przeprowadzenia analizy firmę Novartis Poland Sp. z o.o.
8. Moczyński W, Jarosz J, Kutorasińska J, Walczak J. Analiza problemu decyzyjnego dla wildagliptyny (Galvus®) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2013
9. Jarosz J, Czarny-Ozga I, Moczyński W, Kutorasińska J, Augustyńska J, Pieniążek I, Walczak J. Analiza efektywności klinicznej dla wildagliptyny (Galvus®) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2013
10. Pacocha K, Kopel J, Stuglik M, Pieniążek I, Augustyńska J, Walczak J. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji preparatu Galvus® (wildagliptyna) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2013
11. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2013. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, supl. A. ISSN 2084-4441
12. Sieradzki J, Grzeszczak W, Kasperska – Czyżyk T, Szczepański M. Badanie DINAMIC 2: cele, założenia i metodyka (I). Diabetologia Praktyczna, 2003; 4 (2), pp: 97 – 102.
13. Sieradzki J [red]. Cukrzyca. Tom 2. Gdańsk, 2007.
14. 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) Outcomes Model (UKPDS no. 68). Diabetologia, 2004; 47, pp: 1747-1759.
15. Eastman RC, Jaritt JC, Herman WH, Dasbach EJ, Zbrozek AS, Dong F, et al. Model of complications of NIDDM, model construction and assumptions. Diabetes Care, 1997; 20, pp: 725–34.
16. Eastman RC, Javitt JC, Herman WH, Dasbach EJ, Copley-Merriman C, Maier W, 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, pp: 735–44.
17. Tilden DP, Mariz S, O'Bryan – Tear G, Bottomley J, Diamantopoulos A. A lifetime modelled economic evaluation comparing pioglitazone and rosiglitazone for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the UK. Pharmacoeconomics, 2007; 25 (1), pp: 39-54.
18. Czoski-Murray C, Warren E, Chilcott J, Beverley C, Psyllaki MA, Cowan J. Clinical effectiveness and cost effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment, 2004; Vol. 8: No. 13.
19. Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, et al. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimen in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2008; 10 (Suppl. 1), pp: 43-55.

20. Chen J, Alemao E, Yin D, Cook J. Development of a diabetes treatment simulation model: with application to assessing alternative treatment intensification strategies on survival and diabetes-related complications. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008; 10 (Suppl. 1), pp: 33-42.
21. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GE. *Metody badań ekonomicznych programów zdrowotnych*, VIA MEDICA, Gdańsk 2003, ISBN 83-7258-288-2.
22. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B, Byiers S, Shao Q, Dejager S. Fifty – two –week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2009; 11, pp: 157-166.
23. Mocker V, Callegari F, Foley J, Holmes D. Multicenter, randomized, double-blind active controlled study to compare the long-term effect of treatment with LAF237 50 mg bid to glimepiride up to 6 mg daily as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy [data on file].
24. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Medical Decision Making*, 2002; 22, pp: 340-349.
25. Mathers C, Vos T, Stevenson Ch. *The burden of disease and injury in Australia*. AIHW cat. no. PHE 17. Canberra 1999: AIHW.
26. Smith DG, Nguyen AB, Peak CN, Frech FH. Markov modeling analysis of health and economic outcomes of therapy with vasartan versus amlodipine in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 2004; 10 (1), pp: 26-32.
27. Bagust A, Beale S. Modelling Euro-Qol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Economics*, 2005; 14 (3), pp: 217-230.
28. 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. *Quality of Life Research*, 2007; 16(7), pp: 1251-1265.
29. 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), pp: 1523-1534.
30. Coffey JT, Brändle 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), pp: 2238-2243.
31. Dennett SL, Boye KS, Yurgin NR. The impact of body weight on patients utilities with or without type 2 diabetes: a review of the medical literature. *Value in Health*, 2008; 11 (3), pp: 478-486.
32. 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 Dec;25(12):2238-43.
33. 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. doi: 10.1167/iovs.11-8992.
34. Hunger M, Schunk M, Meisinger C, Peters A, Holle R. Estimation of the relationship between body mass index and EQ-5D health utilities in individuals with type 2 diabetes: evidence from the population-based KORA studies. *J Diabetes Complications*. 2012 Sep-Oct;26(5):413-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.05.008. Epub 2012 Jun 12.
35. Javanbakht M, Abolhasani F, Mashayekhi A, Baradaran HR, Jahangiri noudeh Y (2012) Health Related Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Iran: A National Survey. *PLoS ONE* 7(8): e44526. doi:10.1371/journal.pone.0044526
36. 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. *Eur J Health Econ*. 2012 Feb;13(1):111-20. doi: 10.1007/s10198-010-0290-y. Epub 2010 Dec 5.
37. 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. doi: 10.3346/jkms.2012.27.3.255. Epub 2012 Feb 23.
38. 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.
39. 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 Nov;35(11):2250-6. doi: 10.2337/dc11-2478. Epub 2012 Jul 26.
40. Zhang Y, Wieffer H, Modha R, Balar B, Pollack M, Krishnarajah G. The burden of hypoglycemia in type 2 diabetes: a systematic review of patient and economic perspectives. *J Clin Outcomes Manage*. 2010;17(12):547-557.

41. Speight J, Reaney MD, Barnard KD. Not all roads lead to Rome-a review of quality of life measurement in adults with diabetes. *Diabet Med.* 2009 Apr;26(4):315-27. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02682.x.
42. Mills T, Law SK, Walt J, Buchholz P, Hansen J. Quality of life in glaucoma and three other chronic diseases: a systematic literature review. *Drugs Aging.* 2009;26(11):933-50.
43. Janssen MF, Lubetkin EI, Sekhobo JP, Pickard AS. The use of the EQ-5D preference-based health status measure in adults with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2011 Apr;28(4):395-413. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03136.x.
44. Dennett SL, Boye KS, Yurgin NR. The impact of body weight on patient utilities with or without type 2 diabetes: a review of the medical literature. *Value Health.* 2008 May-Jun;11(3):478-86. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00260.x.
45. Calado F, Gruenberger J.B, Silva-Nunes J, Carvalho D. Cost-effectiveness of vildagliptin compared to generic sulphonylureas added on to metformin from the portuguese societal perspective. *Value in Health,* 15 (7), A501
46. Chen W, Zhu J. Economic evaluation of vildagliptin as add-on therapy to metformin in diabetes mellitus treatment in China. *Value in Health,* 15 (7), A501
47. Hatzikou M, Rombopoulos G, Yfantopoulos J. Economic evaluation of vildagliptin compared to glimepiride as add-on to metformin for the treatment of diabetes mellitus type 2 patients in Greece. *Value in Health,* 15 (7), A501
48. The Scottish Medicines Consortium, Vildagliptin 50mg tablets (Galvus®), SMC No. (826/12)
[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/vildagliptin Galvus FINAL December 2012 for website .pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/vildagliptin%20Galvus%20FINAL%20December%202012%20for%20website.pdf)
49. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(36).
50. Walczak J, Nogas G, Gebus E, Pawlik D, Pacocha K. THE COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF VILDALGLIPTIN IN TYPE 2 DIABETES IN POLAND. Arcana Institute; Kraków, Poland, *Farmakoekonomika* Vol. 13, Nr 3-4, 2009 (PRACE PREZENTOWANE NA VII MIĘDZYNARODOWEJ KONFERENCJI POLSKIEGO TOWARZYSTWA FARMAKOEKONOMICZNEGO Farmakoekonomika w zarządzaniu antykrzysowym w ochronie zdrowia Warszawa, 1-2 grudnia 2009)
http://www.farmakoekonomika.edu.pl/page/pdf/fe_2009_03-04.pdf
51. The Scottish Medicines Consortium, Vildagliptin 50mg tablets (Galvus®), SMC No. (435/07)
[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/vildagliptin 50mg tablets Galvus FINAL Issued March 08 amended 010408 for website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/vildagliptin%2050mg%20tablets%20Galvus%20FINAL%20Issued%20March%2008%20amended%20010408%20for%20website.pdf)
52. Celaya JM, Fon F, Ayala C, Antunez O, Garcia-Contreras F. A PHARMACOECONOMIC EVALUATION FOR DIABETES TYPE 2 (DM 2) WITH INHIBITORS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 (DPP-4) AND THIAZOLIDINEDIONES (TZD) IN MONOTHERAPY. *Value In Health,* 10 (6), 2007, PDB4
<http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1098-3015/PIIS1098301510649509.pdf>
53. Fon F, Celaya JM, Ayala C, Antunez O, Garcia-Contreras F. A PHARMACOECONOMIC EVALUATION FOR DIABETES TYPE 2 (DM 2) PATIENTS WITH INHIBITORS OF DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 (DPP-4) AND THIAZOLIDINEDIONES (TZD) AS ADD-ON THERAPY. *Value In Health,* 10 (6), 2007, PDB2
<http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1098-3015/PIIS1098301510649509.pdf>
54. Eastman RC, Jaritt JC, Herman WH, Dasbach EJ, Zbrozek AS, Dong F, et al. Model of complications of NIDDM, model construction and assumptions. *Diabetes Care,* 1997; 20, pp: 725-34.
55. Eastman RC, Javitt JC, Herman WH, Dasbach EJ, Copley-Merriman C, Maier W, 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, pp: 735-44.
56. Black C, Cummins E, Royle P, Philip S, Waugh N. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of inhaled insulin in diabetes mellitus: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment,* 2007; Vol. 11: No. 33.
57. 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. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics,* 2009; 47 (8), pp: 501-515.
58. Minshall ME, Oglesby AK, Wintle ME, Valentine WJ, Roze S, Palmer AJ. Estimating the long-term cost-effectiveness of exenatide in the United States: an adjunctive treatment for type 2 diabetes mellitus. *Value in Health,* 2008; 11 (1), pp: 22-33.
59. 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, Obesity and Metabolism,* 2009; 11, pp: 1060-1079.

60. Ray JA, Boye KS, Yurgin N, Valentine WJ, Roze S, McKendrick J, Tucker DMD, Foos V, Palmer AJ. Exenatide vs insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK: a model of long-term clinical and cost outcomes. *Current Medical Research and Opinion*, 2007; 23 (3), pp: 609-622.
61. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2008. Dostęp online <http://www.whocc.no/atcddd/>, dostęp 08.05.2013 r.
62. Orlewska E. Podstawy farmakoeconomiki. Warszawa, 1999.
63. Śpiewak M. Czynniki ryzyka udaru mózgu, poradnik medyczny.pl (http://www.poradnikmedyczny.pl/mod/archiwum/6396_czynniki_ryzyka_udaru.html, ostatni dostęp 05.01.2013 r.)
64. Utah Department of Health. Putting the best foot forward: reducing the risk of lower extremity amputations for Utahns with diabetes, Utah diabetes prevention and control program 2004, pp:1-9 <http://health.utah.gov/diabetes/factsandfigures/utahfacts.htm>, dostęp 05.01.2013 r.
65. Driver VR, Madsen J, Goodman RA. Reducing amputation rates in patients with diabetes at a Military Medical Center. *Diabetes Care*, 2005; 28, pp: 248-253.
66. Goudswaard AN, Furlong NJ, Stolk RP, Rutten GEHM. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, 4, Art. No.: CD003418. DOI: 10.1002/14651858. CD003418.pub2.
67. Novartis Pharmaceuticals. LMF237A2302 (data on file).
68. U. K. Prospective Diabetes Study Group. U. K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*, 1995; 44, pp: 1249-1258.
69. U. K. Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000; 321, pp: 405-412.
70. Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*, 2000; 321, pp: 412-419.
71. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM (2001). The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci*, 2001; 101, pp: 671-679.
72. Kothari V, Stevens RJ, Adler AL et al. (2002). UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke*, 2002; 33, pp: 1776-1781.
73. Korzon – Burakowska A. Zespół stopy cukrzycowej – patogeneza i praktyczne aspekty postępowania. *Choroby serca i naczyń*, 2007; 4 (2), pp: 93-98.
74. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.; dostęp online <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=031579> dostęp 25.04.2013 r.
75. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. dostęp online <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=031839> dostęp 25.04.2013 r.
76. Indeks Leków, portal Medycyna Praktyczna. Dostęp online <http://indeks.mp.pl/>, ostatni dostęp 08.05.2013 r.
77. Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych PL-ACS. Etap 2. <http://www.rejestrozw.pl/>, dostęp 05.01.2013 r.
78. Śpiewak M. Czynniki ryzyka udaru mózgu, poradnik medyczny.pl (http://www.poradnikmedyczny.pl/mod/archiwum/6396_czynniki_ryzyka_udaru.html, dostęp 05.01.2013 r.
79. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze.
80. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, et al. Fifty – two –week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2009; 11, pp: 157-166.
81. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, et al B. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2010 Sep; 12 (9):780-9.

82. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, Ebeling P, Gudbjornsdottir S, Camisasca RP *et al.*: Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2008, 10: 1047-1056.
83. CLAF237A23152. A multi-center, randomized, double-blind placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of 24 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid as add-on therapy to metformin plus glimepiride in patients with type 2 diabetes. Clinical Trial Results Database, Novartis (protokół badania; materiały udostępnione przez analizy firmę Novartis Poland Sp. z o.o.)
84. V. Lukashevich, M. Wang, S. Del Prato, M. Araga, W. Kothny. Vildagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on dual metformin plus sulphonylurea therapy. Presented at the 48th European Association for the Study of Diabetes, 2012, 1-5th Oct, Berlin, Germany (poster).
85. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, *et al.* Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009; 52(10):2046-55.
86. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-marzec 2013), dostęp online: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5505&szukana=dgl>, dostęp 08.07.2013 r.
87. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013r.; dostęp online <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=032235>, dostęp 08.07.2013