

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel./Fax +48 12 263 60 38

www.inar.pl

Analiza ekonomiczna dla
produktu leczniczego
VIPIDIA[®] (alogliptyna)
stosowanego w skojarzeniu
z metforminą lub pochodną
sulfonylomocznika u dorosłych
w leczeniu cukrzycy typu 2

Kraków, grudzień 2016

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie	7
1. Analiza ekonomiczna	9
1.1. Metodyka	9
1.1.1. Cel analizy.....	9
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	9
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	11
1.1.1. Perspektywa	11
1.1.2. Horyzont czasowy	12
1.1.3. Dyskontowanie	12
1.1.4. Technika analityczna	12
1.2. Model	13
1.2.1. Struktura modelu	13
1.2.1.1. Modelowanie przebiegu życia chorego w zakresie przebiegu symulacji <i>Monte Carlo</i>	15
1.2.2. Główne założenia modelu.....	15
1.2.3. Walidacja modelu.....	16
1.3. Parametry modelu.....	17
1.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	18
1.3.2. Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji.....	20
1.3.3. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów	26
1.3.3.1. Koszty leków	26
<i>Koszty insulinoterapii prostej z udziałem NPH.....</i>	<i>28</i>
<i>Koszty kolejnych linii leczenia (insulinoterapii złożonej).....</i>	<i>28</i>
1.3.3.2. Koszty monitorowania leczenia.....	31
1.3.3.3. Koszty dodatkowe	32
1.3.3.4. Koszty rozważanych schematów leczenia	33
1.3.3.5. Koszty prewencji pierwotnej i wtórnej powikłań	34
1.3.3.6. Koszty leczenia powikłań cukrzycy typu 2	35
1.3.4. <i>Proponowany instrument dzielenia ryzyka.....</i>	<i>38</i>
1.3.5. <i>Współczynnik compliance.....</i>	<i>38</i>
1.3.6. <i>Użyteczności</i>	<i>38</i>
1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość	42
1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu	43
1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji (wyników zdrowotnych)	47
1.7. Wyniki analizy.....	52

1.7.1.	<i>Analiza podstawowa</i>	52
1.7.1.1.	Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach	54
1.7.2.	<i>Analiza wrażliwości</i>	55
1.7.2.1.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	55
1.7.2.1.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	65
1.8.	Przegląd analiz ekonomicznych	76
1.9.	Ograniczenia analizy	76
1.10.	Dyskusja	77
1.11.	Wnioski końcowe	78
2.	Załączniki	79
2.1.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	79
2.1.1.	<i>Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych</i>	80
2.1.2.	<i>Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu</i>	80
2.2.	Strategie wyszukiwania użyteczności	82
2.2.1.	<i>Diagram wyszukiwania użyteczności</i>	84
2.2.2.	<i>Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do analizy</i>	85
2.3.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów – zestawienie danych z badań klinicznych	89
2.4.	Koszty prewencji powikłań	89
2.5.	Koszty powikłań cukrzycy	104
2.6.	Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych	109
3.	Piśmiennictwo	111
4.	Spis tabel	116
5.	Spis wykresów i diagramów	118

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Zleceniodawca	Takeda Polska Sp. z o. o.	Al. Jerozolimskie 146 A, 02-305 Warszawa Tel.: +48 22 608 13 69
----------------------	----------------------------------	--

Zleceniobiorca	Instytut Arcana	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
-----------------------	------------------------	--

Imię i nazwisko	Funkcja	Wkład pracy
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Wyszukiwanie i analiza danych do modelu Dostosowanie modelu do warunków polskich Zbieranie danych kosztowych Wykonanie obliczeń Opracowanie dokumentu Kontrola poprawności danych i obliczeń
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Wyszukiwanie i analiza danych do modelu Dostosowanie modelu do warunków polskich Zbieranie danych kosztowych Wykonanie obliczeń Opracowanie dokumentu Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Wyszukiwanie i analiza danych do modelu
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej Koordinator prac
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Konsultacje w ramach projektu

Imię i nazwisko	Funkcja	Wkład pracy
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Wsparcie merytoryczne w zakresie przyjętych założeń oraz metodyki analizy
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Wsparcie merytoryczne w zakresie przyjętych założeń oraz metodyki analizy

Konflikt interesów

Raport został wykonany i sfinansowany przez firmę Takeda Polska Sp. z o. o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

ALO	Alogliptyna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych – AOTM)
BDR	Retinopatia nieproliferacyjna (ang. <i>Background Diabetic Retinopathy = Non nonproliferative diabetic retinopathy</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CUA	Analiza typu użyteczności kosztów (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i>)
CUR	Współczynnik koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)
CHF	Niewydolność serca zastoinowa (ang. <i>Congestive Heart Failure</i>)
DD	Dzienna dawka (ang. <i>daily dose</i>)
DDD	Zdefiniowana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
GRP	Proteinuria, białkomocz (ang. <i>Gross Proteinuria</i>)
HbA_{1c}	Hemoglobina glikowana
HD	Hemodializa
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</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 kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
j. m.	Jednostka międzynarodowa
KAOS	Kompleksowa Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna nad pacjentem z cukrzycą
LAA	Analog insuliny ludzkiej o wydłużonym czasie działania
MA	Mikroalbuminuria
MD	Różnica średniej zmiany (ang. <i>mean difference</i>)
ME	Obrzęk płamki ocznej (ang. <i>Macular Edema</i>)
MET	Metformina
MI	Zawał mięśnia sercowego (ang. <i>Myocardial Infarction</i>)
MIX	Mieszanki insulinowe
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPH	Insulina izofanowa ludzka (ang. <i>Neutral Protamine Hagedorn</i>)
NSHE	Hipoglikemia inna niż ciężka (ang. <i>Non severe hypoglycemic events</i>)
OAD	Doustny lek antycukrzycowy (ang. <i>Oral Atidiabetic Drug</i>)
odpł.	Odpłatność
opak.	Opakowanie
PD	Dializa otrzewnowa (ang. <i>Peritoneal dialysis</i>)
PDR	Retinopatia proliferacyjna (ang. <i>Proliferative Diabetic Retinopathy</i>)
persp.	Perspektywa
PICO	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>)
pkt	Punkty
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PVD	Choroba tętnic obwodowych (ang. <i>Peripheral Vascular Disease</i>)
QALY	Zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
r. ż.	Rok życia
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RT	Transplantacja nerki (ang. <i>Renal transplant</i>)
SBP	Skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. <i>Systolic blood pressure</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy
SHE	Ciężka hipoglikemia (ang. <i>Severe hypoglycemic events</i>)

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

SUL	Pochodna sulfonylomocznika
SVL	Częściowa lub całkowita utrata wzroku (ang. <i>Severe Vision Loss</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonylomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane.

Analiza obejmuje porównanie z terapią skojarzoną OAD z insuliną NPH (analiza podstawowa) oraz porównanie z terapią skojarzoną OAD z pozostałymi inhibitorami DPP-4: wildagliptyną, linagliptyną, saksagliptyną, sitagliptyną (analiza dodatkowa).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Takeda Polska Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Vipidia® (alogliptyna) występujący w postaci tabletek powlekanych (Vipidia 25 mg tabletki powlekane, Vipidia 12,5 mg tabletki powlekane).

Ocena opłacalności stosowania preparatu Vipidia® w leczeniu cukrzycy typu 2 została wykonana w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA). Analizę przeprowadzono z użyciem zewnętrznego modelu IMS CORE Diabetes Model (wersja 9.0) udostępnionego przez Wnioskodawcę. Model CORE adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z porównywanymi strategiami terapeutycznymi, charakterystyki kohorty chorych oraz wyników skuteczności klinicznej [6].

Ze względu na przewlekły charakter cukrzycy, w przebiegu której koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się do końca życia chorego, w analizie podstawowej przyjęto 50-letni horyzont czasowy, co odpowiada horyzontowi dożywnotniemu.

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta). Rozważono koszty leczenia z udziałem porównywanych interwencji, koszty monitorowania terapii oraz koszty prewencji i leczenia powikłań cukrzycy. Jednostką efektywności w analizie były uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALYG), a wynikiem – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki analizy przedstawiono bez oraz z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników analizy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości poprzez modyfikację wartości parametrów wpływających na wyniki. Niepewność wyników analizy zbadano również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona zgodnie 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [3] oraz zgodnie z *Wytycznymi HTA* [1].

Wyniki analizy

Analiza użyteczności kosztów przeprowadzona z obu rozważanych perspektyw (NFZ, wspólnej) wykazała, że zastosowanie alogliptyny (produkt leczniczy Vipidia®) w skojarzeniu z OAD (MET lub SU) w leczeniu cukrzycy typu 2 jest strategią dominującą w większości porównań, tj. z następującymi komparatorami: NPH+OAD, WILD+OAD, LINA+OAD, SAKS+OAD. W porównaniu ze schematem terapii z udziałem linagliptyny z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka wnioskowana interwencja jest strategią efektywną kosztowo.

W przypadku porównania ALO+OAD vs SITA+OAD analiza minimalizacji kosztów wykazała, że terapia z zastosowaniem alogliptyny jest strategią generującą oszczędności.

Wyniki przeprowadzonej analizy zestawiono w poniższej tabeli.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Tabela 1. Wyniki analizy

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)	
<i>wyniki z uwzględnieniem proponowanego RSS</i>			
Inkrementalny współczynnik koszty- użyteczność ICUR [PLN/QALYG]	Porównanie ALO+OAD vs NPH+OAD		
	Porównanie ALO+OAD vs WILD+OAD		
	Porównanie ALO+OAD vs LINA+OAD		
	Porównanie ALO+OAD vs SAKS+OAD		
Koszt inkrementalny [PLN]	Porównanie ALO+OAD vs SITA+OAD		
<i>wyniki bez uwzględnienia proponowanego RSS</i>			
Inkrementalny współczynnik koszty- użyteczność ICUR [PLN/QALYG]	Porównanie ALO+OAD vs NPH+OAD	ALO+OAD strategią dominującą	ALO+OAD strategią dominującą
	Porównanie ALO+OAD vs WILD+OAD	-	ALO+OAD strategią dominującą
	Porównanie ALO+OAD vs LINA+OAD	-	ALO+OAD strategią efektywną kosztowo (14 731)
	Porównanie ALO+OAD vs SAKS+OAD	-	ALO+OAD strategią dominującą
Koszt inkrementalny [PLN]	Porównanie ALO+OAD vs SITA+OAD	-	ALO+OAD strategią generującą oszczędności (-12)

Wnioski końcowe

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Vipidia® zwiększy liczbę dostępnych farmakoterapii stosowanych w cukrzycy typu 2, czego następstwem będzie uzyskanie dodatkowych korzyści zdrowotnych oraz pozytywny wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, z uwagi na odsunięcie w czasie konieczności rozpoczęcia insulinoaterapii.

Ponadto należy wziąć pod uwagę fakt, iż zastosowanie leczenia z udziałem inhibitorów DPP-4 pozwoli na odsunięcie w czasie bardzo kosztownego leczenia insulinoaterapią (zmniejszenie zużycia insuliny, testów paskowych i igieł do piór insuliny).

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w leczeniu cukrzycy typu 2.

W ramach analizy głównej przeprowadzono porównanie:

- ALO+OAD vs NPH+OAD.

Dodatkowo rozważono następujące porównania terapii skojarzonych:

- ALO+OAD vs WILD+OAD,
- ALO+OAD vs LINA+OAD,
- ALO+OAD vs SAKS+OAD,
- ALO+OAD vs SITA+OAD.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Takeda Polska Sp. z o.o.*

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania preparatu Vipidia® (alogliptyna), w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonylomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane, wykonano w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano model IMS CORE Diabetes Model [5].

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej [6]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty zdrowotne (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią dorośli pacjenci (w wieku powyżej 18 lat) z cukrzycą typu 2, u których stosowanie OAD (metforminy lub pochodnej sulfonylomocznika) w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia dostatecznej kontroli glikemii i u których stosowanie tych produktów w skojarzeniu jest przeciwwskazane. Są to pacjenci wymagający zmiany leczenia doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, ze wskazaniem do insulinoterapii.

Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji. Wnioskowana populacja docelowa jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym z ChPL [4], co wynika z pozycji połączenia leków w polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej leczenia chorych z cukrzycą typu 2 (patrz [7]).

Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Vipidia® (alogliptyna) występujący w postaci tabletek powlekanych (Vipidia 25 mg tabletki powlekane, Vipidia 12,5 mg tabletki powlekane).

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Alogliptyna jest silnym i wysoce wybiórczym inhibitorem DPP-4, który jest ponad 10 000-krotnie bardziej wybiórczy dla DPP-4 niż dla innych pokrewnych enzymów, w tym DPP-8 i DPP-9. Alogliptyna poprawia kontrolę glikemii za pośrednictwem mechanizmu glukozozależnego, w ramach którego następuje zwiększenie wydzielania insuliny i zmniejszenie stężeń glukagonu w przypadku dużego stężenia glukozy.

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [7].

Zgodnie z aktualnym *Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. [38]) preparat Vipidia® nie jest obecnie refundowany.

Komparator (C)

Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również refundację leków ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego, ostatecznie do analizy HTA dla ocenianej interwencji ALO podawanej w terapii złożonej z OAD (MET lub SU) jako podstawowy komparator wybrano terapię dwulekową z insuliną bazową tj. insulinę izofanową NPH stosowaną w skojarzeniu z OAD (MET lub SU).

Naturalnym komparatorem dla alogliptyny w połączeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika (w zależności od rozważanej subpopulacji pacjentów) są również inne leki z grupy inhibitorów DPP-4 (WILD, LINA, SAKS, SITA) stosowane w takich samych skojarzeniach. Jednak ze względu na brak refundacji ze środków publicznych w Polsce, na chwilę obecną nie stanowią one technologii alternatywnej. Mimo to, w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę dodatkową w oparciu o porównanie alogliptyny (jako terapii dwulekowej) z innymi lekami z grupy inhibitorów DPP-4 w skojarzeniu z OAD.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe argumenty uzasadniające przyjęcie wskazanych powyżej terapii jako komparatorów do porównania z interwencją wnioskowaną w rozważanym wskazaniu klinicznym.

Tabela 2. Wybrane komparatory z uzasadnieniem

Wskazanie	Interwencja	Komparator	Uzasadnienie wyboru komparatora
leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonylomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane	ALO+OAD skojarzenie (terapia dwulekowa) alogliptyny z metforminą (u chorych, u których stosowanie pochodnej sulfonylomocznika jest przeciwwskazane) lub z pochodną sulfonylomocznika (u chorych, u których stosowanie metforminy jest przeciwwskazane)	NPH+OAD insulina izofanowa (stosowana w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika)	<ul style="list-style-type: none"> insulina NPH jest zarejestrowana w Polsce do stosowania w podobnym wskazaniu i rekomendowana do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej; insulina NPH jest wskazana do stosowania jako opcja terapii skojarzonej (dwulekowej) w leczeniu cukrzycy typu 2 (jeśli jest stosowana dwulekowa terapia z wykorzystaniem insuliny, to w pierwszej kolejności należy rozpocząć od NPH); insulina NPH jest zalecana do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskich ekspertów klinicznych [7]; insulina NPH jest refundowana ze środków publicznych w Polsce.

Wskazanie	Interwencja	Komparator	Uzasadnienie wyboru komparatora
		<p>WILD+OAD, LINA+OAD, SAKS+OAD, SITA+OAD</p> <p>inne leki z grupy inhibitorów DPP-4 (sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) stosowane w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika</p>	<ul style="list-style-type: none"> leki z grupy inhibitorów DPP-4 są zarejestrowane w Polsce do stosowania w podobnych wskazaniach; leki z grupy inhibitorów DPP-4 są rekomendowane do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej [7]; należą do tej samej grupy leków, co alogliptyna i mają identyczną drogę podania; leki uzyskały pozytywną opinię AOTMiT w zakresie objęcia ich refundacją.

Szczegółowe uzasadnienie wraz z opisem komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [7].

Efekty Zdrowotne (O)

Z uwagi na specyfikę modelu CORE w analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne porównywanych interwencji: zmiana poziomu HbA_{1c}, odsetek chorych osiągających docelowe wartości HbA_{1c} ≤ 7%, zmiany: masy ciała (BMI), poziomu cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, frakcji LDL i HDL oraz częstość hipoglikemii ciężkich i innych niż ciężkie. Pozostałe punkty końcowe uwzględnione w analizie efektywności klinicznej [6] nie są wykorzystywane (brak możliwości zaimplementowania do modelu CORE).

W niniejszej analizie oszacowano:

- koszty stosowania porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnych) u jednego „uśrednionego” chorego na cukrzycę typu 2 w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej;
- wyniki zdrowotne, wyrażone jako zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), przy zastosowaniu porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnych) u jednego „uśrednionego” chorego na cukrzycę typu 2 w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej.

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W analizie wykorzystano uniwersalny model IMS CORE Diabetes Model [5], udostępniony przez firmę Zlecającą, który adaptowano do warunków polskich w zakresie danych wejściowych. Wyniki dotyczące skuteczności porównywanych strategii terapeutycznych przyjęto na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [6].

1.1.1. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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* [3].

1.1.2. Horyzont czasowy

Cukrzyca typu 2 jest chorobą przewlekłą, której konsekwencje zdrowotne objawiają się w okresie całego życia chorego. Biorąc pod uwagę średni wiek startowy pacjenta w modelu, w analizie przyjęto 50-letni horyzont czasowy, co jest równoważne z dożywotnim horyzontem.

1.1.3. Dyskontowanie

W analizie podstawowej, w przypadku horyzontu czasowego dłuższego niż jeden rok, uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 3]. W przypadku horyzontu czasowego nieprzekraczającego jednego roku dyskontowanie nie zostało uwzględnione (roczne stopy dyskontowe na poziomie 0% zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych).

W ramach analizy wrażliwości dla horyzontu czasowego rozważano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych* [3] oraz z *Wytycznymi HTA* [1].

1.1.4. Technika analityczna

Według *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [3] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy kosztów-żyteczności (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-żyteczności, analizy kosztów-efektywności (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

W niniejszej analizie ekonomicznej, na podstawie wyników analizy klinicznej [6], przeprowadzono modelowanie przebiegu życia chorego z cukrzycą typu 2 wykorzystując model CORE. Wynikiem modelowania były koszty oraz wyniki zdrowotne generowane w horyzoncie czasowym analizy.

W celu uwzględnienia wpływu wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej (opóźniającej zastosowanie insulinoaterapii) na kontrolę choroby, redukcję liczby powikłań i poprawę jakości życia w horyzoncie dożywotnim oraz wykazane w analizie efektywności klinicznej [6] występowanie istotnych statystycznie różnic wyników klinicznych pomiędzy rozważaną technologią medyczną ALO+OAD a komparatorami, opłacalność stosowania produktu leczniczego Vipidia® została wykonana w ramach analizy użyteczności kosztów CUA. Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów (CUA) jest inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość w przypadku leczenia skojarzonego z udziałem ALO+OAD zamiast poszczególnych technologii opcjonalnych w horyzoncie analizy, w przeliczeniu na jednego pacjenta, obliczony według wzoru:

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

W analizie CUA wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości progu opłacalności.

Dla porównań, dla których uzyskano brak różnicy w efektach zdrowotnych przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach technologii medycznych o porównywalnej efektywności klinicznej, obliczony według wzoru:

$$\text{Koszt inkrementalny} = \text{Koszt}_{\text{technologia oceniana}} - \text{Koszt}_{\text{technologia opcjonalna}}$$

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w ramach analizy wrażliwości. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości z uwzględnieniem wartości alternatywnych bądź skrajnych. Ponadto w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości oszacowano niepewność wyników deterministycznych wynikającą z niepewności parametrów modelu (parametry losowane są z odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa).

1.2. Model

W celu oceny opłacalności stosowania alogliptyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 posłużono się modelem IMS CORE Diabetes Model (w skrócie CDM) w wersji 9.0. Model CORE jest narzędziem powszechnie wykorzystywanym w analizach ekonomicznych interwencji stosowanych w cukrzycy [42], systematycznie aktualizowanym i walidowanym. Zgodnie z opracowaniami *Palmer 2004* [44] oraz *McEwan 2014* [42] model CDM jest dobrze dopasowany ($R^2=0,9$), co oznacza że wyniki symulacji są zbliżone do tych obserwowanych w długookresowych badaniach klinicznych.

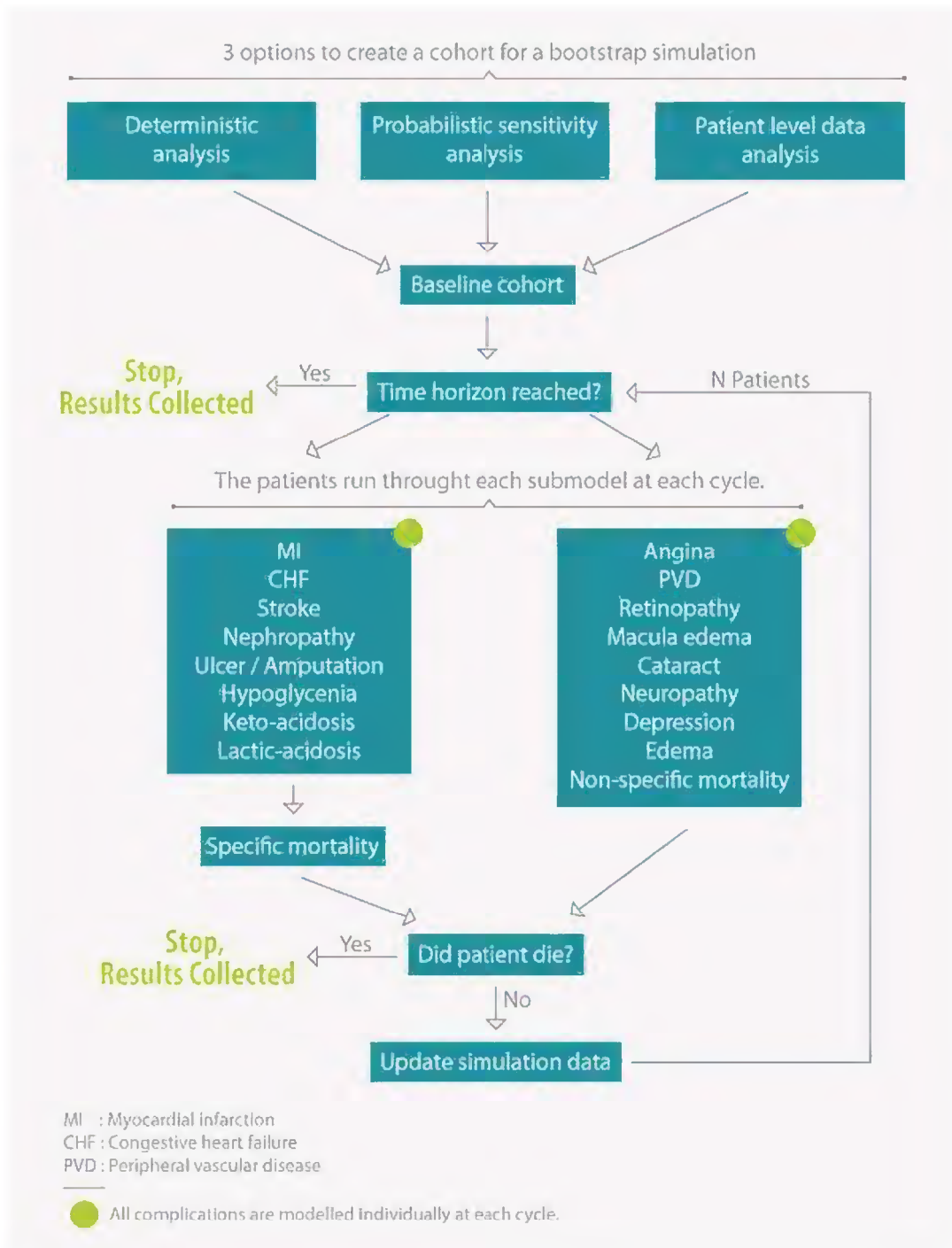
Model CDM jest kompleksowym modelem Markowa z pamięcią. Jego kompleksowość wynika z uwzględnienia kilkunastu powikłań oraz współzależności między ich występowaniem poprzez zastosowanie odpowiednich równań. Powikłania cukrzycy modelowane są w osobnych, ale współzależnych 17 pod-modelach [43]. Pełny opis sposobu działania modelu można odnaleźć w opracowaniu *Palmer 2004* [43].

Podstawowe wyniki analizy uzyskano metodą mikrosymulacji z zastosowaniem metody *bootstrap* z oceną niepewności 2-go rzędu. W ramach mikrosymulacji przeprowadzono 1 000 „prób” symulujących naturalny przebieg choroby u indywidualnego pacjenta w analizowanej hipotetycznej kohorcie pacjentów wraz z 1 000-krotną próbką typu *bootstrap*. Zastosowanie mikrosymulacji jest szczególnie uzasadnione występowaniem istotnych związków pomiędzy zmianami parametrów (poziom hemoglobiny glikowanej, współczynnik BMI, epizody hipoglikemii) a ryzykiem wystąpienia powikłań związanych z cukrzycą typu 2.

1.2.1. Struktura modelu

Model CORE uwzględnia najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w jakich może znaleźć się pacjent z cukrzycą typu 2. Struktura modelu oraz schemat przejść pomiędzy stanami zostały szczegółowo przedstawione w publikacji *Palmer 2004* [43] oraz na stronie internetowej modelu [5, 102].

Diagram 1. Struktura modelu CORE



Leczenie cukrzycy typu 2 jest procesem dynamicznym, w związku z czym uwzględniono kolejne linie leczenia po braku odpowiedzi na rozważane w analizie terapie. Zgodnie z zaleceniami PTD z 2016 roku [13] pierwszą insuliną powinna być insulina bazowa NPH, a jeżeli nie wystarcza ona do uzyskania dobrej kontroli cukrzycy, należy zintensyfikować terapię i rozważyć podanie w 2 dawkach insuliny o przedłużonym działaniu lub mieszanek. Alternatywą jest dołączenie do dotychczasowego leczenia insuliną bazową wstrzyknięć insuliny posiłkowej. W przypadku braku kontroli, można zacząć podawać wstrzyknięcia tej samej insuliny posiłkowej do kolejnego posiłku. W ten sposób łagodnie dochodzi się do intensywnej insulinoterapii metodą wielokrotnych wstrzyknięć.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Zgodnie z powyższym w modelu rozpatrywano następujący schemat leczenia farmakologicznego w przypadku niepowodzenia pierwotnie stosowanej terapii:

- I. inhibitor DPP-4 + OAD,
- II. insulina NPH + OAD,
- III. insulinoterapia złożona.

Leczenie cukrzycy typu 2 musi być dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia - jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA_{1c}, należy przejść do kolejnego etapu. Przyjęto, że pacjenci przyjmują dane terapie, aż do momentu, gdy poziom HbA_{1c} przekroczy 7% po czym przechodzą na kolejny etap leczenia.

Ogólnym celem leczenia cukrzycy jest obniżenie poziomu hemoglobiny glikowanej poniżej 7%, jednakże ustalenie celu leczenia zależy od wielu parametrów m.in. wieku pacjenta, chorób towarzyszących, indywidualnych możliwości wyrównania cukrzycy. W związku z tym w analizie wrażliwości przyjęto, że pacjenci leczeni są porównywanymi schematami leczenia w sposób niezmienny przez [REDAKTOWANE] a następnie otrzymują kolejne linie leczenia.

1.2.1.1. Modelowanie przebiegu życia chorego w zakresie przebiegu symulacji Monte Carlo

Symulacje rozpoczynają się od wprowadzenia do modelu liczby pacjentów. W przypadku mikrosymulacji i symulacji *bootstrap* bez próbkowania (ocena niepewności 2-go rzędu) wyjściowe charakterystyki pacjentów określone są na podstawie uprzednio zdefiniowanych średnich wartości parametrów.

Na początku symulacji przebiegu życia pacjentowi zostaje przypisana początkowa wartość parametrów stanowiących jego charakterystykę, czyli m.in. wiek, płeć, BMI, poziom HbA_{1c}, poziom cholesterolu, ciśnienie krwi (pełen opis znajduje się w rozdziale 1.3.1). Ponadto dla każdego pacjenta losowane jest, zgodnie z zadanym prawdopodobieństwem, występowanie współistniejących powikłań – determinują one stan modelu w jakim pacjent rozpoczyna symulację.

Pacjent przemieszcza się między stanami w modelu zgodnie z prawdopodobieństwami przejść, które są zależne od jego indywidualnych cech (prawdopodobieństwo wystąpienia poszczególnych zdarzeń jest szacowane za pomocą odpowiednich równań matematycznych wiążących ryzyko z charakterystyką pacjenta i przebiegiem jego choroby) [43].

Wystąpienie zdarzenia (powikłania, zgonu) prowadzi do przejścia pacjenta do odpowiedniego stanu modelu. W celu określenia czy w danym cyklu pacjent przejdzie do innego stanu, losowana jest liczba z rozkładu jednostajnego na przedziale [0, 1], która następnie porównywana jest z prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzenia. Jeżeli wylosowana liczba jest mniejsza lub równa od zadanego prawdopodobieństwa, pacjent przechodzi do odpowiedniego stanu modelu. Procedura powtarzana jest dla każdego pacjenta w każdym cyklu i w każdym pod-modelu.

W każdym cyklu modelu kluczowe parametry są aktualizowane. Symulacja kończy się po osiągnięciu założonego horyzontu czasowego.

1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej podsumowano podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- W analizie wykorzystano IMS CORE Diabetes Model wersja 9.0. W rozważanym modelu długość cyklu wynosi 1 rok, z wyjątkiem pod-modeli dla stopy cukrzycowej (1 miesiąc) i hipoglikemii (łagodna – 1 dzień,

ciężka wymagająca interwencji osób trzecich – 1 dzień, ciężka wymagająca interwencji personelu medycznego – 4 miesiące) [102]. Model uwzględnia użycie pamięci (zmiennie śledzące), gdyż w każdym ze stanów istotne znaczenie odgrywa obecność wcześniejszych powikłań cukrzycowych, mających wpływ na dalsze efekty kliniczne pacjenta.

- W celu oszacowania końcowego współczynnika kosztów-użyteczności przeprowadzono 1 000 prób mikrosymulacji dla każdej z rozpatrywanych grup z interwencją, uznając, że taka liczba zapewni względną stabilność otrzymanych wyników zarówno dla końcowych kosztów, jak i efektów zdrowotnych. Następnie pobrano 1 000-krotną próbkę typu *bootstrap*.
- W modelu wykorzystane zostały wyniki międzynarodowych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej oraz dane o zużytych zasobach i kosztach jednostkowych odpowiadających praktyce klinicznej w Polsce i polskim warunkom ekonomicznym. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wyznaczono na podstawie badań odnalezionych w systematycznym wyszukiwaniu. W opracowaniu wykorzystano również opinie ekspertów medycznych uzyskane w wyniku badania ankietowego (kwestionariusz wraz z odpowiedziami przedstawiono w rozdziale 2.6).
- Ze względu na przewlekły charakter schorzenia (koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się w ciągu całego życia) uwzględniono 50-letni (dożywotni) horyzont czasowy.
- Model CORE uwzględnia ryzyko wystąpienia powikłań makroangiopatycznych i mikroangiopatycznych, ryzyko zgonu z powodów związanych z cukrzycą oraz ryzyko zgonu z przyczyn innych niż cukrzyca.
- Przyjęto, że niewystarczająca kontrola glikemii ma miejsce, gdy poziom HbA_{1c} przekracza 7%, co jest zgodne z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [13]. W przypadku stwierdzenia niewystarczającej kontroli glikemii następuje zmiana schematu leczenia.
- Początkowe charakterystyki pacjentów określono na podstawie dostępnych danych z badań randomizowanych oraz badań obserwacyjnych przeprowadzonych w polskiej populacji.
- W modelu uwzględniono koszty leków (wraz z kosztami dodatkowymi), koszty monitorowania terapii oraz koszty prewencji i leczenia powikłań cukrzycy. W kalkulacjach kosztów rocznych przyjęto, że rok ma 365 dni.
- W analizie w ramach leczenia skojarzonego z OAD rozważano leczenie z udziałem metforminy i pochodnej sulfonylomocznika. W analizie założono zużycie leków OAD na poziomie DDD dla każdego z porównywanych schematów.
- W niniejszej analizie współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 100%.

1.2.3. Walidacja modelu

W niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w związku z czym mogą występować nieznaczne różnice pomiędzy wartościami w nim przedstawionymi a wartościami widocznymi w modelu, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

Wykorzystany w niniejszej analizie model CORE składa się z kilku modułów danych, które mogą być modyfikowane przez użytkownika. Użytkownik ma dostęp do zakładki danych wejściowych oraz zestawu danych wejściowych, nie ma natomiast wglądu w strukturę obliczeniową i nie ma możliwości ingerencji w sposób działania modelu, co uniemożliwia jego pełną weryfikację. Należy jednak podkreślić, że model CORE został poddany dokładnej walidacji wewnętrznej przez jego autorów [43, 47] oraz jest systematycznie aktualizowany.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem analizowanej interwencji. Wyszukiwanie przedstawiono w rozdziale 2.1. Wyniki odnalezionych analiz farmakoeconomicznych podsumowano w rozdziale 1.8.

Walidacja zewnętrzna modelu odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak zaznaczyć, że model CORE został poddany szerokiej walidacji (dla 66 symulacji uzyskano $R^2=0,92$ [44]; dla 112 symulacji $R^2=0,9$ [42]) oraz był testowany w ramach konkursu Mount Hood Challenge [5]. Ponadto model opiera się na nowych, zaktualizowanych równaniach ryzyka (UKPDS 82 [48]) stanowiących uaktualnienie podejścia zaprezentowanego w opracowaniu Clarke 2004 [20], które zostały pozytywnie ocenione w publikacji McEwan 2015 [49] jako posiadające zbliżony poziom walidacji zewnętrznej w porównaniu z poprzednimi równaniami, a jako dodatkową korzyść wskazano uwzględnienie większej liczby powikłań. W związku z powyższym można uznać, iż modelowanie z wykorzystaniem CDM dobrze odzwierciedla wyniki zdrowotne.

Na portalu QuintilesIMS Core Diabetes Model [5] znajdują się dokładne informacje odnośnie walidacji i aktualizacji modelu oraz listę opublikowanych analiz bazujących na modelu.

1.3. Parametry modelu

Zakres danych wejściowych modelu CORE obejmuje następujące parametry:

- charakterystyka wejściowa modelowanej populacji (wiek, czas trwania cukrzycy, płeć, rasa, poziom HbA_{1c}, poziom ciśnienia tętniczego (SBP, DBP), poziom całkowitego cholesterolu (TC), poziom cholesterolu frakcji HDL oraz LDL, poziom trójglicerydów (TRIG), wartość BMI (Body Mass Index), wartość przesączania kłębuszkowego (eGFR), poziom hemoglobiny (HAEM), liczba białych krwinek (WBC), tętno, wskaźnik dystrybucji tkanki tłuszczowej (WHR), stopień wydalania albumin z moczem (uAER), poziom kreatyniny, poziom albumin, odsetek palaczy, liczba wypalanych papierosów, spożycie alkoholu, częstość występowania chorób współistniejących),
- skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji na podstawie badań (zmiany w parametrach klinicznych: HbA_{1c}, SBP, TC, HDL, LDL, TRIG, BMI; występowanie łagodnych i ciężkich hipoglikemii, obrzęków; ryzyko względne wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych),
- strategia leczenia w przypadku niepowodzenia pierwotnie stosowanej terapii,
- koszty związane ze stosowaniem zdefiniowanych interwencji i schematów leczenia (koszty leków, koszty badań laboratoryjnych), koszty leczenia krótko- i długoterminowych powikłań, koszty pośrednie,
- stopy dyskontowe (dla kosztów i efektów zdrowotnych),
- użyteczności (lub obniżenia użyteczności) związane z poszczególnymi stanami zdrowia i powikłaniami,
- dane kliniczne (dane medyczne i epidemiologiczne takie jak prawdopodobieństwa i ryzyka względne postępu choroby oraz występowania powikłań modelowanych na podstawie parametrów fizjologicznych, charakterystyk oraz stanu zdrowia pacjentów),
- pozostałe parametry dotyczące praktyki leczenia pacjentów z cukrzycą (odsetki chorych stosujących leki w ramach profilaktyki chorób układu krążenia, odsetki chorych poddawanych badaniom w kierunku retinopatii i chorób nerek).

Powyższe parametry mają istotny wpływ na przebieg modelowania i prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami. W przypadku braku danych na temat danego parametru model pozwala przyjąć wartości domyślne.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Na potrzeby niniejszej analizy model CORE modyfikowano w zakresie następujących parametrów: charakterystyka wejściowa populacji, skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji, strategia leczenia, koszty, stopy dyskontowe, użyteczności oraz profilaktyka. Dla danych klinicznych przyjęto wartości domyślne zdefiniowane w modelu (uzyskane przez opcję „New clinical”). W celu przeprowadzenia analizy probabilistycznej dla kluczowych parametrów określano ich wartość średnią wraz z błędem standardowym.

Po wprowadzeniu wszystkich danych wejściowych bądź przyjęciu domyślnych wartości określono wartości zmiennych istotnych dla samego procesu symulacji: rodzaj symulacji, długość horyzontu czasowego, liczebność kohorty, liczba symulacji (*bootstrap*), wartość prognozy dla krzywych opłacalności.

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Uwzględnione w modelu IMS CORE Diabetes Model cechy charakteryzujące populację chorych na cukrzycę typu 2 obejmują parametry demograficzne i kliniczne oraz dane na temat występowania chorób współistniejących.

Na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę statystyczną danych z badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [6]. Szczegółowy wykaz badań z dostępnymi wartościami przedstawiono w załączniku (patrz rozdział 2.3). W analizie zastosowano uśrednione wartości parametrów początkowych.

Ze względu na homogeniczność rasową polskiego społeczeństwa przyjęto, że odsetek osób rasy białej wynosi 100%. W zakresie pozostałych parametrów, których nie raportowano w odnalezionych badaniach bądź charakterystycznych dla rozważanej kohorty (populacja polska) wykorzystano dane pochodzące z publikacji: *Witek 2012* (badanie PDRA) [23], *Jankowski 2011* (badanie OPTIMO) [24], *Andel 2008* (badanie DEPAC) [25], *Bajkowska-Fledziukiewicz 2009* [37], opracowania *Kinalska 2004* [26] oraz analizy ekonomicznej *Szmarło 2010* [36]. W przypadku parametrów, dla których wartości nie były raportowane w wymienionych publikacjach, zastosowano domyślnie wartości z modelu CORE.

Celem przeprowadzonego w 2007 r. badania DEPAC była ocena poziomu opieki diabetologicznej w wybranych państwach europejskich, w tym w Polsce (pacjenci z Polski stanowili ok. 40% chorych). W badaniu OPTIMO (lata 2006-2009) przeanalizowano sposób postępowania z pacjentami oraz stopień spełnienia kryteriów kontroli cukrzycy zgodnych z normami PTD. Projekt PDRA (Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce) został utworzony, aby zweryfikować jakość opieki diabetologicznej nad polskimi pacjentami kilka lat po przystąpieniu do Unii Europejskiej (lata 2006-2009). Publikacja *Bajkowska-Fledziukiewicz 2009* [37] przedstawia częstość występowania makroangiopatii, mikroangiopatii, polineuropatii i zespołu stopy cukrzycowej w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 z Wojewódzkiego Ośrodka Diabetologii i Chorób Metabolicznych w Łodzi. Charakterystyka kliniczna chorych z cukrzycą typu 2 została przedstawiona również w analizie kosztów *Kinalska 2004* [26]. Dodatkowo odnaleziono analizę ekonomiczną *Szmarło 2010* [36], w której częstości występowania powikłań określono w wyniku przeprowadzonej metaanalizy danych w programie MIX.

W przypadku, gdy częstość występowania danego powikłania była raportowana w kilku badaniach, w pierwszej kolejności skorzystano z publikacji *Witek 2012* [23] i *Jankowski 2011* [24], kierując się datą przeprowadzenia badania (lata 2006-2009). Ponadto, dane raportowane w badaniu *Witek 2012* [23] są bardziej precyzyjne, gdyż zawierają średnie wartości pomiarów poszczególnych parametrów wraz z odchyleniami standardowymi (które przeliczono na SE). Kolejnym źródłem danych była analiza *Szmarło 2010* [36] ze względu na przeprowadzoną przez autorów metaanalizę odnalezionych częstości występowania powikłań.

W poniższej tabeli zestawiono wyjściowe charakterystyki, które wykorzystywano w modelowaniu w analizie podstawowej.

Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – analiza podstawowa

Parametr	Wartość przyjęta w analizie		Źródło
	Średnia	SE	
Dane demograficzno-kliniczne			
Wiek [lata]	55,38	0,19	średnia na podstawie danych z badań klinicznych przedstawionych w załączniku (rozdział 2.3)
Średni czas trwania cukrzycy typu 2 [lata]	6	0,26	
Płeć	50,15% mężczyzn		
Rasa	100% rasa biała		założenie
HbA _{1c} [%]	8,03	0,15	średnia na podstawie danych z badań klinicznych przedstawionych w załączniku (rozdział 2.3)
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (SBP) [mmHg]	127,77	0,88	
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (DBP) [mmHg]	78,88	0,99	
Całkowity cholesterol (T-CHOL) [mg/dl]	195,67	0,79	na podstawie <i>Witek 2012</i> [23]
Cholesterol HDL [mg/dl]	50,27	0,40	na podstawie <i>Witek 2012</i> [23]
Cholesterol LDL [mg/dl]	112,14	0,80	na podstawie <i>Witek 2012</i> [23]
Trójglicerydy (TRIG) [mg/dl]	172,71	2,64	na podstawie <i>Witek 2012</i> [23]
BMI [kg/m ²]	31,06	0,23	średnia na podstawie danych z badań klinicznych przedstawionych w załączniku (rozdział 2.3)
Wartość przesączania kłębuszkowego (eGFR) [ml/min/1.73m ²]	77,5	-	wartość domyślna modelu CORE
Hemoglobina (HAEM) [gr/dl]	14,5	-	wartość domyślna modelu CORE
Liczba krwinek białych (WBC) [10 ⁶ /l]	6,8	-	wartość domyślna modelu CORE
Rytm serca [uderzenia/min]	76,2	0,12	na podstawie <i>Witek 2012</i> [23]
Współczynnik WHR	0,93	0,0014	na podstawie <i>Witek 2012</i> [23]
Współczynnik wydalania albumin z moczem (uAER) [mg/mmol]	3,1	-	wartość domyślna modelu CORE
Kreatynina (Ser_Creat) [mg/dl]	1,1	-	wartość domyślna modelu CORE
Albumina (Ser_alb) [g/dl]	3,9	-	wartość domyślna modelu CORE
Odsetek palaczy [%]	13,10%	-	<i>Jankowski 2011</i> [24]
Liczba wypalonych papierosów/dzień	2	-	wartość domyślna modelu CORE
Spożycie alkoholu [Oz/tydzień]	5	-	wartość domyślna modelu CORE
Częstość występowania powikłań			
Sercowo-naczyniowe			
Zawał mięśnia sercowego	7,90%		<i>Jankowski 2011</i> [24]
Dławica piersiowa	9,45%		wartość domyślna modelu CORE
Choroba naczyń obwodowych	11,00%		<i>Witek 2012</i> [23]
Udar mózgu	5,30%		<i>Jankowski 2011</i> [24]
Niewydolność serca	15,51%		<i>Kinalska 2004</i> [26]
Migotanie przedsionków	3,30%		<i>Kinalska 2004</i> [26]
Przerost lewej komory serca	3,00%		wartość domyślna modelu CORE
Schorzenia nerek			
Mikroalbuminuria	19,14%		<i>Kinalska 2004</i> [26]
Białkomocz	13,90%		wartość domyślna modelu CORE
Schyłkowa niewydolność nerek	0,47%		<i>Andel 2008</i> [25]
Retinopatie			
Retinopatia nieproliferacyjna	31,01%		<i>Szurto 2010</i> [36]
Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa	1,65%		<i>Szurto 2010</i> [36]
Ciężka utrata wzroku	1,12%		<i>Szurto 2010</i> [36]
Obrzęk płamki	0,00%		wartość domyślna modelu CORE
Zaćma	14,00%		wartość domyślna modelu CORE
Niezakażone owrzodzenie stopy	2,70%		<i>Witek 2012</i> [23]

Parametr	Wartość przyjęta w analizie		Źródło
	Średnia	SE	
Zakażone owrzodzenie stopy	0,00%		wartość domyślna modelu CORE
Wyleczone owrzodzenie stopy	0,00%		wartość domyślna modelu CORE
Amputacja	2,30%		Bajkowska-Fledziukiewicz 2009 [37]
Inne			
Neuropatia	32,50%		Witek 2012 [23]
Depresja	0,00%		wartość domyślna modelu CORE

Z uwagi na dużą ilość odnalezionych danych dotyczących częstości występowania powikłań, alternatywne wartości bazowe (czynniki ryzyka) testowano w ramach analizy wrażliwości. Jeżeli w badaniach nie występowały różnice w stosunku do wartości przyjętych w analizie podstawowej, nie było konieczności uwzględnienia tych parametrów w analizie wrażliwości.

Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – analiza wrażliwości

Rodzaj powikłania	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości			
	Minimum	Źródło	Maksimum	Źródło
Sercowo-naczyniowe				
Zawał mięśnia sercowego	-		18,95%	Szurto 2010 [36]
Dławica piersiowa	-		31,00%	Andel 2008 [25]
Choroba naczyń obwodowych	-		15,60%	Andel 2008 [25]
Udar mózgu	3,11%	Szurto 2010 [36]		-
Niewydolność serca	0,00%	wartość domyślna modelu CORE		-
Schorzenia nerek				
Mikroalbuminuria	13,90%	wartość domyślna modelu CORE		-
Białkomocz	-		20,30%	Bajkowska-Fledziukiewicz 2009 [37]
Retinopatie				
Retinopatia nieproliferacyjna	-		66,10%	wartość domyślna modelu CORE
Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa	-		6,00%	wartość domyślna modelu CORE
Ciężka utrata wzroku	0,34%	Andel 2008 [25]	7,90%	wartość domyślna modelu CORE
Niezakażone owrzodzenie stopy	-		10,50%	wartość domyślna modelu CORE
Amputacja	1,70%	Andel 2008 [25]	3,94%	Szurto 2010 [36]
Inne				
Neuropatia	5,11%	Szurto 2010 [36]		-

1.3.2. Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji

W niniejszej analizie parametry, przy pomocy których oceniona została skuteczność poszczególnych schematów leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 stanowiły: poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), odsetek chorych osiągających docelowe wartości HbA_{1c} ≤ 7%, poziom BMI, poziom cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL, trójglicerydów oraz częstość hipoglikemii ciężkich i innych niż ciężkie.

Wartości dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych strategii leczenia cukrzycy typu 2 określono w oparciu o wyniki wykonanej analizy efektywności klinicznej [6]. W przypadku zaobserwowania istotnej statystycznie różnicy w zakresie ocenianego punktu końcowego efektywność komparatorów kalkulowano na podstawie efektywności interwencji oraz wyników analizy klinicznej [6]. W przypadku wyniku nieistotnego

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

statystycznie nie uwzględniono efektu (brak różnicy w leczeniu), co oznacza zastosowanie jednakowej wartości dla porównywanych ramion.

Skuteczność i bezpieczeństwo ALO+OAD wyznaczono na podstawie metaanalizy danych z badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej [6] (*DeFronzo 2012* [50], *Del Prato 2014* [51], *Nauck 2009* [53], *Pratley 2009* [52]). W poniższych tabelach przedstawiono wartości przyjęte dla rozważanej interwencji.

Tabela 5. Wyniki analizy skuteczności dla interwencji (zmienne ciągłe)

Parametr	Badanie	Okres obserwacji	N	Średnia zmiana	SE	Meta-analiza*			
						MD	LCI	UCI	SE
HbA _{1c} [%]**	<i>DeFronzo 2012</i>	≤52 tygodni	123	-0,9	0,081	-0,70	-0,85	-0,55	0,076
	<i>Del Prato 2014</i>		382	-0,76	0,027				
	<i>Nauck 2009</i>		203	-0,6	0,1				
	<i>Pratley 2009</i>		198	-0,53	0,058				
	<i>Del Prato 2014</i>		104 tygodnie	382	-0,72				
BMI [kg/m ²]***	<i>DeFronzo 2012</i>	≤52 tygodni	123	-0,23	0,10	-0,13	-0,40	0,13	0,133
	<i>Del Prato 2014</i>		868	-0,31	0,04				
	<i>Nauck 2009</i>		198	-0,23	0,07				
	<i>Pratley 2009</i>		198	0,24	0,07				
	<i>Del Prato 2014</i>		104 tygodnie	868	-0,31				
Cholesterol całkowity [mg/dl]	<i>DeFronzo 2012</i>	≤52 tygodni	123	0,9	2,84	0,18	-2,29	2,64	1,26
	<i>Nauck 2009</i>		202	1,9	1,96				
	<i>Pratley 2009</i>		196	-2	2,01				
	<i>Del Prato 2014</i>		104 tygodnie	878	1				
Trójglicerydy [mg/dl]	<i>DeFronzo 2012</i>	≤52 tygodni	123	-15,2	7,71	-9,82	-18,51	-1,13	4,43
	<i>Nauck 2009</i>		202	-14,1	6,69				
	<i>Pratley 2009</i>		196	6,1	9,25				
	<i>Del Prato 2014</i>		104 tygodnie	878	-2,8				
LDL [mg/dl]	<i>DeFronzo 2012</i>	≤52 tygodni	119	3,6	2,44	0,57	-3,56	4,70	2,11
	<i>Nauck 2009</i>		195	2	1,63				
	<i>Pratley 2009</i>		190	-3,3	1,68				
	<i>Del Prato 2014</i>		104 tygodnie	878	-0,5				
HDL [mg/dl]	<i>DeFronzo 2012</i>	≤52 tygodni	123	1,3	0,71	0,76	0,20	1,31	0,28
	<i>Nauck 2009</i>		201	0,8	0,43				
	<i>Pratley 2009</i>		196	0,5	0,44				
	<i>Del Prato 2014</i>		104 tygodnie	878	1,7				

*Wartości otrzymano w wyniku metaanalizy statystycznej danych z badań włączonych do analizy klinicznej [6]. W odniesieniu do parametrów, dla których stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność wyników, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań zastosowano model efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*). Jeżeli nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników, wykorzystano model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela.

**Dla 1 cyklu zastosowano wartość z badań o okresie ≤52 tygodni, a dla kolejnego cyklu przyjęto wartość otrzymaną dla 104 tygodni.

***W badaniach oceniano wpływ porównywanych interwencji na masę ciała pacjentów, jednak nie przedstawiono danych dotyczących zmiany wskaźnika masy ciała (BMI). Kalkulacje zmiany wskaźnika masy ciała oparto na założeniu, że średnia procentowa zmiana BMI jest równa średniej procentowej zmianie masy ciała. Wartość BMI obliczono na podstawie wzoru $BMI = \text{waga} / \text{wzrost}^2$ uwzględniając dane na temat zmiany wagi ciała i przyjmując wzrost na poziomie 170 cm.

Tabela 6. Wyniki analizy skuteczności (zmienne dichotomiczne) dla interwencji

Parametr	Badanie	Okres obserwacji	N	n	%	Meta-analiza*			
						Proporcja	LCI	UCI	SE
HbA1c ≤ 7%	<i>DeFronzo 2012</i>	≤52 tygodni	129	35	27,1%	0,406	0,279	0,540	0,07
	<i>Del Prato 2014</i>		878	487	55,5%				
	<i>Nauck 2009</i>		207	92	44,4%				
	<i>Pratley 2009</i>		198	69	34,8%				
	<i>Del Prato 2014</i>	104 tygodnie	878	426	48,5%				

*Wartości otrzymano w wyniku metaanalizy statystycznej danych z badań włączonych do analizy klinicznej [6]. W odniesieniu do parametrów, dla których stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność wyników, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań zastosowano model efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*). Jeżeli nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników, wykorzystano model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy klinicznej w zakresie parametrów istotnych statystycznie.

Tabela 7. Efekty leczenia – dane do modelu

Parametr	ALO+OAD versus:				
	WILD+OAD	LINA+OAD	SAKS+OAD	SITA+OAD	NPH+OAD
≤52 tygodni					
Zmiana (redukcja) HbA _{1c} [%]	NS	NS	NS	NS	NS
Odsetek chorych z HbA _{1c} ≤7%	NS	NS	1,70 (1,04; 2,59)	NS	NS
Zmiana BMI [kg/m ²]*	NS	1,26 (0,38; 1,89)	NS	NS	-
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego [mg/dl]	NS	-	NS	NS	-
Zmiana poziomu trójglicerydów [mg/dl]	NS	-	NS	NS	-
Zmiana poziomu LDL [mg/dl]	NS	-	-18,74 (-28,24; -9,27)	NS	-
Zmiana poziomu HDL [mg/dl]	NS	-	NS	NS	-
Ciężkie hipoglikemie	NS	-	NS	-	-
Hipoglikemie inne niż ciężkie	NS	NS	NS	NS	NS
≤104 tygodni					
Zmiana (redukcja) HbA _{1c} [%]	NS	-0,33 (-0,46; -0,20)	NS	NS	-
Odsetek chorych z HbA _{1c} ≤7%	1,34 (1,03; 1,74)	1,55 (1,16; 2,06)	-	-	-
Zmiana BMI [kg/m ²]*	-1,32 (-1,69; -0,96)	0,84 (0,27; 1,41)	-0,87 (-1,27; -0,47)	NS	-
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego [mg/dl]	-	-3,60 (-6,92; -0,27)	-	-	-
Zmiana poziomu trójglicerydów [mg/dl]	-	NS	-	-	-
Zmiana poziomu LDL [mg/dl]	-	NS	-	-	-
Zmiana poziomu HDL [mg/dl]	-	NS	-	-	-
Ciężkie hipoglikemie	-	NS	NS	-	-
Hipoglikemie inne niż ciężkie	0,45 (0,21; 0,87)	0,31 (0,15; 0,58)	NS	0,48 (0,22; 0,95)	-

*W badaniach oceniano wpływ porównywanych interwencji na masę ciała pacjentów, jednak nie przedstawiono danych dotyczących zmiany wskaźnika masy ciała (BMI). Kalkulacje zmiany wskaźnika masy ciała oparto na założeniu, że średnia procentowa zmiana BMI jest równa średniej procentowej zmianie masy ciała. Wartość BMI obliczono na podstawie wzoru BMI=waga/wzrost² uwzględniając dane na temat zmiany wagi ciała i przyjmując wzrost na poziomie 170 cm.

NS- wynik nieistotny statystycznie

Redukcja poziomu HbA_{1c} oraz odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie

Dla porównań ALO+OAD versus WILD+OAD; ALO+OAD versus LINA+OAD i ALO+OAD versus SAKS+OAD zaobserwowano istotne statystycznie różnice w zakresie odsetka pacjentów osiągających określony próg

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

docelowej wartości HbA_{1c}. W związku z powyższym zastosowano alternatywne podejście dostępne w modelu CORE (*treatment-to-target approach*) polegające na wprowadzeniu (zamiast średniej zmiany HbA_{1c}) odsetków pacjentów osiągających określony próg docelowej wartości HbA_{1c}. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi leczenia cukrzycy [13] celem terapii cukrzycy typu 2 w zakresie glikemii jest osiągnięcie kryterium wyrównania gospodarki węglowodanowej wynoszącego ≤7%. Dla porównania ALO+OAD versus LINA+OAD zaobserwowano ponadto istotne statystycznie różnice w zakresie zmiany HbA_{1c}, w związku z czym w ramach analizy wrażliwości wykorzystano standardowe podejście modelu CORE.

Dla porównania ALO+OAD versus NPH+OAD nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie omawianych parametrów skuteczności, w związku z czym przyjęto jednakową wartość redukcji poziomu HbA_{1c} dla obu grup. Z uwagi na brak wyników w okresie dłuższym, zastosowano wartość wyznaczoną na podstawie danych z badań o okresie obserwacji ≤52 tygodni. W modelowaniu wykorzystano standardową technikę CDM (*change in baseline HbA_{1c}*). W każdym kolejnym cyklu modelu, wartość HbA_{1c} aktualizowano zgodnie z naturalną progresją parametru określoną domyślnie w modelu CORE.

Dla porównania ALO+OAD versus SITA+OAD w celu uwzględnienia wyników redukcji HbA_{1c} w podziale w zależności od długości okresu obserwacji badań zastosowano model naturalnej progresji HbA_{1c} (dostępny w modelu CORE jako *treatment specific HbA_{1c} progression*). Wartość HbA_{1c} po pierwszym i drugim roku leczenia w modelu przyjęto na poziomach wyznaczonych dla interwencji, co wynikało z wykazanego w analizie klinicznej braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w ocenianym punkcie końcowym. W każdym kolejnym cyklu modelu, wartość tę aktualizowano zgodnie z naturalną progresją określoną domyślnie w modelu CORE (tempo rocznej progresji jest stałe w czasie i wynosi 0,15%/rok).

W modelu uwzględniono redukcję poziomu hemoglobiny glikowanej u chorych z cukrzycą typu 2 stosujących insulinoterapię prostą (kolejna linia leczenia po schemacie inhibitor DPP-4+OAD) oraz insulinoterapię złożoną (kolejna linia leczenia po terapii NPH+OAD). W tym celu wykorzystano wyniki metaanalizy przeprowadzonej w ramach raportu HTA dla insuliny długodziałającej [101], w której wzięto pod uwagę terapie skojarzone stosowane na 3 i 4 etapie leczenia cukrzycy typu 2.

Tabela 8. Redukcja poziomu HbA_{1c} – kolejne linie leczenia

Schemat leczenia	Okres obserwacji	Średnia zmiana HbA _{1c} (SE) [%]
LAA+bolus±OAD/NPH+bolus±OAD/MIX+OAD	36-52	-1,887* (0,260)
NPH+OAD (kolejna linia leczenia po schemacie inhibitor DPP-4+OAD)	tygodni**	-1,500 (0,092)

*brak efektu różniącego pomiędzy rozważanymi ramionami terapeutycznymi w postaci średniej różnicy w zakresie punktu końcowego

**okres zbieżny z długością cyklu w modelu

Zmiana BMI

Zmianę wskaźnika BMI modelowano na podstawie wyników z dłuższego okresu obserwacji (wyniki badań krótkoterminowych nie odzwierciedlają w pełni skuteczności ocenianej interwencji, efekt w postaci zmiany wagi ciała można zaobserwować po dłuższym okresie obserwacji). Uzasadnieniem dla przyjęcia w modelu różnych wartości zmiany BMI w ramionach interwencji (ALO+OAD) i komparatorów: WILD+OAD, LINA+OAD, SAKS+OAD są istotne statystycznie różnice w zakresie zmiany masy ciała, wykazane w analizie efektywności klinicznej. W przeprowadzanej analizie przyjęto konserwatywnie, iż insulinoterapia złożona nie wpływa na zmianę masy ciała.

Zgodnie z domyślnym założeniem modelu CORE, wartość BMI nie ulega zmianie w kolejnych cyklach modelu.

Poziom cholesterolu, LDL, HDL i trójglicerydów

W zakresie następujących parametrów fizjologicznych: całkowity cholesterol, HDL, LDL i trójglicerydy wybrano możliwe dostępne dane. Dla porównania ALO+OAD versus LINA+OAD zastosowano dane długoterminowe. Dla porównań ALO+OAD versus WILD+OAD, ALO+OAD versus SAKS+OAD i ALO+OAD versus SITA+OAD wykorzystano

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

dane z krótkiego okresu. Z uwagi na brak danych o zmianie rozważanych parametrów dla porównania interwencji z NPH+OAD założono brak zmiany wartości parametrów. Przyjęto również, że pacjenci przechodzący modyfikację leczenia na insulinoterapię złożoną nie otrzymują dodatkowego efektu w postaci zmiany poziomu cholesterolu, LDL, HDL i trójglicerydów. Niezależnie od założenia dotyczącego zmiany początkowej, w modelu CORE uwzględniano naturalną progresję parametrów fizjologicznych w czasie, modelowaną w oparciu o długookresowe badania Framingham i/lub UKPDS.

Epizody hipoglikemii

Częstość występowania hipoglikemii dla każdej z rozważanych strategii leczenia w modelu wprowadzono do modelu CORE w postaci liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii oraz liczby epizodów hipoglikemii innych niż ciężkie w przeliczeniu na 100 pacjentolat.

Częstość występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii we włączonych badaniach klinicznych była generalnie bardzo niska (w ramieniu ALO+OAD wynosiła 0), a przeprowadzona analiza [6] nie wykazała istotnych statystycznie różnic między interwencją a komparatorami. W związku z powyższym, w modelu przyjęto jednakowe częstości ciężkich epizodów w rozważanych grupach oszacowane na podstawie wszystkich dostępnych badań jako iloraz sumy epizodów oraz sumy osobolat obserwacji przemnożony przez 100. Dla porównania ALO+OAD versus NPH+OAD nie oceniano częstości epizodów ciężkiej hipoglikemii z uwagi na brak danych klinicznych.

W przypadku epizodów hipoglikemii innych niż ciężkie zaobserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy rozważanymi grupami, a zatem efektywność komparatorów kalkulowano na podstawie efektywności interwencji oraz wyników analizy klinicznej (Tabela 7).

Dane na temat częstości występowania epizodów hipoglikemii w poszczególnych badaniach zebrano poniżej.

Tabela 9. Wyniki oceny bezpieczeństwa w zakresie częstości występowania hipoglikemii

Parametr	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	Liczba epizodów (n)	Liczba epizodów na osoborok	Liczba osobolat	Liczba epizodów na 100 pacjentolat
Ciężkie hipoglikemie	<i>Nauck 2009</i>	ALO+OAD	26 tygodni	210	0	0	105	0,09
	<i>Pratley 2009</i>	ALO+OAD	26 tygodni	198	0	0	99	
	<i>Scherthauer 2015</i>	SAKS+OAD	52 tygodnie	359	4	0,011	359	
	<i>Göke 2010</i>	SAKS+OAD	52 tygodnie	428	0	0	428	
	<i>Ferrannini 2009</i>	WILD+OAD	52 tygodnie	1389	0	0	1389	
	<i>Garber 2008</i>	WILD+OAD	24 tygodnie	170	0	0	78	
	<i>Chacra 2011</i>	SAKS+OAD	76 tygodni	253	1	0,003	370	
	<i>Del Prato 2014</i>	ALO+OAD	104 tygodnie	878	0	0	1756	
	<i>Gallwitz 2012</i>	LINA+OAD	104 tygodnie	776	1	0,001	892	
	<i>Göke 2013</i>	SAKS+OAD	104 tygodnie	428	0	0	856	
Hipoglikemie inne niż ciężkie	<i>Nauck 2009</i>	ALO+OAD	26 tygodni	210	0	0,00	105	9,31
	<i>Pratley 2009</i>	ALO+OAD	26 tygodni	198	19	0,192	99	
	<i>Del Prato 2014</i>	ALO+OAD	104 tygodnie	878	12	0,007	1756	

Liczbę epizodów hipoglikemii innych niż ciężkie obliczono jako różnica liczby wszystkich epizodów oraz ciężkich epizodów.

Liczbę epizodów na 100 pacjentolat obliczono ze wzoru: liczba epizodów/100-pacjentolat = liczba epizodów/ liczba osobolat x 100.

Dane dotyczące częstości występowania epizodów hipoglikemii w przypadku insulinoterapii złożonej/intensywnej oraz kolejnej linii leczenia po schemacie inhibitor DPP-4+OAD zaczerpnięto z raportu HTA [101].

Tabela 10. Częstość hipoglikemii – kolejne linie leczenia

Schemat leczenia	Okres obserwacji	Częstość hipoglikemii ciężkich/ pacjent/rok	Częstość hipoglikemii objawowych/ pacjent/rok	Liczba epizodów na 100 pacjentolat	
				Ciężkie hipoglikemie	Hipoglikemie inne niż ciężkie
LAA+bolus±OAD/NPH+bolus±OAD/MIX+OAD	36-52 tygodni	0,104	9,89	10,4	989
NPH+OAD (kolejna linia leczenia po schemacie inhibitor DPP-4+OAD)		0,0235	9,928	2,35	992,80

Zestawienie parametrów klinicznych

Zbiorcze zestawienie parametrów klinicznych zastosowanych w modelu CORE zamieszczono w poniższej tabeli. Dla ramienia interwencji ($P_{ALO+OAD}$) przyjęto odpowiednie wartości z Tabela 5, Tabela 6 i Tabela 9 (wynik metaanalizy danych z badań). Parametry dla ramienia komparatora $P_{KOMPARATOR}$ zostały skalkulowane na podstawie $P_{ALO+OAD}$ i wyników analizy klinicznej (Tabela 7) w następujący sposób:

$P_{KOMPARATOR} = P_{ALO+OAD} - MD$, w przypadku gdy wynikiem metaanalizy sieciowej była średnia różnica (MD)

oraz $P_{KOMPARATOR} = \frac{P_{ALO+OAD} \cdot \frac{1}{OR}}{1 - P_{ALO+OAD} + \frac{1}{OR} \cdot P_{ALO+OAD}}$ w przypadku miary efektywności w postaci OR.

W odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii $P_{ALO+OAD}$ obliczono za pomocą wzoru matematycznego:

$$P_{ALO+OAD} = 1 - \exp(-\text{częstość}).$$

Tabela 11. Zestawienie parametrów klinicznych zastosowanych w modelu CORE

Parametr (P)	ALO+OAD	Komparator
ALO+OAD versus WILD+OAD		
Odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom $HbA_{1c} \leq 7\%$	48,52%	41,29%
Średnia zmiana BMI [kg/m ²]	-0,31	1,01
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego [mg/dl]	0,18	0,18
Zmiana poziomu trójglicerydów [mg/dl]	-9,82	-9,82
Zmiana poziomu LDL [mg/dl]	0,57	0,57
Zmiana poziomu HDL [mg/dl]	0,76	0,76
Średnia liczba epizodów hipoglikemii innej niż ciężka /100 pacjentów/rok	1,58	2,01
Średnia liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii /100 pacjentów/rok	0,09	0,09
ALO+OAD versus LINA+OAD		
Odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom $HbA_{1c} \leq 7\%$	48,52%	37,81%
Średnia zmiana BMI [kg/m ²]	-0,31	-1,15
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego [mg/dl]	1,00	4,60
Zmiana poziomu trójglicerydów [mg/dl]	-2,80	-2,80
Zmiana poziomu LDL [mg/dl]	-0,50	-0,50
Zmiana poziomu HDL [mg/dl]	1,70	1,70
Średnia liczba epizodów hipoglikemii innej niż ciężka /100 pacjentów/rok	1,58	2,25
Średnia liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii /100 pacjentów/rok	0,09	0,09
ALO+OAD versus SAKS+OAD		
Odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom $HbA_{1c} \leq 7\%$	40,61%	28,68%
Średnia zmiana BMI [kg/m ²]	-0,31	0,56
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego [mg/dl]	0,18	0,18
Zmiana poziomu trójglicerydów [mg/dl]	-9,82	-9,82

Parametr (P)	ALO+OAD	Komparator
Zmiana poziomu LDL [mg/dl]	0,57	19,31
Zmiana poziomu HDL [mg/dl]	0,76	0,76
Średnia liczba epizodów hipoglikemii innej niż ciężka /100 pacjentów/rok	1,58	1,58
Średnia liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii /100 pacjentów/rok	0,09	0,09
ALO+OAD versus SITA+OAD		
Średnia zmiana HbA _{1c} [%] (1 rok)	-0,70	-0,70
Średnia zmiana HbA _{1c} [%] (2 rok)	-0,02	-0,02
Średnia zmiana BMI [kg/m ²]	-0,31	-0,31
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego [mg/dl]	0,18	0,18
Zmiana poziomu trójglicerydów [mg/dl]	-9,82	-9,82
Zmiana poziomu LDL [mg/dl]	0,57	0,57
Zmiana poziomu HDL [mg/dl]	0,76	0,76
Średnia liczba epizodów hipoglikemii innej niż ciężka /100 pacjentów/rok	1,58	1,97
Średnia liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii /100 pacjentów/rok	0,09	0,09
ALO+OAD versus NPH+OAD		
Średnia zmiana HbA _{1c} [%]	-0,70	-0,70
Średnia liczba epizodów hipoglikemii innej niż ciężka /100 pacjentów/rok	9,31	9,31

Dla każdego porównania zastosowano dane z przystającego okresu dla interwencji i komparatora. W przypadku braku danych długoterminowych do modelu wykorzystano dane z krótkiego okresu.

W modelu CORE zastosowano jednakową wartość dla parametrów SHE1 i SHE2 (liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii wymagających interwencji osób trzecich/ personelu medycznego na 100-pacjentolat).

W analizie wrażliwości rozważano warianty, w których modyfikowano podstawowe wartości zmiany parametrów z zakresu skuteczności klinicznej wykorzystując dostępne dane z krótszego okresu obserwacji.

1.3.3. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i świadczeniobiorcy). W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty porównywanych terapii farmakologicznych: ALO (produkt leczniczy Vipidia®)+OAD, WILD+OAD, SAKS+OAD, SITA+OAD, LINA+OAD, NPH+OAD,
- koszty monitorowania pacjentów z populacji docelowej,
- koszty dodatkowe związane z insulinoterapią, w skład których wchodzi koszty testów paskowych do oznaczania stężenia glukozy we krwi oraz koszty igieł,
- koszty prewencji i leczenia powikłań cukrzycy typu 2.

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu kosztów zaczerpniętych z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [38].

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu.

1.3.3.1. Koszty leków

Koszty leków z grupy inhibitorów DPP-4

W analizie uwzględniono następujące produkty lecznicze:

- Vipidia® (alogliptyna),
- Januvia®, Xelevia®, Ristaben® (sitagliptyna),

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

- Galvus® (wildagliptyna),
- Onglyza® (saksagliptyna),
- Trajenta® (linagliptyna).

Zalecana dawka dobowa alogliptyny w leczeniu skojarzonym z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika to 25 mg [4], co jest zgodne z wielkością DDD dla ALO. Dostosowanie dawki ze względu na wiek pacjentów nie jest konieczne. W stosunku do pozostałych inhibitorów DPP-4 dawki określone przez ChPL są również zbieżne z ich wartościami DDD (SITA - 100 mg, WILD - 100 mg, SAKS - 5 mg, LINA - 5 mg) [10].

Podstawę obliczeń kosztów z udziałem powyższych leków stanowił średni koszt za dzienną dawkę ważony udziałami poszczególnych preparatów. Szczegóły przeprowadzonych kalkulacji zostały opisane w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [8]. W wariantcie podstawowym założono refundację tylko i wyłącznie alogliptyny, natomiast w ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz, w którym produkt leczniczy Vipidia® zostanie objęty refundacją w analizowanym wskazaniu wraz z pozostałymi dostępnymi inhibitorami DPP-4.

Tabela 12. Koszty jednostkowe inhibitorów DPP-4

DPP-4	Produkt leczniczy, dawka	Liczba DDD w opak.	Koszt/DDD		Udziały opakowania w obrębie substancji czynnej	Średni ważony koszt/DDD	
			persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
SITA	Januvia 100 mg	28	0,00	4,82	29,37%	0,00	4,47
	Xelevia 100 mg	28	0,00	4,82	29,37%		
	Ristaben 100 mg	28	0,00	4,63	41,25%		
WILD	Galvus 50 mg	14	0,00	7,37	61,53%	0,00	7,39
	Galvus 50 mg	28	0,00	7,41	38,47%		
SAKS	Onglyza 5 mg	30	0,00	7,35	100,00%	0,00	7,35
ALO	Vipidia 25 mg	28	■	■	■	■	■
	Vipidia 12,5 mg	14	■	■	■	■	■
LINA	Trajenta 5 mg	30	0,00	6,73	0,09%	0,00	4,14
	Trajenta 5 mg	28	0,00	4,14	99,91%		

Tabela 13. Koszty jednostkowe inhibitorów DPP-4 przy założeniu równoczesnej refundacji gliptyn (wariant analizy wrażliwości)

DPP-4	Produkt leczniczy, dawka	Liczba DDD w opak.	Koszt/DDD		Udziały opakowania w obrębie substancji czynnej	Średni ważony koszt/DDD	
			persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
SITA	Januvia 100 mg	28	■	4,82	29,37%	■	4,47
	Xelevia 100 mg	28	■	4,82	29,37%		
	Ristaben 100 mg	28	■	4,63	41,25%		
WILD	Galvus 50 mg	14	■	7,37	61,53%	■	7,39
	Galvus 50 mg	28	■	7,41	38,47%		
SAKS	Onglyza 5 mg	30	■	7,35	100,00%	■	7,35
ALO	Vipidia 25 mg	28	■	■	■	■	■
	Vipidia 12,5 mg	14	■	■	■	■	■
LINA	Trajenta 5 mg	30	■	6,73	0,09%	■	4,14
	Trajenta 5 mg	28	■	4,14	99,91%		

Koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych MET, SU

W analizie ekonomicznej w ramach kosztów OAD uwzględniono koszty MET oraz SU stosowanych w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, tj. koszty produktów leczniczych refundowanych w ramach grup limitowych: 15.0, *Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina* oraz 16.0, *Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika*.

W odniesieniu do leków OAD za dzienną dawkę przyjęto wartość zgodną z wielkością DDD [10] (MET: DDD=2000 mg, glibepiryd: DDD=2 mg, gliklazyd DDD=60 mg dla tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu oraz DDD = 160 mg dla tabletek o standardowym uwalnianiu, glipizyd: DDD=10 mg). Oszacowanie średniego kosztu MET i SU przedstawiono w analizie wpływu na budżet [8]. Koszt terapii z udziałem OAD obliczono jako średnią kosztów MET i SU, ważonych odsetkiem pacjentów stosujących dane substancje czynne na podstawie badania *Witek 2012* [23].

Tabela 14. Średni koszt OAD

Rodzaj OAD	Średni koszt/DDD [PLN]		Odsetek pacjentów stosujących daną terapię *	Średni ważony koszt/DDD [PLN]	
	persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
Metformina	0,33	0,63	60,17%	0,26	0,57
Pochodne sulfonylomocznika	0,16	0,48	39,83%		

*Udziały OAD (MET- 62,4%, SU - 41,3%) oszacowano na podstawie publikacji *Witek 2012* [23] korygując podane wartości do 100%.

Koszty insulinoaterapii prostej z udziałem NPH

W poniższej tabeli przedstawiono koszt leczenia z udziałem insuliny NPH (DDD=40 j.m.). Szczegóły przeprowadzonych kalkulacji zostały opisane w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [8].

Tabela 15. Koszty jednostkowe terapii NPH

Rodzaj leku	Średni koszt/DDD [PLN]		Średnia dobową dawkę leku	Średni ważony koszt/DD [PLN]	
	persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
Insulina NPH	2,50	2,67	36,53 j.m. 0,41 jednostek/kg masy ciała	2,28	2,44

Średnią dobową dawkę leku przyjęto w oparciu o dane z raportu dla insuliny glargine, w którym jednym z rozważanych ramion była terapia skojarzona NPH+OAD [101]. Liczbę jednostek na kg masy ciała przeliczono na dzienną liczbę jednostek uwzględniając charakterystykę wyjściową populacji (BMI = 31,06 kg/m² i wysokość = 1,7 m).

Koszty kolejnych linii leczenia (insulinoaterapii złożonej)

W niniejszej analizie uwzględniono koszty refundowanych leków stosowanych w kolejnej linii leczenia cukrzycy typu 2 (etap 4) tzn. koszty LAA, NPH, MIX w schematach z OAD i/lub z insuliną posiłkową (bolus). Insuliny posiłkowe podaje się przed posiłkami, w czasie posiłku lub krótko po nim. Ich rolą jest obniżenie poziomu cukru po posiłkach tak, aby nie dopuścić do znacznych jego wzrostów.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty rozważanych insulin w postaci średniego koszt za DDD (40 j.m.) leku ważonego udziałami (liczbą sprzedanych DDD) poszczególnych preparatów, w oparciu o dane sprawozdawcze NFZ [39].

Tabela 16. Koszty jednostkowe insuliny MIX, LAA, bolus

Insulina	Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Koszt/DDD [PLN]		Udziały opak.	Średni ważony koszt /DDD [PLN]				
			persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna			
MIX	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,50	2,74	0,12%	2,50	3,03			
	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,50	2,85	17,75%					
	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,50	2,89	2,37%					
	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,50	2,89	3,10%					
	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,49	2,59	0,16%					
	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,49	2,59	5,27%					
	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,49	2,59	0,32%					
	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,49	2,59	1,08%					
	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	2,50	3,64	19,63%					
	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	2,50	3,64	4,79%					
	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	1,65	1,78	0,00%					
	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,50	2,60	17,58%					
	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,50	2,60	1,60%					
	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,50	2,60	3,54%					
	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,50	2,66	9,68%					
	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	2,49	2,59	1,99%					
	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,50	3,57	6,29%					
	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,50	3,57	4,72%					
	LAA	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfil)	3,34	6,14			24,74%	3,34	5,47
		Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	3,34	4,77			5,00%		

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Insulina	Produkt leczniczy	Zawartość opakowania	Koszt/DDD [PLN]		Udziały opak.	Średni ważony koszt /DDD [PLN]	
			persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna
bolus	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	3,34	5,28	69,00%		
	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	3,34	5,28	1,26%		
	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,50	2,71	13,02%		
	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,50	2,74	0,10%		
	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	2,50	3,64	32,66%		
	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	2,48	3,43	0,02%		
	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml OPTIPEN	2,50	3,37	0,16%		
	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.po 3 ml	2,50	3,37	8,56%		
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	2,48	2,67	0,00%	2,50	3,19
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,50	2,60	13,65%		
	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,50	2,66	8,74%		
	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	2,49	2,59	1,92%		
	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,49	2,59	3,84%		
	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	2,50	3,57	17,32%		

Źródłem danych na temat średniej dobowej dawki leków stosowanych na 4 etapie leczenia cukrzycy typu 2 był raport dla insuliny glargine [101], gdzie rozważano schematy: LAA+OAD+bolus, NPH+OAD+bolus, MIX+OAD, a wartości uzyskano na podstawie metaanalizy wielu badań.

Tabela 17. Dawkowanie insulin NPH, MIX, LAA, bolus na 4 etapie leczenia

Rodzaj leku	Średnia dzienna dawka [jednostki/kg masy ciała]	Średnia dzienna dawka [jednostki]*	Średni ważony koszt /DD [PLN]	
			persp. NFZ	persp. wspólna
Insulina bazowa LAA	0,78	70,02	5,84	9,58
Insulina bazowa NPH	0,54	48,42	3,02	3,24
Mieszanki insulin MIX	0,86	76,93	4,80	5,82
Insulina bolusowa	0,17	15,68	0,98	1,25

*Obliczono jako iloczyn średniej dziennej dawki w jednostkach na kg i średniej wagi (na podstawie danych o BMI).

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

W kalkulacjach zastosowano średni koszt za dane terapie ważony odsetkami chorych stosujących poszczególne rodzaje insuliny (na podstawie badania Witek 2012 [23]).

Tabela 18. Średni koszt insulinoterapii złożonej

Rodzaj leku	Odsetek pacjentów stosujących daną insulinę spośród osób na insulinoterapii	Średni dzienny koszt [PLN]*	
		persp. NFZ	persp. wspólna
Insulina bazowa LAA	3,53%	4,64	5,61
Insulina NPH	29,51%		
Mieszanki insuliny MIX	66,96%		
Insulina bolusowa	33,57%		

*Obliczono jako sumę iloczynu kosztów poszczególnych insulin LAA, NPH, MIX i ich udziałów oraz kosztu insuliny bolusowej pomnożonego przez 33,57%.

1.3.3.2. Koszty monitorowania leczenia

W ramach kosztów leczenia cukrzycy typu 2 należy uwzględnić koszty wizyt monitorujących przebieg leczenia, które są prowadzone przez specjalistów (diabetologów). Omawiane koszty ponoszone są wyłącznie przez płatnika publicznego (budżet NFZ), a zatem są one jednakowe zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej.

Zgodnie z zaleceniami PTD [13] w ramach opieki medycznej nad chorym na cukrzycę typu 2 należy monitorować także inne parametry, takie jak poziom HbA_{1c}, cholesterol całkowity, HDL, LDL, trójglicerydy oraz eGFR. Dane na temat liczby wizyt kontrolnych u lekarza specjalisty oraz rodzaju wykonywanych badań przedstawiono poniżej.

Tabela 19. Zalecenia dotyczące monitorowania pacjentów

Parametr	Uwagi	Grupa ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych
Edukacja dietetyczna i terapeutyczna	Na każdej wizycie	-
HbA _{1c}	Raz w roku, częściej w przypadku wątpliwości utrzymania normoglikemii lub konieczności weryfikacji skuteczności leczenia po jego modyfikacji	W1 Lista podstawowa: ICD-9: L55
Cholesterol całkowity, HDL, LDL, triglicerydy w surowicy krwi	Raz w roku, częściej w przypadku obecności dyslipidemii	W1 Lista podstawowa: ICD-9: I99, K01, K03, O49
Kreatynina w surowicy krwi i wyliczenie eGFR	Raz w roku	W1 Lista podstawowa ICD-9: M37
Kreatynina, Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , PO ₄ ³⁻ w surowicy krwi	Co pół roku u chorych z podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy krwi	W1 Lista podstawowa: Kreatynina ICD-9: M37, Na+ ICD-9: O35, K+ ICD-9: N45, Ca2+ ICD-9: O75, PO43- ICD-9: L23

Przyjęto, że każdy pacjent z cukrzycą typu 2 odbywa jedną wizytę specjalistyczną rocznie i jest ona związana z oznaczeniem kreatyniny (bądź dodatkowo Na⁺, K⁺, Ca²⁺, PO₄³⁻) w surowicy krwi oraz koniecznością oznaczenia HbA_{1c}.

Tabela 20. Koszty związane z pozostałymi poradami specjalistycznymi w poradni diabetologicznej

Kod produktu i nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena punkt. świadczenia [pkt.]	Średni koszt/ pkt. [PLN]	Średni koszt jednostkowy [PLN]
5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	8,98*	62,86

*średnia cena punktu na rok 2016 w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych – świadczenia w zakresie diabetologii [14]

W ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej możliwe jest objęcie pacjenta świadczeniem „Kompleksowa ambulatoryjna opieka specjalistyczna nad pacjentem z cukrzycą” (KAOS-cukrzyca). Zgodnie z załącznikiem nr 3a [12] jednym ze wskazań do objęcia kompleksową opieką specjalistyczną jest cukrzyca typu 2, leczona co najmniej

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

3 wstrzyknięciami insuliny, wymagająca intensywnego monitorowania i/lub zmiany insulinoterapii, połączonego z wlewami dożylnymi (w tym regulacja zaburzeń wodno-elektrolitowych).

Zgodnie z zapisami zarządzenia pacjenci z cukrzycą typu 2 powinni w ramach KAOS odbywać średnio 4 porady w roku, realizowane nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. W ramach KAOS zapewnione są konsultacje okulistyczne, kardiologiczne, neurologiczne, a w przypadku wskazań medycznych także chirurgiczne. W analizie przyjęto, że świadczeniem KAOS-cukrzyca objęci są pacjenci stosujący schemat insulinoterapii złożonej.

Tabela 21. Koszty związane z monitorowaniem leczenia pacjenta stosującego insulinoterapię złożoną

Schemat leczenia	Nazwa świadczenia	Średni koszt jednostkowy [PLN]
Insulinoterapia złożona/intensywna (pacjenci wymagający co najmniej 3 wstrzyknięć insuliny na dobę)	KAOS-cukrzyca	52,66*

*średni koszt jednostkowy (za miesiąc) w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych – kompleksowa ambulatoryjna opieka specjalistyczna nad pacjentem z cukrzycą [14]

1.3.3.3. Koszty dodatkowe

W niniejszej analizie w ramach kosztów dodatkowych wzięto pod uwagę koszty testów paskowych do oznaczania stężenia glukozy we krwi oraz koszty igieł do wstrzykiwaczy.

Koszty testów paskowych do oznaczania stężenia glukozy we krwi (grupa limitowa 219.2, *Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi*) oszacowano w oparciu o obowiązujące Obwieszczenie MZ [38]. W analizie posłużono się średnim kosztem za test paskowy ważonym udziałami poszczególnych opakowań testów paskowych w łącznej refundacji testów w 2015 roku (Komunikat DGL [39]). Szczegółowe kalkulacje znajdują się w kalkulatorze dołączonym do analizy wpływu na budżet [8]. Uwzględniono zarówno koszt testu paskowego we wskazaniu: „Cukrzyca” (w przypadku pacjentów leczonych OAD oraz insulinoterapią prostą) jak i we wskazaniu „Cukrzyca typu I; Pozostałe typy cukrzycy wymagające co najmniej 3 wstrzyknięć insuliny na dobę oraz terapia cukrzycy za pomocą pompy insulinowej” (w przypadku pacjentów stosujących insulinoterapię złożoną/intensywną).

Roczne zużycie testów paskowych wyznaczono w oparciu o *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę* [13]. Zgodnie z nimi, chorzy na cukrzycę typu 2 stosujący doustne leki przeciwcukrzycowe powinni prowadzić samokontrolę codziennie (1 badanie o różnych porach dnia) oraz przeprowadzać raz w tygodniu skrócony profil glikemii (4 oznaczenia: na czczo i po głównych posiłkach). Chorzy, którzy leczeni są stałymi dawkami insuliny powinni kontrolować poziom glukozy codziennie (1 - 2 pomiary glikemii), raz w tygodniu stosując skrócony profil glikemii oraz raz w miesiącu dobowy profil glikemii (8 oznaczeń: na czczo, przed i po każdym głównym posiłkiem oraz przed snem). Z kolei w przypadku pacjentów stosujących schemat wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (co najmniej 3 razy dziennie) przyjęto, iż wykonują oni wielokrotne pomiary (co najmniej 4 dziennie) według ustalonych zasad leczenia oraz potrzeb pacjenta.

Tabela 22. Koszty monitorowania poziomu glikemii przy użyciu glukometru

Schemat leczenia	Średni koszt jednego paska [PLN]		Średnia częstość pomiaru w ciągu doby	Koszt/dzień		Koszt/cykl	
	persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna	persp. NFZ	persp. wspólna
Terapia OAD	0,54	0,78	1,43 (=4*1/7+1*6/7)	0,77	1,11	281,93	406,86
Insulinoterapia prosta	0,54	0,78	1,99 (=1,5*6/7+4*(1/7-12/365)+8*12/365)	1,08	1,55	392,46	566,37
Insulinoterapia złożona/intensywna (pacjenci wymagający co najmniej 3	0,71	0,78	6,00 ((4+8)/2)	4,25	4,68	1 551,57	1 708,80

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Schemat leczenia	Średni koszt jednego paska [PLN]		Średnia częstość pomiaru w ciągu doby	Koszt/dzień		Koszt/cykl	
	persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna	persp. NFZ	persp. wspólna
wstrzyknięć insuliny na dobę)							

Igły do piór insulinowych nie podlegają refundacji, stąd koszty ich stosowania ponoszą wyłącznie pacjenci (koszt z perspektywy wspólnej). Koszt jednostkowy igły został oszacowany w analizie wpływu na budżet [8] na 0,57 PLN. Igły przeznaczone są do jednorazowego użycia, w związku z tym przyjęto, że liczba wstrzyknięć na dobę jest równoznaczna z liczbą wykorzystanych igieł.

Tabela 23. Koszty igieł

Schemat leczenia	Średni koszt jednostkowy igły [PLN]		Liczba wstrzyknięć w ciągu doby*	Koszt/dzień		Koszt/cykl	
	persp. NFZ	persp. wspólna		persp. NFZ	persp. wspólna	persp. NFZ	persp. wspólna
Insulinoterapia prosta	0,00	0,57	1	0,00	0,57	0,00	206,86
Insulinoterapia złożona/intensywna (pacjenci wymagający co najmniej 3 wstrzyknięć insuliny na dobę)	0,00	0,57	3	0,00	1,70	0,00	620,57

*konserwatywnie zastosowano wartości minimalne, aby nie zawyżać kosztów komparatora

1.3.3.4. Koszty rozważanych schematów leczenia

W poniższej tabeli zestawiono roczne koszty uwzględnionych schematów leczenia. W analizie podstawowej dla porównań ALO+OAD vs WILD+OAD, ALO+OAD vs LINA+OAD, ALO+OAD vs SITA+OAD i ALO+OAD vs SAKS+OAD rozważano tylko i wyłącznie perspektywę wspólną.

Tabela 24. Zestawienie rocznych kosztów leczenia

Rodzaj terapii	Wariant analizy	Składowa kosztu					
		inhibitor DPP-4	OAD	insulina	monitorowanie	koszty dodatkowe	Suma
perspektywa NFZ							
ALO+OAD	z RSS		96,06	-	62,86	281,93	
	bez RSS		96,06	-	62,86	281,93	
WILD+OAD		1 119,04	96,06	-	62,86	281,93	1 559,89
LINA+OAD	wariant dodatkowy (refundacja pozostałych DPP-4)	1 119,12	96,06	-	62,86	281,93	1 559,97
SAKS+OAD		1 119,09	96,06	-	62,86	281,93	1 559,94
SITA+OAD		1 119,12	96,06	-	62,86	281,93	1 559,97
NPH+OAD	-	-	96,06	832,14	62,86	392,46	1 383,52
insulinoterapia złożona	-	-	96,06	1 694,23	631,92	1 551,57	3 973,78
perspektywa wspólna							
ALO (średni koszt)+OAD	z RSS		207,59	-	62,86	406,86	
	bez RSS		207,59	-	62,86	406,86	
ALO (Vipidia® 25 mg) +OAD	z RSS		207,59	-	62,86	406,86	
	bez RSS		207,59	-	62,86	406,86	
ALO (Vipidia® 12,5 mg) +OAD	z RSS		207,59	-	62,86	406,86	
	bez RSS		207,59	-	62,86	406,86	

Rodzaj terapii	Wariant analizy	Składowa kosztu					Suma
		inhibitor DPP-4	OAD	insulina	monitorowanie	koszty dodatkowe	
WILD+OAD	analiza podstawowa	2 696,38	207,59	-	62,86	406,86	3 373,68
LINA+OAD	(refundacja tylko ALO) i wariant	1 511,16	207,59	-	62,86	406,86	2 188,46
SAKS+OAD	dodatkowy	2 683,60	207,59	-	62,86	406,86	3 360,91
SITA+OAD	(refundacja pozostałych DPP-4)	1 731,53	207,59	-	62,86	406,86	2 408,84
NPH+OAD	-	-	207,59	891,67	62,86	773,22	1 935,34
insulinoterapia złożona	-	-	207,59	2 048,19	631,92	2 329,37	5 217,07

1.3.3.5. Koszty prewencji pierwotnej i wtórnej powikłań

IMS Diabetes Core Model uwzględnia modyfikatory ryzyka występowania powikłań ze względu na stosowanie prewencji pierwotnej oraz wtórnej powikłań za pomocą:

- kwasu acetylosalicylowego (zmniejsza ryzyko zawału serca, niewydolności serca, udaru mózgu oraz powiązanej z nimi śmiertelności),
- statyn (zmniejszają ryzyko zawału serca, niewydolności serca, udaru mózgu oraz powiązanej z nimi śmiertelności),
- inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI), (zmniejszają ryzyko zawału serca, udaru mózgu oraz powiązanej z nimi śmiertelności a także retinopatii i neuropatii cukrzycowej, jednakże zwiększają ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii).

Koszty jednostkowe leczenia statynami oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny oszacowano w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia [38] jako średni koszt za DDD zgodnie z WHO, ważony udziałami w sprzedaży DDD w roku 2015. Dane o zrefundowanej liczbie opakowań uzyskano z komunikatu DGL [39]. Koszty leczenia przeciwplatekowego kwasem acetylosalicylowym, z uwagi na brak refundacji [38], ustalono korzystając z portalu Medycyna Praktyczna [40], biorąc średnią arytmetyczną jednostkowego kosztu za DDD (ponoszonego wyłącznie przez pacjenta). W załączniku przedstawiono zestawienie danych, na podstawie których przeprowadzono kalkulacje (Tabela 47, Tabela 48, Tabela 49).

Odsetki pacjentów stosujących prewencję pierwotną oraz wtórną powikłań sercowo-naczyniowych lub mikroangiopatycznych przy zastosowaniu poszczególnych preparatów zaczerpnięto z publikacji *Bała 2010* [41], której celem była charakterystyka m.in. czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę typu 2 w oparciu o wyniki badania ARETAEUS1. Odsetek stosowania prewencji pierwotnej kwasu acetylosalicylowego oraz statyn przyjęto jako odsetek stosowania tych terapii wśród pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca, natomiast jako odsetek stosowania prewencji wtórnej wybrano odsetek stosowania wśród pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. W przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny nie występowało takie rozróżnienie w publikacji, dlatego przyjęto ten sam odsetek dla prewencji wtórnej i pierwotnej.

Poniższa tabela, przedstawia wyniki kalkulacji kosztów oraz wyselekcjonowane odsetki.

Tabela 25. Dane dotyczące stosowania prewencji wtórnej i pierwotnej powikłań sercowo-naczyniowych

Kategorie danych	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+Pacjent
Roczne koszty prewencji [PLN]		
Leczenie statynami	69,35	171,55
Leczenie kwasem acetylosalicylowym	0,00	84,18

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Kategorie danych	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+Pacjent
Leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI)	27,83	102,20
Odsetki pacjentów stosujących prewencję		
Prewencja pierwotna kwasem acetylosalicylowym		52,00%
Prewencja wtórna kwasem acetylosalicylowym		83,00%
Prewencja pierwotna statynami		53,90%
Prewencja wtórna statynami		79,90%
Prewencja pierwotna ACEI		64,90%
Prewencja wtórna ACEI		64,90%

Model IMS CORE wyróżnia ponadto koszty diagnostyki GRP, MA, zaburzeń wzroku oraz neuropatii. Wartość punktową omawianych świadczeń przyjęto zgodnie z Katalogiem ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (załącznik nr 5a do Zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. [12]). Odsetki osób poddanych prewencji przyjęto zgodnie z wartościami domyślnymi modelu CORE. W poniższej tabeli przedstawiono omawiane koszty prowadzenia pacjenta.

Tabela 26. Koszty związane z diagnostyką GRP, MA, zaburzeń wzroku oraz neuropatii w poradni diabetologicznej

Parametr	Grupa ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych	Kod produktu i nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena punkt. świadczenia [pkt.]	Średni koszt/ pkt. [PLN]	Średni koszt jednostkowy – persp. NFZ [PLN]
Diagnostyka MA	W1 Lista podstawowa: ICD-9: I09		3,5		31,43
Diagnostyka zaburzeń wzroku	W1 Lista podstawowa: ICD-9: 95.1902; 95.06	5.30.00.0000011 W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5		31,43
Diagnostyka neuropatii, owrzodzeń	W1 Lista podstawowa: ICD-9: 89.154		3,5	8,98*	31,43
Diagnostyka GRP	W1 Lista podstawowa: ICD-9: A01, A07, I77, I09; W6 Badania dodatkowe – grupa 5, ICD-9: A19	5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7		62,86

*średnia cena punktu na rok 2016 w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych – świadczenia w zakresie diabetologii [14]

1.3.3.6. Koszty leczenia powikłań cukrzycy typu 2

Koszty leczenia rozważanych w analizie powikłań cukrzycy typu 2 oraz epizodów objawowych i ciężkich hipoglikemii wyznaczono na podstawie odnalezionych publikacji kosztowych oraz najnowszych zweryfikowanych analiz dotyczących leków ze wskazaniem w cukrzycy typu drugiego, odnalezionych na stronie AOTMiT. Dodatkowo, aby uaktualnić zebrane dane kosztowe, zastosowano współczynnik inflacji w kategorii zdrowie, uzyskany na podstawie danych GUS [33].

Publikacje kosztowe odnaleziono w wyniku niesystematycznego przeszukiwania z użyciem wyszukiwarki *Google* poddano wstępnej analizie. Za kryterium włączenia przyjęto obecność danych dotyczących Polski. Uwzględniono tylko relatywnie najnowsze publikacje (opublikowane po 2010 r.) z datą oszacowania kosztów nie wcześniejszą niż rok 2010. Zidentyfikowane publikacje przedstawiono poniżej.

Tabela 27. Zidentyfikowane publikacje zawierające dane kosztowe leczenia powikłań cukrzycy typu 2

Publikacja	Opis, cel publikacji	Rok oszacowania kosztów	Uwzględnienie w analizie
Szmurło 2011 [27]	Analiza kosztów użyteczności wprowadzenia wytycznych leczenia cukrzycy typu drugiego 2011 Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego	2011	TAK

Publikacja	Opis, cel publikacji	Rok oszacowania kosztów	Uwzględnienie w analizie
Jaworski 2012 [28]	Oszacowanie kosztów diagnozy oraz leczenia choroby niedokrwiennej serca w Polsce	2005	NIE
Czech 2013 [29]	Oszacowanie zużycia zasobów oraz kosztów związanych z leczeniem i opieką na chorymi na niewydolność serca	2011	TAK
Sovic 2013 [30]	Analiza kosztów użyteczności wprowadzenia programu pierwotnej prewencji choroby niedokrwiennej serca (w ramach projektu EUROACTION)	2010	TAK
Hałdaś 2015 [31]	Analiza kosztów użyteczności wprowadzenia wytycznych leczenia cukrzycy typu drugiego 2014 Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego	2014	TAK

Przeszukując najnowsze zweryfikowane analizy na stronie AOTMiT [15] pod hasłami „cukrzyca typu 2” oraz „model CORE” zidentyfikowano następujące raporty HTA.

Tabela 28. Zidentyfikowane najnowsze zweryfikowane raporty HTA dotyczące terapii w cukrzycy typu 2

Analiza	Opis, cel analizy	Zastosowany model	Data oszacowania kosztów/powstania analizy
<i>Janumet</i>	Sitagliptyna (Januvia®) i sitagliptyna w skojarzeniu z metforminą (Janumet®) w terapii dwulekowej chorych z cukrzycą typu 2	Jade Model	IV 2014
<i>Invokana</i>	Zastosowanie kanagliflozyny (Invokana®) w terapii cukrzycy typu 2	IMS Diabetes Core Model	VI 2014
<i>Lantus</i>	Zastosowanie insuliny glargine (Lantus®) w terapii cukrzycy typu 2	IMS Diabetes Core Model	VII 2014
<i>Levemir</i>	Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2	IMS Diabetes Core Model	VIII 2014
<i>Forxiga</i>	Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Cardiff Model	X 2014
<i>Komboglyze</i>	Saksagliptyna w połączeniu z metforminą (Komboglyze®) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej w cukrzycy typu 2	Cardiff Model	XII 2014

Z uwagi na fakt, że odnaleziono wiele źródeł danych, ostatecznie wykorzystano te publikacje, które przedstawiały koszty z obu perspektyw – płatnika publicznego oraz pacjenta (lub wspólnej), celem uniknięcia niespójności w obliczeniach (np. większej wartości kosztów z perspektywy NFZ niż z perspektywy wspólnej dla danego stanu modelu). Po zastosowaniu powyższego kryterium, wybór publikacji został zawężony do analiz ekonomicznych, spośród których wyselekcjonowano analizy modelowane przy użyciu *IMS Diabetes Core Model*, aby otrzymać najbardziej adekwatne wartości. Dodatkowo odnalezione wartości zaktualizowano na lipiec 2016, wykorzystując współczynniki zmiany cen w zakresie zdrowia na podstawie danych GUS (patrz Tabela 52) [33].

Kolejne etapy przeprowadzonych kalkulacji przedstawiono w załączniku w tabelach: Tabela 50, Tabela 51. Koszty powikłań zastosowane w modelu wyznaczono, jako średnie arytmetyczne z wartości przedstawionych w Tabeli 51. Wartości minimalne i maksymalne testowano w ramach analizy wrażliwości.

W ramach kosztów ciężkiej hipoglikemii wymagającej interwencji osób trzecich rozważono koszt podania glukagonu (produkt leczniczy GlucaGen 1 mg HypoKit), co jest zgodne z wytycznymi PTD [13].

Tabela 29. Koszty powikłań oraz ciężkich zdarzeń zastosowane w modelu

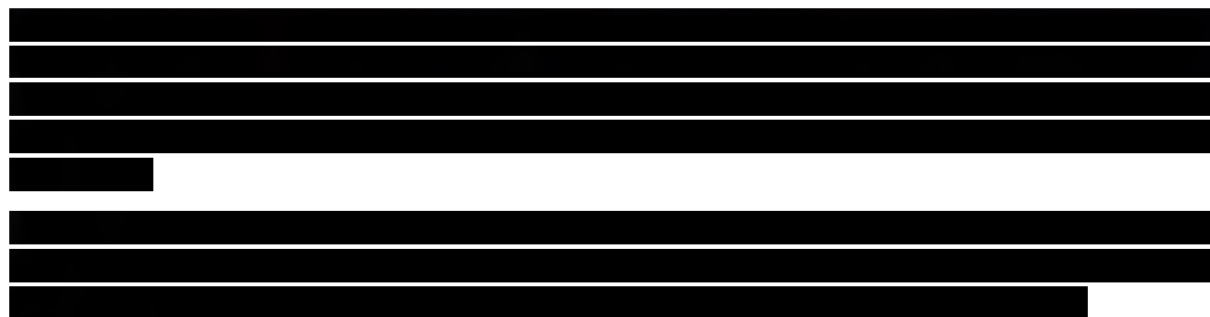
Stan	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ+Pacjent		
	Średnia	Minimum	Maksimum	Średnia	Minimum	Maksimum
Powikłania sercowo-naczyniowe						
Zawał mięśnia sercowego - w roku wystąpienia	13 042,68	12 982,01	13 281,07	13 145,05	13 070,50	13 281,07

Stan	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ+Pacjent		
	Średnia	Minimum	Maksimum	Średnia	Minimum	Maksimum
Zawał mięśnia sercowego - lata kolejne	2 852,96	2 772,52	3 141,11	2 955,34	2 861,03	3 141,11
Dusznicza bolesna - w roku wystąpienia	1 244,53	838,93	1 699,16	1 294,00	888,83	1 699,16
Dusznicza bolesna - lata kolejne	1 244,53	838,93	1 699,16	1 294,00	888,83	1 699,16
Zastoinowa niewydolność serca - w roku wystąpienia	7 215,27	6 860,63	7 933,27	7 226,62	6 869,85	7 933,27
Zastoinowa niewydolność serca - lata kolejne	7 215,27	6 860,63	7 933,27	7 226,62	6 869,85	7 933,27
Udar mózgu - w roku wystąpienia	15 314,28	13 015,30	19 914,57	15 329,92	13 031,08	19 914,57
Udar mózgu - lata kolejne	592,20	448,40	894,68	607,84	464,19	894,68
Udar mózgu - śmierć w ciągu 30 dni od wystąpienia	3 934,11	3 903,84	3 964,38	3 934,11	3 903,84	3 964,38
Choroba tętnic obwodowych - w roku wystąpienia	617,37	609,02	655,31	632,16	609,02	655,31
Choroba tętnic obwodowych - lata kolejne	617,37	609,02	655,31	632,16	609,02	655,31
Powikłania nerkowe						
Hemodializa - w pierwszym roku	73 079,05	72 685,23	73 312,59	73 079,05	72 685,23	73 312,59
Hemodializa - lata kolejne	70 362,46	69 882,98	70 637,48	70 362,46	69 882,98	70 637,48
Dializa otrzewnowa - w pierwszym roku	88 849,83	88 440,24	89 099,13	88 849,83	88 440,24	89 099,13
Dializa otrzewnowa - w pierwszym roku - lata kolejne	86 133,23	85 637,99	86 424,03	86 133,23	85 637,99	86 424,03
Transplantacji nerki - w roku wystąpienia	61 880,30	61 561,64	62 776,33	62 169,47	61 835,12	62 776,33
Transplantacji nerki - lata kolejne	13 983,21	13 777,32	14 701,50	14 288,96	14 075,66	14 701,50
Ciężkie zdarzenia						
Zdarzenie umiarkowanej hipoglikemii	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Zdarzenie ciężkiej hipoglikemii (wymagające interwencji osób trzecich)	61,15	61,15	61,15	64,35	64,35	64,35
Zdarzenie ciężkiej hipoglikemii (wymagające interwencji personelu medycznego)	363,74	116,78	613,96	366,97	119,98	613,96
Kwasica ketonowa	2 574,46	2 574,46	2 574,46	2 574,46	2 574,46	2 574,46
Kwasica mleczanowa	2 574,46	2 574,46	2 574,46	2 574,46	2 574,46	2 574,46
Obrzęk - nasilenie objawów	4 249,52	4 249,52	4 249,52	4 249,52	4 249,52	4 249,52
Obrzęk - kontynuacja leczenia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Powikłania narządu wzroku						
Laseroterapia	1 911,93	1 827,31	1 996,54	1 911,93	1 827,31	1 996,54
Katarakta - operacja	2 993,19	2 597,65	3 392,36	2 996,81	2 601,26	3 392,36
Katarakta - leczenie pooperacyjne	68,06	64,44	71,67	68,06	64,44	71,67
Ślepotą - w roku wystąpienia	2 803,65	2 706,56	2 900,73	2 803,65	2 706,56	2 900,73
Ślepotą - lata kolejne	180,67	84,90	276,44	180,67	84,90	276,44

Stan	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ+Pacjent		
	Średnia	Minimum	Maksimum	Średnia	Minimum	Maksimum
Neuropatia, powikłania zagrażające kończynom						
Neuropatia - w roku wystąpienia	1 147,35	705,50	1 589,20	1 183,46	777,72	1 589,20
Neuropatia - kolejne lata po wystąpieniu	709,85	413,64	1 006,06	745,96	485,86	1 006,06
Zdarzenie amputacji	8 994,66	8 710,09	9 141,52	8 994,66	8 710,09	9 141,52
Zdarzenie amputacji z dostarczeniem protezy	12 321,85	9 990,83	13 494,10	12 321,85	9 990,83	13 494,10
Gangrena	4 889,36	4 827,08	5 087,77	4 998,36	4 908,96	5 087,77
Wyleczone owrzodzenie	86,96	35,84	138,08	86,96	35,84	138,08
Zainfekowane owrzodzenie	789,32	789,32	789,32	888,07	888,07	888,07
Niezainfekowane owrzodzenie	86,96	35,84	138,08	86,96	35,84	138,08
Wyleczone owrzodzenie (z historią amputacji)	288,30	190,32	386,28	288,30	190,32	386,28

1.3.4. Proponowany instrument dzielenia ryzyka

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka.



Powyższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami)* [2].

1.3.5. Współczynnik *compliance*

Współczynnik *compliance* jest wartością liczbową odpowiadającą stosowaniu się pacjenta do zaleceń dotyczących dawkowania, np. wartość współczynnika *compliance* na poziomie 100%, odpowiada zaaplikowaniu przez pacjenta wszystkich zalecanych dawek.

W związku z brakiem danych w niniejszej analizie uwzględniono *compliance* na poziomie 100% niezależnie od stosowanego leczenia. Jest to założenie konserwatywne, gdyż zgodnie z publikacją *Molsa 2012* [54] w przypadku pacjentów stosujących insulinoterapię istotnie większy odsetek przestrzega zaleceń lekarskich niż wśród pacjentów stosujących OAD.

1.3.6. Użyteczności

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia w populacji docelowej (pacjenci z cukrzycą typu 2) w bazach medycznych *Medline* przez *PubMed*, *Cochrane* i *CRD*. W przypadku publikacji o charakterze wtórnym dokonano sprawdzenia referencji.

Strategię wyszukiwania w bazie *Pubmed* skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych *MeSH (Medical Subject Headings)*. Szczegóły kwerend oraz opis selekcji badań przedstawiono w rozdziale 2.2. Poszukiwano publikacji oceniających użyteczność u chorych z cukrzycą typu 2 bez powikłań oraz zmniejszenie użyteczności z powodu wystąpienia powikłań. Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0-zgon.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki i francuski. W procesie selekcji odnalezionych publikacji analizowanych w postaci pełnych tekstów kierowano się następującymi kryteriami wykluczenia badań:

- Nieadekwatna populacja,
- Brak użyteczności (dotyczy również badań, w których badano jakość życia pacjentów, lecz nie podano wartości użyteczności),
- Wartości użyteczności występujące w danej publikacji nie odpowiadają stanom wykorzystanym w bieżącej analizie.

W procesie selekcji próbowano odnaleźć wartości użyteczności stanów zdrowia modelu wyznaczone najbardziej pożądaną metodą EQ-5D (rekomendowaną przez NICE) dla populacji europejskiej. Źródło danych w przypadku odnalezienia zarówno badania pierwotnego jak i publikacji o charakterze wtórnym bazującej na wartościach użyteczności z wyszukanego badania pierwotnego stanowiła publikacja pierwotna. Wyniki wyszukiwania użyteczności spełniających kryteria przeglądu oraz ich charakterystykę przedstawiono w rozdziale 2.2.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny *Beudet 2014* [17], którego celem była identyfikacja badań dostarczających danych na temat użyteczności dla pacjentów z cukrzycą typu 2 doświadczających najistotniejszych powikłań cukrzycowych oraz stworzenie zbioru (preferowanych) wartości użyteczności mających zastosowanie w modelach ekonomicznych i zgodnych z kryteriami NICE.

Biorąc pod uwagę kryteria włączenia badań dotyczących użyteczności, stopień wykorzystania poszczególnych wartości w zagranicznych modelach ekonomicznych oraz wytyczne HTA [1], w niniejszej analizie zdecydowano się wykorzystać analogiczny jak w raporcie *Beudet 2014* [17] zestaw użyteczności i zaniechano dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.

Danych na temat wartości użyteczności dla stanu zdrowia cukrzyca typu 2 bez powikłań dostarczyła publikacja *Clarke 2002* [18]. W powyższym opracowaniu do oceny jakości życia pacjentów wykorzystano dane z badania *UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)*, a wyniki zostały zastosowane w modelu *UKPDS Outcomes Model* [20, 19]. Dane dotyczące użyteczności u pacjentów z powikłaniami cukrzycy typu 2 zaczerpnięto z trzech publikacji: *Clarke 2002* [18], *Wasserfallen 2004* [22], *Bagust 2005* [16]. W analizie uwzględniono ponadto wartości zmniejszenia użyteczności z powodu hipoglikemii [21].

W poniższej tabeli przedstawiono wartości zastosowane w analizie podstawowej.

Tabela 30. Wyjściowe wartości użyteczności – analiza podstawowa

Stan	Nazwa stanu w modelu	Wartość przyjęta w analizie		SE	Źródło
		Użyteczność	Zastosowana wartość obniżenia użyteczności ¹		
Cukrzyca typu 2, stan bez powikłań	<i>U T2 no complications</i>	0,785	-	0,053	<i>Beudet 2014</i> [17] (<i>Clarke 2002</i> [18])
Wystąpienie zawału mięśnia sercowego	<i>DisU MI event</i>	-	-0,055	0,006	<i>Beudet 2014</i> [17] (<i>Clarke 2002</i> [18])
Kolejne lata po wystąpieniu zawału serca	<i>U post MI</i>	0,73	-0,055	0,006	<i>Beudet 2014</i> [17] (<i>Clarke 2002</i> [18])

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Stan	Nazwa stanu w modelu	Wartość przyjęta w analizie			Źródło
		Użyteczność	Zastosowana wartość obniżenia użyteczności ¹	SE	
Dusznicza bolesna/ choroba niedokrwienna serca	<i>U angina</i>	0,695	-0,09	0,018	Beaudet 2014 [17] (Clarke 2002 [18])
Zastoinowa niewydolność serca	<i>U CHF</i>	0,677	-0,108	0,031	Beaudet 2014 [17] (Clarke 2002 [18])
Wystąpienie udaru mózgu	<i>DisU stroke event</i>	-	-0,164	0,030	Beaudet 2014 [17] (Clarke 2002 [18])
Lata po wystąpieniu udaru mózgu	<i>U post Stroke</i>	0,621	-0,164	0,030	Beaudet 2014 [17] (Clarke 2002 [18])
Choroba tętnic obwodowych	<i>U PVD</i>	0,747	-0,038	0,009	Beaudet 2014 [17] (Bagust 2005 [16])
Mikroalbuminuria	<i>U MA</i>	0,785	-	0,053	założenie
Makroproteinuria	<i>U GRP</i>	0,755	-0,30	0,014	Bagust 2005 [16]
Hemodializa	<i>U HD</i>	0,621	-0,164	0,056	Wasserfallen 2004 [22]
Dializa otrzewnowa	<i>U PD</i>	0,581	-0,204	0,070	Wasserfallen 2004 [22]
Transplantacja nerki	<i>U RT</i>	0,762	-	0,053	Beaudet 2014 [17]
Retinopatia nieproliferacyjna	<i>U BDR</i>	0,745	-0,04	0,013	Beaudet 2014 [17]
Retinopatia nieproliferacyjna - nieskuteczne leczenie	<i>U BDR wrongly treated</i>	0,745	-0,04	0,013	Beaudet 2014 [17]
Retinopatia proliferacyjna, leczenie laserem	<i>U PDR laser treated</i>	0,715	-0,07	0,015	Beaudet 2014 [17]
Retinopatia proliferacyjna, nieleczona laserem	<i>U PDR no Laser</i>	0,715	-0,07	0,015	Beaudet 2014 [17]
Obrzęk płamki ocznej	<i>U ME</i>	0,745	-0,04	0,013	Beaudet 2014 [17]
Częściowa lub całkowita utrata widzenia	<i>U SVL</i>	0,711	-0,074	0,025	Beaudet 2014 [17] (Clarke 2002 [18])
Zaćma	<i>U cataract</i>	0,769	-0,016	0,008	Beaudet 2014 [17]
Neuropatia	<i>U neuropathy</i>	0,701	-0,084	0,009	Beaudet 2014 [17] (Bagust 2005 [16])
Wyleczone owrzodzenie	<i>U healed ulcer</i>	0,785	-	0,053	założenie
Aktywne owrzodzenie	<i>U active ulcer</i>	0,615	-0,17	0,012	Beaudet 2014 [17] (Bagust 2005 [16])
Wystąpienie amputacji	<i>DisU amp event</i>	-	-0,28	0,056	Beaudet 2014 [17] (Clarke 2002 [18])
Kolejne lata po wystąpieniu amputacji	<i>U post amputation</i>	0,505	-0,28	0,056	Beaudet 2014 [17] (Clarke 2002 [18])
Kwasica ketonowa	<i>DisU keto event</i>	-	0	0,053	założenie
Kwasica mleczanowa	<i>DisU LA event</i>	-	0	0,053	założenie
Hipoglikemie inne niż ciężkie	<i>DisU for NSHE (during daytime)</i>	-	-0,014	0,001	Beaudet 2014 [17] (Currie 2006 [21])
	<i>DisU for NSHE (nocturnal)</i>	-	-0,014	0,001	Beaudet 2014 [17] (Currie 2006 [21])
	<i>DisU for SHE 1 (during daytime)</i>	-	-0,047	0,003	Beaudet 2014 [17] (Currie 2006 [21])
Ciężkie hipoglikemie	<i>DisU for SHE 1 (nocturnal)</i>	-	-0,047	0,003	Beaudet 2014 [17] (Currie 2006 [21])
	<i>DisU for SHE 2 (during daytime)</i>	-	-0,047	0,003	Beaudet 2014 [17] (Currie 2006 [21])
	<i>DisU for SHE 2 (nocturnal)</i>	-	-0,047	0,003	Beaudet 2014 [17] (Currie 2006 [21])
Obrzęk	<i>DisU edema event (adv.ev.)</i>	-	0	0,053	założenie
Kolejne lata po obrzęku	<i>U post edema (adv.ev.)</i>	0,785	0	0,053	założenie

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Stan	Nazwa stanu w modelu	Wartość przyjęta w analizie		SE	Źródło
		Użyteczność	Zastosowana wartość obniżenia użyteczności ¹		
Depresja nieleczona	<i>U depression not treated</i>	0,785	0	0,053	założenie
Depresja leczona	<i>U depression treated</i>	0,785	0	0,053	założenie

¹ wartość *disutility*, którą należy interpretować jako zmniejszenie użyteczności z powodu powikłań

W ramach analizy wrażliwości testowano wartości skrajne przedstawione w przeglądzie *Beaudet 2014* [17].

Tabela 31. Wartości użyteczności przyjęte w analizie wrażliwości

Stan	Nazwa stanu w modelu	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	
		Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Cukrzyca typu 2, stan bez powikłań	<i>U T2 no complications</i>	0,690	0,940
Wystąpienie zawału mięśnia sercowego	<i>DisU MI event</i>	-0,059	-0,007
Kolejne lata po wystąpieniu zawału serca	<i>U post MI</i>	0,631	0,933
Dusznicza bolesna/ choroba niedokrwienność serca	<i>U angina</i>	0,600	0,913
Zastoinowa niewydolność serca	<i>U CHF</i>	0,582	0,889
Wystąpienie udaru mózgu	<i>DisU stroke event</i>	-0,164	-0,070
Lata po wystąpieniu udaru mózgu	<i>U post Stroke</i>	0,526	0,870
Choroba tętnic obwodowych	<i>U PVD</i>	0,504	0,879
Mikroalbuminuria	<i>U MA</i>	0,690	0,940
Makroproteinuria	<i>U GRP</i>	0,642	0,892
Hemodializa	<i>U HD</i>	0,526	0,776
Dializa otrzewnowa	<i>U PD</i>	0,486	0,736
Transplantacja nerki	<i>U RT</i>	0,690	0,820
Retinopatia nieproliferacyjna	<i>U BDR</i>	0,650	0,900
Retinopatia nieproliferacyjna - nieskuteczne leczenie	<i>U BDR wrongly treated</i>	0,650	0,900
Retinopatia proliferacyjna, leczenie laserem	<i>U PDR laser treated</i>	0,620	0,870
Retinopatia proliferacyjna, nieleczona laserem	<i>U PDR no Laser</i>	0,620	0,870
Obrzęk płamki ocznej	<i>U ME</i>	0,650	0,900
Częściowa lub całkowita utrata widzenia	<i>U SVL</i>	0,620	0,866
Zaćma	<i>U cataract</i>	0,674	0,924
Neuropatia	<i>U neuropathy</i>	0,443	0,890
Wyleczone owrzodzenie	<i>U healed ulcer</i>	0,690	0,940
Aktywne owrzodzenie	<i>U active ulcer</i>	0,484	0,924
Wystąpienie amputacji	<i>DisU amp event</i>	-0,280	-0,063
Kolejne lata po wystąpieniu amputacji	<i>U post amputation</i>	0,410	0,877
Kwasica ketonowa	<i>DisU keto event</i>	0,000	0,000
Kwasica mleczanowa	<i>DisU LA event</i>	0,000	0,000
Hipoglikemie inne niż ciężkie	<i>DisU for NSHE (during daytime)</i>	-0,031	-0,001
	<i>DisU for NSHE (nocturnal)</i>	-0,031	-0,001
Ciężkie hipoglikemie	<i>DisU for SHE 1 (during daytime)</i>	-0,047	-0,005
	<i>DisU for SHE 1 (nocturnal)</i>	-0,047	-0,005

Stan	Nazwa stanu w modelu	Wartość przyjęta w analizie wrażliwości	
		Wariant minimalny	Wariant maksymalny
	<i>DisU for SHE 2 (during daytime)</i>	-0,047	-0,005
	<i>DisU for SHE 2 (nocturnal)</i>	-0,047	-0,005
Obrzęk	<i>DisU edema event (adv.ev.)</i>	0,000	0,000
Kolejne lata po obrzęku	<i>U post edema (adv.ev.)</i>	0,690	0,940
Depresja nieleczona	<i>U depression not treated</i>	0,690	0,940
Depresja leczona	<i>U depression treated</i>	0,690	0,940

1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

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 oraz wyrobów medycznych [2] 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 Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 43 334 PLN [9].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 130 002 PLN/QALY (3 x 43 334 PLN).

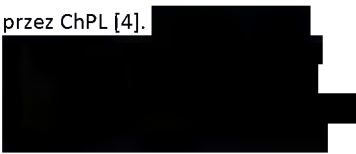
1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie).

Tabela 32. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum	
<i>Parametry kosztowe</i>				
Koszty schematu ALO+OAD	Tabela 24 ALO: persp. wspólna –	Tabela 24 ALO: persp. wspólna –	Tabela 24 ALO: persp. wspólna –	W analizie podstawowej rozważono średni koszt ALO. W analizie wrażliwości rozważono wartości skrajne (koszt za DDD alogliptyny wyznaczony na podstawie ceny mniejszego/większego opakowania).
Koszty schematu NPH+OAD	Tabela 24	persp. NFZ – 2,48 PLN/DDD persp. wspólna – 2,59 PLN/DDD	Nie dotyczy	Na potrzeby art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> [3] rozważono najtańszy preparat insuliny NPH (z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej).
Koszty schematów WILD+OAD, LINA+OAD, SITA+OAD, SAKS+OAD	Tabela 24 wariant: refundacja tylko ALO	Tabela 24 wariant: refundacja pozostałych DPP-4		W wariantcie podstawowym założono refundację tylko i wyłącznie alogliptyny, natomiast w ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz, w którym produkt leczniczy Vipidia® zostanie objęty refundacją w analizowanym wskazaniu wraz z pozostałymi dostępnymi inhibitorami DPP-4.
Koszty insulinoterapii złożonej/intensywnej	Tabela 24	Nie dotyczy	Nie dotyczy	W każdym z rozważanych ramion przyjęto jednakowy (średni) koszt kolejnej linii leczenia. Zmiana parametru nie wpłynie na wnioski płynące z analizy.
Koszty prewencji powikłań	Tabela 25	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Zmiana parametru nie wpłynie na wnioski płynące z analizy.
Koszty powikłań cukrzycowych oraz zdarzeń	Tabela 29	Tabela 29	Tabela 29	W analizie wrażliwości przyjęto wartości skrajne.
<i>Użyteczności stanów zdrowia</i>				
Użyteczności	Tabela 30	Tabela 31	Tabela 31	Zestaw użyteczności wybrano w oparciu o raport <i>Beaudet 2014</i> [17]. W analizie wrażliwości rozważono wartości skrajne.
<i>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</i>				
Dane demograficzno-kliniczne, częstość występowania powikłań	Tabela 3	Tabela 4	Tabela 4	Na podstawie danych z badań klinicznych i polskich badań obserwacyjnych. Alternatywne wartości bazowe (czynniki ryzyka) testowano w ramach analizy wrażliwości.
Początkowy poziom HbA _{1c}	8,03 (SE 0,15)	7,6 (SD 0,61)	Nie dotyczy	W analizie wrażliwości testowano alternatywną wartość parametru określoną na podstawie badania <i>Del Prato 2014</i> [51] z najliczniejszą grupą pacjentów.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum	
<i>Parametry kliniczne</i>				
Odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA_{1c} ≤ 7% - porównanie ALO+OAD vs WILD+OAD	ALO+OAD: 48,52%; WILD+OAD: 41,29%	ALO+OAD: 40,61%; WILD+OAD: 40,61%		Na podstawie analizy efektywności klinicznej [6]. W analizie wrażliwości przyjęto wartości z krótszego okresu obserwacji.
Odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA_{1c} ≤ 7% - porównanie ALO+OAD vs LINA+OAD	ALO+OAD: 48,52%; LINA+OAD: 37,81%	ALO+OAD: 40,61%; LINA+OAD: 40,61%		Na podstawie analizy efektywności klinicznej [6]. W analizie wrażliwości przyjęto wartości z krótszego okresu obserwacji.
Kontrola glikemii – porównanie ALO+OAD vs LINA+OAD	HbA _{1c} ≤ 7% ALO+OAD: 48,52%; LINA+OAD: 37,81%	Średnia zmiana HbA _{1c} [%] ALO+OAD: -0,7 (I rok), -0,02 (II rok) LINA+OAD: -0,7 (I rok), 0,31 (II rok)		Dla porównania ALO+OAD vs LINA+OAD zaobserwowano istotne statystycznie różnice zarówno w zakresie zmiany HbA _{1c} , jak i odsetka pacjentów osiągających określony próg docelowej wartości HbA _{1c} .
Zmiana masy ciała (przyrost BMI) - porównanie ALO+OAD vs WILD+OAD	ALO+OAD: -0,31; WILD+OAD: 1,01	ALO+OAD: -0,13 (SE 0,133); WILD+OAD: -0,13 (SE 0,133)		Na podstawie analizy efektywności klinicznej [6]. W analizie wrażliwości przyjęto wartości z krótszego okresu obserwacji.
Zmiana masy ciała (przyrost BMI) - porównanie ALO+OAD vs LINA+OAD	ALO+OAD: -0,31; LINA+OAD: -1,51	ALO+OAD: -0,13 (SE 0,133); LINA+OAD: -1,39 (SE 0,385)		Na podstawie analizy efektywności klinicznej [6]. W analizie wrażliwości przyjęto wartości z krótszego okresu obserwacji.
Zmiana masy ciała (przyrost BMI) - porównanie ALO+OAD vs SAKS+OAD	ALO+OAD: -0,31; SAKS+OAD: 0,56	ALO+OAD: -0,13 (SE 0,133); SAKS+OAD: -0,13 (SE 0,133)		Na podstawie analizy efektywności klinicznej [6]. W analizie wrażliwości przyjęto wartości z krótszego okresu obserwacji.
Parametry skuteczności klinicznej w zakresie pozostałych punktów końcowych	Tabela 11	Nie dotyczy	Nie dotyczy	W modelu zastosowano wartości średnie wraz z SE, dzięki czemu parametry były testowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości. Przeprowadzona analiza kliniczna [7] nie wykazała istotnych statystycznie różnic między interwencją a komparatorami w zakresie częstości występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii. W kalkulacjach liczby epizodów hipoglikemii innych niż ciężkie wykorzystano dane zarówno z krótkiego, jak i długiego okresu obserwacji.
Częstość hipoglikemii ciężkich/100-pacjentolat, częstość hipoglikemii innych niż ciężkie/100-pacjentolat	Tabela 11	Nie dotyczy	Nie dotyczy	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum	
Skuteczność i bezpieczeństwo kolejnej linii leczenia	Tabela 8, Tabela 10	Wartość redukcji poziomu HbA _{1c} dla NPH+OAD po inhibitorze DPP-4+OAD taka sama jak w przypadku NPH+OAD po monoterapii OAD	Nie dotyczy	W modelu wykorzystano dane pochodzące z raportu HTA [101]. W analizie wrażliwości dla porównania ALO+OAD vs NPH+OAD przetestowano alternatywną wartość redukcji poziomu HbA _{1c} . W przeprowadzanej analizie przyjęto konserwatywnie, iż insulino terapia złożona nie wpływa na zmianę masy ciała. Przyjęto również, że pacjenci przechodzący modyfikację leczenia na insulino terapię złożoną nie otrzymują dodatkowego efektu w postaci zmiany poziomu cholesterolu, LDL, HDL i trójglicerydów. Niezależnie od założenia dotyczącego zmiany początkowej, w modelu CORE uwzględniano naturalną progresję parametrów fizjologicznych w czasie.
<i>Pozostałe parametry</i>				
Warunek zmiany schematu leczenia farmakologicznego w przypadku niepowodzenia pierwotnie stosowanej terapii	HbA _{1c} > 7%		4 lata	Ustalenie celu leczenia zależy od wielu indywidualnych parametrów m.in. wieku pacjenta, chorób towarzyszących, możliwości wyrównania cukrzycy. W analizie wrażliwości przyjęto, że pacjenci leczeni są porównywanymi schematami leczenia w sposób niezmienny przez 4 lata (badanie ankietowe, rozdział 2.6) – średnia z wartości 3, 4 i 5), a następnie otrzymują kolejne linie leczenia.
Dawkowanie ALO	25 mg/dzień	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Zalecana dawka dobową ALO określona przez ChPL [4].  Zastosowanie mniejszych kosztów ALO w modelu nie wpłynęło na wnioski wynikające z analizy.
Dawkowanie SITA, WILD, SAKS, LINA	SITA - 100 mg, WILD - 100 mg, SAKS - 5 mg, LINA - 5 mg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Dawki określone przez ChPL oraz zbieżne z wartościami DDD [10].
Perspektywa	NFZ, wspólna (pacjent+NFZ)	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Perspektywa determinowana jest przez <i>Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych</i> [3].
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 0%, efekty 0%	-	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych</i> [3] oraz z <i>Wytycznymi HTA</i> [1].
Długość cyklu modelu	1 rok	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Odcinek czasu pozwalający modelować zmiany w chorobie (brak możliwości modyfikacji w modelu CORE).
Liczba mikrosymulacji	1 000 symulacji typu bootstrap	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Przeprowadzono 1 000 symulacji typu <i>bootstrap</i> (po 1 000 pacjentów) z próbkowaniem.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum	
Współczynnik <i>compliance</i>	100%	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 1.3.6.
Horyzont czasowy w modelu	50 lat, co odpowiada horyzontowi dożywotniemu	2 lata	Nie dotyczy	Ze względu na przewlekły charakter cukrzycy typu 2 i związane z chorobą powikłania w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. W analizie wrażliwości rozważono dwuletni horyzont czasowy (maksymalny czas trwania badań klinicznych).
Próg opłacalności	130 002 PLN/QALY	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Wartość ustalona urzędowo.

1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji (wyników zdrowotnych)

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje przedstawienie kosztów oraz konsekwencji zdrowotnych porównywanych metod leczenia. Opis poszczególnych elementów kosztów i efektów zdrowotnych przedstawiono w rozdziale 1.3. Wartości, w przeliczeniu na jednego pacjenta w dożywnym horyzoncie czasowym pochodzą z obliczeń przeprowadzonych przy pomocy modelu CORE.

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych, bez podania końcowej kalkulacji w postaci współczynnika ICUR.

Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych

Parametr	Perspektywa NFZ						Perspektywa wspólna					
	wyniki z RSS			wyniki bez RSS			Interwencja			Różnica		
	Interwencja	Komparator	Różnica	Interwencja	Komparator	Różnica	Interwencja	Komparator	Różnica	Interwencja	Komparator	Różnica
ALO+OAD vs NPH+OAD												
<i>Kategoria kosztu</i>												
Koszty całkowite [PLN]	101 624	101 624	-9 527	92 097	101 624	-9 527	118 621	118 621	107 483	118 621	-11 138	
Koszt schematu leczenia [PLN]	46 282	46 282	-6 931	39 351	46 282	-6 931	60 878	60 878	52 344	60 878	-8 534	
Koszty ALO [PLN]	0	0			0		0	0		0		
Koszty prewencji powikłań (prowadzenia pacjenta) [PLN]	1 061	1 055	6	1 061	1 055	6	2 903	2 890	13	2 890	13	
Koszty powikłań sercowo-naczyniowych [PLN]	28 000	28 205	-205	28 000	28 205	-205	28 306	28 514	-208	28 306	-208	
Koszty powikłań nerkowych [PLN]	12 993	14 774	-1 781	12 993	14 774	-1 781	12 996	14 777	-1 781	12 996	-1 781	
Koszty neuropatii, powikłań zagrażających kończynom [PLN]	7 744	7 960	-216	7 744	7 960	-216	7 968	8 191	-223	7 968	-223	
Koszty powikłań narządu wzroku [PLN]	1 770	1 879	-109	1 770	1 879	-109	1 771	1 880	-109	1 771	-109	
Koszty hipoglikemii innej niż ciężka [PLN]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Koszty ciężkiej hipoglikemii [PLN]	1 177	1 468	-291	1 177	1 468	-291	1 195	1 491	-296	1 195	-296	

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	wyniki z RSS		wyniki bez RSS	wyniki z RSS		wyniki bez RSS
	Interwencja	Komparator	Różnica	Interwencja	Komparator	Różnica
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	8,796	8,632	0,164	8,796	8,632	0,164
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>						
ALO+OAD vs WILD+OAD						
<i>Kategoria kosztu</i>						
Koszty całkowite [PLN]						
Koszt schematu leczenia [PLN]						
Koszty ALO [PLN]						
Koszty prewencji powikłań (prowadzenia pacjenta) [PLN]						
Koszty powikłań sercowo-naczyniowych [PLN]						
Koszty powikłań nerkowych [PLN]						
Koszty neuropatii, powikłań zagrażających kończynom [PLN]						
Koszty powikłań narządu wzroku [PLN]						
Koszty hipoglikemii innej niż ciężka [PLN]						
Koszty ciężkiej hipoglikemii [PLN]						
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]						
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>						
Nie dotyczy						
ALO+OAD vs LINA+OAD						
<i>Kategoria kosztu</i>						
Koszty całkowite [PLN]						
Koszt schematu leczenia [PLN]						

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	wyniki z RSS		wyniki bez RSS	wyniki z RSS		wyniki bez RSS
	Interwencja	Komparator	Różnica	Interwencja	Komparator	Różnica
Koszty ALO [PLN]						
Koszty prewencji powikłań (prowadzenia pacjenta) [PLN]						
Koszty powikłań sercowo-naczyniowych [PLN]						
Koszty powikłań nerkowych [PLN]						
Koszty neuropatii, powikłań zagrażających kończynom [PLN]						
Koszty powikłań narządu wzroku [PLN]						
Koszty hipoglikemii innej niż ciężka [PLN]						
Koszty ciężkiej hipoglikemii [PLN]						
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>						
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]						
<i>Kategoria kosztu</i>						
Koszty całkowite [PLN]						
Koszt schematu leczenia [PLN]						
Koszty ALO [PLN]						
Koszty prewencji powikłań (prowadzenia pacjenta) [PLN]						
Koszty powikłań sercowo-naczyniowych [PLN]						
Koszty powikłań nerkowych [PLN]						
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>						
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]						
<i>Kategoria kosztu</i>						
Koszty całkowite [PLN]						
Koszt schematu leczenia [PLN]						
Koszty ALO [PLN]						
Koszty prewencji powikłań (prowadzenia pacjenta) [PLN]						
Koszty powikłań sercowo-naczyniowych [PLN]						
Koszty powikłań nerkowych [PLN]						

Parametr	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna						
	wyniki z RSS		wyniki bez RSS		wyniki z RSS		wyniki bez RSS				
	Interwencja	Komparator	Różnica	Interwencja	Komparator	Różnica	Interwencja	Komparator	Różnica		
Koszty neuropatii, powikłań zagrażających kończynom [PLN]							7 487	7 496	7 487	7 496	-9
Koszty powikłań narządu wzroku [PLN]							1 494	1 502	1 494	1 502	-8
Koszty hipoglikemii innej niż ciężka [PLN]							0	0	0	0	0
Koszty ciężkiej hipoglikemii [PLN]							309	376	309	376	-67
Kategoria wyniku zdrowotnego											
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]			Nie dotyczy				9,558	9,465	9,558	9,465	0,092
ALO+OAD vs SITA+OAD											
<i>Kategoria kosztu</i>											
Koszty całkowite [PLN]							108 155	108 155	108 144	108 155	-12
Koszt schematu leczenia [PLN]							52 420	52 420	52 408	52 420	-12
Koszty ALO [PLN]							0	0		0	
Koszty prewencji powikłań (prowadzenia pacjenta) [PLN]							2 909	2 909	2 909	2 909	0
Koszty powikłań sercowo-naczyniowych [PLN]							28 375	28 375	28 375	28 375	0
Koszty powikłań nerkowych [PLN]							13 470	13 470	13 470	13 470	0
Koszty neuropatii, powikłań zagrażających kończynom [PLN]							8010	8010	8010	8010	0
Koszty powikłań narządu wzroku [PLN]							1 775	1 775	1 775	1 775	0
Koszty hipoglikemii innej niż ciężka [PLN]							0	0	0	0	0
Koszty ciężkiej hipoglikemii [PLN]							1 196	1 196	1 196	1 196	0

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna					
	wyniki z RSS		wyniki bez RSS	wyniki z RSS		wyniki bez RSS			
	Interwencja	Komparator	Różnica	Interwencja	Komparator	Różnica			
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	Nie dotyczy			8,818	8,818	0,000	8,818	8,818	0,000

Kategoria wyniku zdrowotnego

Koszty schematu leczenia uwzględniają koszty leku, koszty monitorowania i koszty dodatkowe (rozdziały 1.3.3.1, 1.3.3.2, 1.3.3.3).

W tabeli przedstawiono obliczenia własne na podstawie wartości zaokrąglonych, w związku z czym różnica kosztów może się nieznacznie różnić od kosztu inkrementalnego przedstawionego w tabeli z wynikami analizy, gdzie zastosowano wartość otrzymaną z modelu CORE.

1.7. Wyniki analizy

1.7.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent), które otrzymano przy użyciu modelu CORE. W przypadku uzyskania równych efektów (brak różnicy w efektach) dla porównywanych schematów leczenia, w ramach analizy progowej zastosowano zapisy \$5 ust. 4 *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [3], tj. wyznaczono taką cenę zbytu netto produktu leczniczego Vipidia®, przy której różnica w kosztach stosowania interwencji i odpowiedniego komparatora jest równa zero.

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	wyniki z RSS		wyniki bez RSS		wyniki z RSS		wyniki bez RSS	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
	ALO+OAD vs NPH+OAD							
Koszt leczenia [PLN]	█	101 624	92 097	101 624	█	118 621	107 483	118 621
Koszt inkrementalny [PLN]	█	█	-9 527	█	█	█	-11 138	█
Efekt [QALY]	8,796	8,632	8,796	8,632	8,796	8,632	8,796	8,632
Efekt inkrementalny [QALYG]	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR [PLN/QALYG]	█	█	ALO+OAD strategią dominującą	█	█	█	ALO+OAD strategią dominującą	█
Progowa cena zbytu netto leku Vipidia® 12,5 mg [PLN]*	█	█	2 170,92	█	█	█	2 145,72	█
Progowa cena zbytu netto leku Vipidia® 25mg [PLN]*	█	█	█	█	█	█	█	█
	ALO+OAD vs WILD+OAD							
Koszt leczenia [PLN]	█	█	85 951	79 310	85 951	79 310	85 951	85 951
Koszt inkrementalny [PLN]	█	█	█	█	█	█	-6 641	█
Efekt [QALY]	9,594	9,544	9,544	9,594	9,594	9,544	9,544	9,544
Efekt inkrementalny [QALYG]	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050	0,050

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna						
	wyniki z RSS		wyniki bez RSS		wyniki z RSS		wyniki bez RSS				
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator			
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR [PLN/QALYG]											
Progowa cena zbytu netto leku Vipidia® 12,5 mg [PLN]*										209,67	
Progowa cena zbytu netto leku Vipidia® 25mg [PLN]*											
ALO+OAD vs LINA+OAD											
Koszt leczenia [PLN]										78 363	78 363
Koszt inkrementalny [PLN]											1 092
Efekt [QALY]									9,612	9,538	9,538
Efekt inkrementalny [QALYG]									0,074		0,074
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR [PLN/QALYG]											14 731
Progowa cena zbytu netto leku Vipidia® 12,5 mg [PLN]*											169,25
Progowa cena zbytu netto leku Vipidia® 25mg [PLN]*											
ALO+OAD vs SAKS+OAD											
Koszt leczenia [PLN]										84 309	84 309
Koszt inkrementalny [PLN]											-4 668
Efekt [QALY]									9,558	9,465	9,465
Efekt inkrementalny [QALYG]									0,092		0,092
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR [PLN/QALYG]											ALO+OAD strategią dominującą
Progowa cena zbytu netto leku Vipidia® 12,5 mg [PLN]*											
Progowa cena zbytu netto leku Vipidia® 25mg [PLN]*											273,32

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	wyniki z RSS		wyniki bez RSS		wyniki z RSS		wyniki bez RSS	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
	ALO+OAD vs SITA+OAD							
Koszt leczenia [PLN]						108 155	108 144	108 155
Koszt inkrementalny [PLN]								-12
Efekt [QALY]			8,818		8,818	8,818	8,818	8,818
Efekt inkrementalny [QALYG]			0,000		0,000	0,000	0,000	0,000
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR [PLN/QALYG]	Nie dotyczy							
Progowa cena zbytu netto leku Vipidia® 12,5 mg [PLN]*	Nie dotyczy							
Progowa cena zbytu netto leku Vipidia® 25mg [PLN]*	Nie dotyczy							
								96,53

*Cena zbytu netto preparatu Vipidia®, przy której ICUR = 130 002 PLN/QALYG (dla CUA) lub cena zbytu netto preparatu Vipidia®, przy której koszt inkrementalny jest równy zero (dla CMA, w przypadku braku różnicy w efektach). W kalkulacjach uwzględniono zmianę poziomu odpłatności produktu leczniczego Vipidia®. Przyjęto, że cena zbytu netto dla obu opakowań jest identyczna.

1.7.1.1. Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach

Zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [3], jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotyczącymi refundowania w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W niniejszym przypadku zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 Ustawy o refundacji [2], gdyż analiza kliniczna [6] nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości ALO nad technologią medyczną refundowaną w danym wskazaniu – insuliną NPH. W związku z powyższym przeprowadzono kalkulacje, o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [3], a w ramach analizy progowej dla produktu leczniczego Vipidia® wzięto pod uwagę koszt najtańszego preparatu insuliny NPH.

Tabela 35. Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	wyniki z RSS		wyniki bez RSS		wyniki z RSS		wyniki bez RSS	
	ALO+OAD	NPH+OAD	ALO+OAD	NPH+OAD	ALO+OAD	NPH+OAD	ALO+OAD	NPH+OAD
Koszt leczenia [PLN]	8,796	101 618	92 097	101 618	8,796	118 594	107 483	118 594
Efekt [QALY]	8,796	8,632	8,796	8,632	8,796	8,632	8,796	8,632
Współczynnik użyteczności kosztów CUR [PLN/QALY]	8,796	11 772	10 470	11 772	8,796	13 739	12 220	13 739
Cena zbytu netto leku Vipidia® 12,5 mg [PLN]*	8,796	842,76			8,796			934,66
Cena zbytu netto leku Vipidia® 25mg [PLN]*	8,796	842,76			8,796			934,66

*Cena zbytu netto preparatu Vipidia®, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (współczynnik CUR dla wnioskowanej technologii) nie jest wyższy od ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną współczynnik CUR dla komparatora). W kalkulacjach uwzględniono zmianę poziomu odpłatności produktu leczniczego Vipidia®.

**Zmiana ceny zbytu netto produktu leczniczego Vipidia® nie wpływa na cenę efektywną za DDD alogliptyny.

1.7.2. Analiza wrażliwości

1.7.2.1. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametry analizy. Szczegóły przyjętych założeń przedstawiono w rozdziale 1.5.

Poniższe tabele przedstawiają wyniki analizy wrażliwości. Objaśnienie nazw wariantów zamieszczono pod tabelą.

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		Koszt inkrementalny [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Vipidia® 25 mg [PLN]	
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			12,5 mg [PLN]	12,5 mg [PLN]
RSS								
Alternatywny koszt ALO z RSS (1)		8,796	101 624	8,632				
perspektywa NFZ								
ALO+OAD vs NPH+OAD								

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Wariant analizy	Interwencja			Komparator			Koszt inkrementalny [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Vipidia® 12,5 mg [PLN]	
	RSS	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]			Efekt [QALY]	Vipidia® 12,5 mg [PLN]
	bez RSS	92 097	8,796	101 624	8,632	101 624	-9 527	ALO+OAD dominuje	2 170,71	2 170,71
Alternatywny koszt ALO (2)	z RSS	█	8,796	101 624	8,632	█	█	█	█	█
	bez RSS	92 097	8,796	101 624	8,632	101 624	-9 527	ALO+OAD dominuje	2 173,25	2 173,25
Alternatywny koszt powikłań (1)	z RSS	█	8,796	96 109	8,632	█	█	█	█	█
	bez RSS	86 853	8,796	96 109	8,632	96 109	-9 255	ALO+OAD dominuje	2 152,31	2 152,31
Alternatywny koszt powikłań (2)	z RSS	█	8,796	108 671	8,632	█	█	█	█	█
	bez RSS	98 864	8,796	108 671	8,632	108 671	-9 807	ALO+OAD dominuje	2 190,14	2 190,14
Alternatywne wartości użyteczności (1)	z RSS	█	6,551	101 624	6,378	█	█	█	█	█
	bez RSS	92 097	6,551	101 624	6,378	101 624	-9 527	ALO+OAD dominuje	2 251,25	2 251,25
Alternatywne wartości użyteczności (2)	z RSS	█	12,033	101 624	11,914	█	█	█	█	█
	bez RSS	92 097	12,033	101 624	11,914	101 624	-9 527	ALO+OAD dominuje	1 769,26	1 769,26
Alternatywna częstość powikłań (1)	z RSS	█	9,468	88 042	9,282	█	█	█	█	█
	bez RSS	78 433	9,468	88 042	9,282	88 042	-9 609	ALO+OAD dominuje	2 372,92	2 372,92
Alternatywna częstość powikłań (2)	z RSS	█	8,105	112 814	7,942	█	█	█	█	█
	bez RSS	103 633	8,105	112 814	7,942	112 814	-9 181	ALO+OAD dominuje	2 138,24	2 138,24
Wartość początkowa HbA _{1c}	z RSS	█	8,902	98 262	8,741	█	█	█	█	█
	bez RSS	89 542	8,902	98 262	8,741	98 262	-8 720	ALO+OAD dominuje	1 127,59	1 127,59
Redukcja poziomu HbA _{1c} dla kolejnej linii leczenia	z RSS	█	8,736	101 624	8,632	█	█	█	█	█

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Wariant analizy	Interwencja			Komparator			Koszt inkrementalny [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Vipidia® 12,5 mg [PLN]	
	RSS	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]			Efekt [QALY]	Vipidia® 12,5 mg [PLN]
	bez RSS	95 810	8,736	101 624	8,632	-5 814	ALO+OAD dominuje	1 371,51	1 371,51	
	z RSS	█	8,884	95 444	8,758	█	█	█	█	
Okres leczenia interwencji	bez RSS	90 200	8,884	95 444	8,758	-5 243	ALO+OAD dominuje	476,76	476,76	
	z RSS	█	13,415	208 384	13,143	█	█	█	█	
Stopy dyskontowe	bez RSS	195 643	13,415	208 384	13,143	-12 740	ALO+OAD dominuje	3 188,31	3 188,31	
	z RSS	█	1,279	9 992	1,258	█	█	█	█	
Horizont	bez RSS	7 857	1,279	9 992	1,258	-2 135	ALO+OAD dominuje	395,44	395,44	
perspektywa wspólna										
Alternatywny koszt ALO (1)	z RSS	█	8,796	118 621	8,632	█	█	█	█	
	bez RSS	107 365	8,796	118 621	8,632	-11 255	ALO+OAD dominuje	2 319,67	2 319,67	
Alternatywny koszt ALO (2)	z RSS	█	8,796	118 621	8,632	█	█	█	█	
	bez RSS	108 819	8,796	118 621	8,632	-9 801	ALO+OAD dominuje	1 161,19	1 161,19	
Alternatywny koszt powikłań (1)	z RSS	█	8,796	113 269	8,632	█	█	█	█	
	bez RSS	102 398	8,796	113 269	8,632	-10 872	ALO+OAD dominuje	2 128,76	2 128,76	
Alternatywny koszt powikłań (2)	z RSS	█	8,796	125 128	8,632	█	█	█	█	
	bez RSS	113 723	8,796	125 128	8,632	-11 405	ALO+OAD dominuje	2 162,69	2 162,69	
Alternatywne wartości użyteczności (1)	z RSS	█	6,551	118 621	6,378	█	█	█	█	
	bez RSS	107 483	6,551	118 621	6,378	-11 138	ALO+OAD dominuje	2 220,07	2 220,07	

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Wariant analizy	Interwencja			Komparator			Koszt inkrementalny [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto	
	RSS	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]			Efekt [QALY]	Vipidia® 12,5 mg [PLN]
Alternatywne wartości użyteczności (2)	z RSS	█	12,033	118 621	11,914	█	█	█	█	█
	bez RSS	107 483	12,033	118 621	11,914	ALO+OAD dominuje	-11 138	1 774,06	1 774,06	1 774,06
Alternatywna częstość powikłań (1)	z RSS	█	9,468	105 419	9,282	█	█	█	█	█
	bez RSS	94 193	9,468	105 419	9,282	ALO+OAD dominuje	-11 226	2 333,09	2 333,09	2 333,09
Alternatywna częstość powikłań (2)	z RSS	█	8,105	129 289	7,942	█	█	█	█	█
	bez RSS	118 545	8,105	129 289	7,942	ALO+OAD dominuje	-10 745	2 112,44	2 112,44	2 112,44
Wartość początkowa HbA _{1c}	z RSS	█	8,902	114 724	8,741	█	█	█	█	█
	bez RSS	104 655	8,902	114 724	8,741	ALO+OAD dominuje	-10 069	1 122,93	1 122,93	1 122,93
Redukcja poziomu HbA _{1c} dla kolejnej linii leczenia	z RSS	█	8,736	118 621	8,632	█	█	█	█	█
	bez RSS	111 832	8,736	118 621	8,632	ALO+OAD dominuje	-6 789	1 365,6	1 365,6	1 365,6
Okres leczenia interwencją	z RSS	█	8,884	110 676	8,758	█	█	█	█	█
	bez RSS	105 427	8,884	110 676	8,758	ALO+OAD dominuje	-5 250	475,06	475,06	475,06
Stopy dyskontowe	z RSS	█	13,433	241 080	13,158	█	█	█	█	█
	bez RSS	226 595	13,433	241 080	13,158	ALO+OAD dominuje	-14 485	3 114,75	3 114,75	3 114,75
Horyzont	z RSS	█	1,278	11 961	1,257	█	█	█	█	█
	bez RSS	9 477	1,278	11 961	1,257	ALO+OAD dominuje	-2 484	421,65	421,65	421,65
ALO+OAD vs WILD+OAD										
perspektywa NFZ										

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		Koszt inkrementalny [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto	
	RSS	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]			Efekt [QALY]	Vipidia® 12,5 mg [PLN]
Wariant dodatkowy	z RSS	█	9,594	67 910	█	█	█	█
	bez RSS	67 280	9,594	67 910	-631	ALO+OAD dominuje	191,03	191,03
perspektywa wspólna								
Alternatywny koszt powikłań (1)	z RSS	█	9,594	81 587	█	█	█	█
	bez RSS	74 977	9,594	81 587	-6 610	ALO+OAD dominuje	209,38	209,38
Alternatywny koszt powikłań (2)	z RSS	█	9,594	91 475	█	█	█	█
	bez RSS	84 788	9,594	91 475	-6 687	ALO+OAD dominuje	210,06	210,06
Alternatywne wartości użyteczności (1)	z RSS	█	7,354	85 951	█	█	█	█
	bez RSS	79 310	7,354	85 951	-6 641	ALO+OAD dominuje	207,38	207,38
Alternatywne wartości użyteczności (2)	z RSS	█	12,679	85 951	█	█	█	█
	bez RSS	79 310	12,679	85 951	-6 641	ALO+OAD dominuje	207,38	207,38
Alternatywna częstość powikłań (1)	z RSS	█	10,351	71 108	█	█	█	█
	bez RSS	64 420	10,351	71 108	-6 688	ALO+OAD dominuje	211,17	211,17
Alternatywna częstość powikłań (2)	z RSS	█	8,821	97 833	█	█	█	█
	bez RSS	91 933	8,821	97 833	-5 901	ALO+OAD dominuje	218,68	218,68
Wartość początkowa HbA _{1c}	z RSS	█	9,594	85 951	█	█	█	█
	bez RSS	79 310	9,594	85 951	-6 641	ALO+OAD dominuje	209,67	209,67
Alternatywny efekt WILD+CAD	z RSS	█	9,559	85 812	█	█	█	█
	bez RSS	79 689	9,559	85 812	-6 123	Nie dotyczy	154,36	154,36

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Wariant analizy	Interwencja			Komparator		Koszt inkrementalny [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto	
	RSS	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			Vipidia® 12,5 mg [PLN]	Vipidia® 25 mg [PLN]
Okres leczenia interwencją	z RSS	█	9,468	80 329	9,444	█	█	█	█
	bez RSS	76 552	9,468	80 329	9,444	-3 777	ALO+OAD dominuje	215,84	215,84
Stopy dyskontowe	z RSS	█	15,032	174 958	14,942	█	█	█	█
	bez RSS	162 873	15,032	174 958	14,942	-12 086	ALO+OAD dominuje	208,77	208,77
Horyzont	z RSS	█	1,30	10 933	1,29	█	█	█	█
	bez RSS	9 651	1,30	10 933	1,29	-1 282	ALO+OAD dominuje	171,16	171,16
ALO+OAD vs LINA+OAD									
perspektywa NFZ									
Wariant dodatkowy	z RSS	█	9,612	67 768	9,538	█	█	█	█
	bez RSS	67 408	9,612	67 768	9,538	-360	ALO+OAD dominuje	229,38	229,38
perspektywa wspólna									
Alternatywny koszt powikłań (1)	z RSS	█	9,612	73 996	9,538	█	█	█	█
	bez RSS	75 119	9,612	73 996	9,538	1 123	15 160	168,97	168,97
Alternatywny koszt powikłań (2)	z RSS	█	9,612	83 870	9,538	█	█	█	█
	bez RSS	84 933	9,612	83 870	9,538	1 064	14 353	169,49	169,49
Alternatywne wartości użyteczności (1)	z RSS	█	7,366	78 363	7,295	█	█	█	█
	bez RSS	79 454	7,366	78 363	7,295	1 092	15 352	165,84	165,84
Alternatywne wartości użyteczności (2)	z RSS	█	12,701	78 363	12,634	█	█	█	█
	bez RSS	79 454	12,701	78 363	12,634	1 092	16 341	161,31	161,31
Alternatywna częstość powikłań (1)	z RSS	█	10,362	63 234	10,287	█	█	█	█

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		Koszt inkrementalny [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto Vipidia® 12,5 mg [PLN]	
	RSS	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]			Efekt [QALY]	Progowa cena zbytu netto Vipidia® 12,5 mg [PLN]
	bez RSS	64 498	10,362	63 234	1 264	16 723	167,88	167,88
Alternatywna częstość powikłań (2)	z RSS	█	8,850	89 883	█	█	█	█
	bez RSS	91 278	8,850	89 883	1 395	18 069	173,05	173,05
Wartość początkowa HbA _{1c}	z RSS	█	9,612	78 363	█	█	█	█
	bez RSS	79 454	9,612	78 363	1 092	14 731	169,25	169,25
Alternatywny efekt LINA+OAD (1)	z RSS	█	8,831	107 727	█	█	█	█
	bez RSS	108 203	8,831	107 727	476	54 115	137,41	137,41
Alternatywny efekt LINA+OAD (2)	z RSS	█	9,568	78 170	█	█	█	█
	bez RSS	79 803	9,568	78 170	1 633	128 617	96,4	96,4
Okres leczenia interwencją	z RSS	█	9,475	75 948	█	█	█	█
	bez RSS	76 566	9,475	75 948	618	27 329	136,51	136,51
Stopy dyskontowe	z RSS	█	15,071	161 206	█	█	█	█
	bez RSS	165 427	15,071	161 206	4 221	34 040	156,02	156,02
Horyzont	z RSS	█	1,298	9 365	█	█	█	█
	bez RSS	9 646	1,298	9 365	281	59 847	111,42	111,42
ALO+OAD vs SAKS+OAD								
perspektywa NFZ								
Wariant dodatkowy	z RSS	█	9,558	68 348	-2 221	ALO+OAD dominuje	nie istnieje*	nie istnieje*
	bez RSS	67 717	9,558	68 348	-631	ALO+OAD dominuje	nie istnieje*	nie istnieje*
perspektywa wspólna								
Alternatywny koszt powikłań (1)	z RSS	█	9,558	79 901	█	█	█	█
	bez RSS	75 286	9,558	79 901	-4 616	ALO+OAD dominuje	256,1	256,1

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		Koszt inkrementalny [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto	
	RSS	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]			Efekt [QALY]	Vipidia® 12,5 mg [PLN]
Alternatywny koszt powikłań (2)	z RSS	█	9,558	89 873	█	█	█	█
	bez RSS	85 142	9,558	89 873	-4 731	ALO+OAD dominuje	257,23	257,23
Alternatywne wartości użyteczności (1)	z RSS	█	7,318	84 309	█	█	█	█
	bez RSS	79 641	7,318	84 309	-4 668	ALO+OAD dominuje	256,62	256,62
Alternatywne wartości użyteczności (2)	z RSS	█	12,648	84 309	█	█	█	█
	bez RSS	79 641	12,648	84 309	-4 668	ALO+OAD dominuje	240,17	240,17
Alternatywna częstość powikłań (1)	z RSS	█	10,307	69 544	█	█	█	█
	bez RSS	64 764	10,307	69 544	-4 780	ALO+OAD dominuje	261,69	261,69
Alternatywna częstość powikłań (2)	z RSS	█	8,768	96 409	█	█	█	█
	bez RSS	92 014	8,768	96 409	-4 396	ALO+OAD dominuje	230,87	230,87
Wartość początkowa HbA _{1c}	z RSS	█	9,558	84 309	█	█	█	█
	bez RSS	79 641	9,558	84 309	-4 668	ALO+OAD dominuje	256,62	256,62
Alternatywny efekt SAKS+OAD	z RSS	█	9,559	84 136	█	█	█	█
	bez RSS	79 689	9,559	84 136	-4 447	ALO+OAD dominuje	249,42	249,42
Okres leczenia interwencją	z RSS	█	9,454	80 509	█	█	█	█
	bez RSS	76 873	9,454	80 509	-3 636	ALO+OAD dominuje	206,55	206,55
Stopy dyskontowe	z RSS	█	14,974	171 699	█	█	█	█
	bez RSS	163 473	14,974	171 699	-8 226	ALO+OAD dominuje	247	247

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		Koszt inkrementalny [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto	
	RSS	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]			Efekt [QALY]	Vipidia® 12,5 mg [PLN]
Horyzont	z RSS	█	1,295	10 808	█	█	█	█
	bez RSS	9 670	1,295	10 808	-1 138	ALO+OAD dominuje	177,82	177,82
ALO+OAD vs SITA+OAD								
perspektywa NFZ								
Wariant dodatkowy	z RSS	█	8,818	92 732	█	█	█	█
	bez RSS	92 732	8,818	92 732	0	Nie dotyczy	95,86	95,86
perspektywa wspólna								
Alternatywny koszt powikłań (1)	z RSS	█	8,826	102 811	█	█	█	█
	bez RSS	102 799	8,826	102 811	-12	Nie dotyczy	96,57	96,57
Alternatywny koszt powikłań (2)	z RSS	█	8,818	114 416	█	█	█	█
	bez RSS	114 404	8,818	114 416	-12	Nie dotyczy	96,57	96,57
Alternatywne wartości użyteczności (1)	z RSS	█	6,565	108 155	█	█	█	█
	bez RSS	108 144	6,565	108 155	-12	Nie dotyczy	96,53	96,53
Alternatywne wartości użyteczności (2)	z RSS	█	12,061	108 155	█	█	█	█
	bez RSS	108 144	12,061	108 155	-12	Nie dotyczy	96,53	96,53
Alternatywna częstość powikłań (1)	z RSS	█	9,495	94 368	█	█	█	█
	bez RSS	94 357	9,495	94 368	-12	Nie dotyczy	96,52	96,52
Alternatywna częstość powikłań (2)	z RSS	█	8,130	118 763	█	█	█	█
	bez RSS	118 752	8,130	118 763	-12	Nie dotyczy	96,52	96,52
Wartość początkowa HbA _{1c}	z RSS	█	9,031	101 776	█	█	█	█
	bez RSS	101 739	9,031	101 776	-37	Nie dotyczy	96,56	96,56
Okres leczenia interwencją	z RSS	█	8,954	103 458	█	█	█	█
	bez RSS	103 417	8,954	103 458	-41	Nie dotyczy	96,56	96,56
Stopy dyskontowe	z RSS	█	13,464	228 255	█	█	█	█
	bez RSS	228 243	13,464	228 255	-12	Nie dotyczy	96,55	96,55
Horyzont	z RSS	█	1,28	9 483	█	█	█	█

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		Koszt inkrementalny [PLN]	ICUR [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto	
	RSS	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]			Efekt [QALY]	Koszt [PLN]
	bez RSS	9 447	1,28	9 483	-36	Nie dotyczy	12,5 mg [PLN]	96,59

*Zmiana ceny zbytu netto produktu leczniczego Vipidia® nie wpływa na cenę efektywną za DDD alogliptyny. W kalkulacjach uwzględniono zmianę poziomu odpłatności produktu leczniczego Vipidia®.

Objaśnienie nazw wariantów:

- **Alternatywny koszt ALO (1)** – w wariacie zastosowano minimalny koszt za DDD alogliptyny;
- **Alternatywny koszt ALO (2)** – w wariacie zastosowano maksymalny koszt za DDD alogliptyny;
- **Wariant dodatkowy** – w wariacie założono, że produkt leczniczy Vipidia® zostanie objęty refundacją w analizowanym wskazaniu wraz z pozostałymi dostępnymi inhibitorami DPP-4; koszty przyjęto zgodnie z Tabela 13;
- **Alternatywny koszt powikłań (1)** – w wariacie zastosowano minimalny koszt każdego powikłania cukrzycowego;
- **Alternatywny koszt powikłań (2)** – w wariacie zastosowano maksymalny koszt każdego powikłania cukrzycowego;
- **Alternatywne wartości użyteczności (1)** – w wariacie zastosowano minimalne wartości użyteczności;
- **Alternatywne wartości użyteczności (2)** – w wariacie zastosowano maksymalne wartości użyteczności;
- **Alternatywna częstość powikłań (1)** – w wariacie zastosowano minimalne odsetki dotyczące występowania powikłań;
- **Alternatywna częstość powikłań (2)** – w wariacie zastosowano maksymalne odsetki dotyczące występowania powikłań;
- **Redukcja poziomu HbA_{1c} dla kolejnej linii leczenia** – w wariacie zastosowano taką samą wartość redukcji poziomu HbA_{1c} dla NPH+OAD jako kolejnej linii leczenia po inhibitorze DPP-4+OAD jak w przypadku NPH+OAD po monoterapii OAD;
- **Wartość początkowa HbA_{1c}** – w wariacie zastosowano alternatywną wartość początkowego poziomu HbA_{1c};
- **Alternatywny efekt WILD+OAD** – w wariacie zastosowano wartości (odsetek pacjentów z docelowym poziomem HbA_{1c}, przyrost BMI) dla WILD+OAD z analizy badań z krótszym okresem obserwacji;
- **Alternatywny efekt LINA+OAD (1)** – w wariacie zastosowano wartości dla LINA+OAD (odsetek pacjentów z docelowym poziomem HbA_{1c}, przyrost BMI) z analizy badań z krótszym okresem obserwacji;
- **Alternatywny efekt LINA+OAD (2)** – w wariacie zastosowano wartości zmiany w zakresie poziomu HbA_{1c} zamiast odsetków pacjentów osiągniętych cel terapeutyczny;
- **Alternatywny efekt SAKS+OAD** – w wariacie zastosowano wartości (przyrost BMI) dla SAKS+OAD z analizy badań z krótszym okresem obserwacji;
- **Okres leczenia interwencją** – przyjęto, że pacjenci leczeni są porównywanymi schematami leczenia w sposób niezmienny przez 4 lata, a następnie otrzymują kolejne linie leczenia (zastosowano taki sam okres dla inhibitorów DPP-4 i insuliny NPH);
- **Stopy dyskontowe** – w wariacie zastosowano dyskontowanie na poziomie 0% dla wyników zdrowotnych i 0% dla kosztów;
- **Horyzont** – w ramach analizy zastosowano dwuletni horyzont czasowy.

1.7.2.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. W probabilistycznej analizie wrażliwości, wykonywano po 1000 symulacji dla 1000 pacjentów (w każdej symulacji).

W modelu CORE dla poszczególnych parametrów zastosowano domyślnie zadane rozkłady prawdopodobieństwa: rozkład normalny dla zmiennych z charakterystyki bazowej (początkowy wiek, czas trwania cukrzycy, poziom SBP, HbA_{1c}, całkowity cholesterol, LDL), rozkład gamma dla początkowego poziomu HDL i trójglicerydów, rozkład beta dla zmiany poziomu SBP, HbA_{1c}, BMI i parametrów lipidowych, rozkład lognormalny dla parametrów kosztowych oraz rozkład beta dla użyteczności. Przyjęto 10% zakres zmienności kosztów. W CDM modelowane są również współczynniki regresji określające prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań. Parametry rozkładów wyznaczone są przy pomocy średnich i błędów standardowych.

Poniżej przedstawiono wyniki wykonanej probabilistycznej analizy wrażliwości.

Tabela 37. Wyniki analizy probabilistycznej – statystyki liczbowe

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ						Perspektywa wspólna					
	wyniki z RSS			wyniki bez RSS			wyniki z RSS			wyniki bez RSS		
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
Koszt leczenia [PLN]	średnia	101 624	92 097	101 624	101 624	101 624	107 483	118 621	107 483	118 621	107 483	118 621
	SD	14 124	13 184	14 124	14 124	14 124	14 097	15 047	14 097	15 047	14 097	15 047
	95% LCI	100 749	91 280	100 749	100 749	100 749	106 610	117 688	106 610	117 688	106 610	117 688
	95% UCI	102 499	92 915	102 499	102 499	102 499	108 357	119 554	108 357	119 554	108 357	119 554
Koszt inkrementalny [PLN]	średnia		-9 527									-11 138
	95% LCI		-9 820									-11 441
	95% UCI		-9 234									-10 834
Efekt [QALY]	średnia	8,796	8,796	8,632	8,632	8,632	8,796	8,632	8,796	8,632	8,796	8,632
	SD	0,524	0,524	0,531	0,531	0,531	0,524	0,531	0,524	0,531	0,524	0,531
	95% LCI	8,764	8,764	8,600	8,600	8,600	8,764	8,600	8,764	8,600	8,764	8,600
Efekt inkrementalny [QALY]	średnia	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164	0,164
	95% LCI	0,154	0,154	0,154	0,154	0,154	0,154	0,154	0,154	0,154	0,154	0,154
	95% UCI	0,174	0,174	0,174	0,174	0,174	0,174	0,174	0,174	0,174	0,174	0,174

Strategia leczenia		Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
		wyniki z RSS		wyniki bez RSS		wyniki z RSS		wyniki bez RSS	
		Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
ICUR [PLN/QALYG]	średnia			-58 160					-67 995
	95% LCI			-174 928					-198 862
	95% UCI			128 893					151 422
ALO+OAD vs WILD+OAD									
Koszt leczenia [PLN]	średnia	77 540	85 951	79 310	85 951	79 310	85 951	85 951	85 951
	SD		14 869	13 127	14 869	13 127	14 869	13 127	14 869
	95% LCI		85 030	78 497	85 030	78 497	85 030	78 497	85 030
	95% UCI		86 873	80 124	86 873	80 124	86 873	80 124	86 873
Koszt inkrementalny [PLN]	średnia								-6 641
	95% LCI								-7 106
	95% UCI								-6 176
Efekt [QALY]	średnia	9,594	9,544	9,594	9,544	9,594	9,544	9,544	9,544
	SD	0,655	0,652	0,655	0,652	0,655	0,652	0,652	0,652
	95% LCI	9,553	9,503	9,553	9,503	9,553	9,503	9,503	9,503
	95% UCI	9,635	9,584	9,635	9,584	9,635	9,584	9,584	9,584
Efekt inkrementalny [QALYG]	średnia	0,050			0,050			0,050	0,050
	95% LCI	0,038			0,038			0,038	0,038
	95% UCI	0,062			0,062			0,062	0,062
ICUR [PLN/QALYG]	średnia								-132 027
	95% LCI								-222 444
	95% UCI								350 530
ALO+OAD vs LINA+OAD									
Koszt leczenia [PLN]	średnia		78 363	79 454	78 363	79 454	78 363	79 454	78 363
	SD		14 110	13 140	14 110	13 140	14 110	13 140	14 110
	95% LCI		77 488	78 640	77 488	78 640	77 488	78 640	77 488
	95% UCI		79 237	80 269	79 237	80 269	79 237	80 269	79 237
	średnia								1 092

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ						Perspektywa wspólna						
	wyniki z RSS			wyniki bez RSS			wyniki z RSS			wyniki bez RSS			
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	
Koszt inkrementalny [PLN]	95% LCI											747	
	95% UCI											1436	
Efekt [QALY]	średnia												
	SD												
	95% LCI												
Efekt inkrementalny [QALYG]	95% UCI												
	średnia											0,074	
	95% LCI											0,061	
ICUR [PLN/QALYG]	95% UCI												
	średnia											0,087	
	95% LCI											0,087	
	95% UCI												
	średnia											14 731	
	95% LCI											-17 151	
	95% UCI												
	średnia											42 391	
	95% LCI												
ALO+OAD vs SAKS+OAD													
Koszt leczenia [PLN]	średnia												
	SD												
	95% LCI												
	95% UCI												
Koszt inkrementalny [PLN]	średnia												
	95% LCI												
	95% UCI												
Efekt [QALY]	średnia												
	SD												
	95% LCI												
Efekt inkrementalny [QALYG]	95% UCI												
	średnia												0,092
	95% LCI												0,079
	95% UCI												
	średnia												0,106
	95% LCI												0,106

Strategia leczenia		Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
		wyniki z RSS		wyniki bez RSS		wyniki z RSS		wyniki bez RSS	
		Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
ICUR [PLN/QALYG]	średnia							-50 523	
	95% LCI							-61 258	
	95% UCI							88 019	
ALO+OAD vs SITA+OAD									
Koszt leczenia [PLN]	średnia				108 155	108 144	108 155	108 144	108 155
	SD				14 780	14 780	14 780	14 780	14 780
	95% LCI				107 239	107 228	107 239	107 228	107 239
	95% UCI				109 071	109 060	109 071	109 060	109 071
Koszt inkrementalny [PLN]	średnia							-12	
	95% LCI							-12	
	95% UCI							-11	
Efekt [QALY]	średnia				8,818	8,818	8,818	8,818	8,818
	SD				0,538	0,538	0,538	0,538	0,538
	95% LCI				8,785	8,785	8,785	8,785	8,785
	95% UCI				8,852	8,852	8,852	8,852	8,852
Efekt inkrementalny [QALYG]	średnia				0,000		0,000	0,000	
	95% LCI				0,000		0,000	0,000	
	95% UCI				0,000		0,000	0,000	
ICUR [PLN/QALYG]	średnia								
	95% LCI								
	95% UCI								

Nie dotyczy

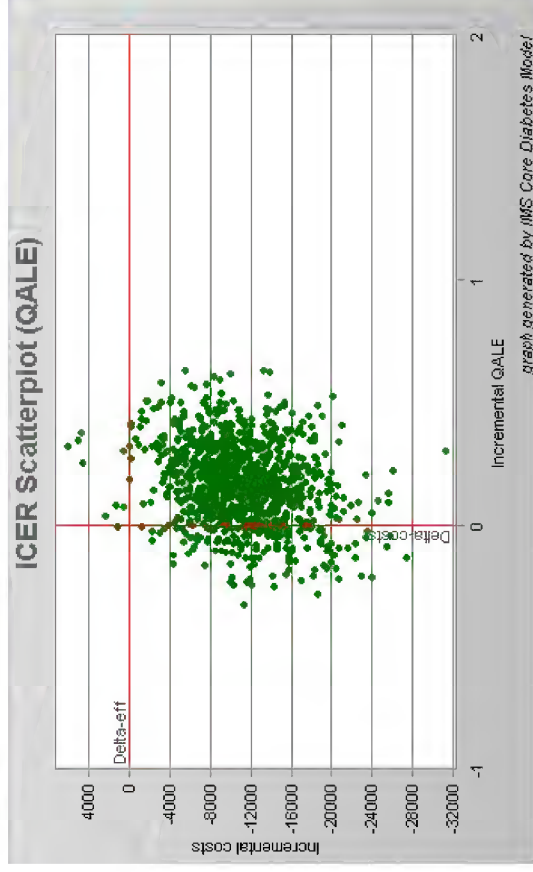
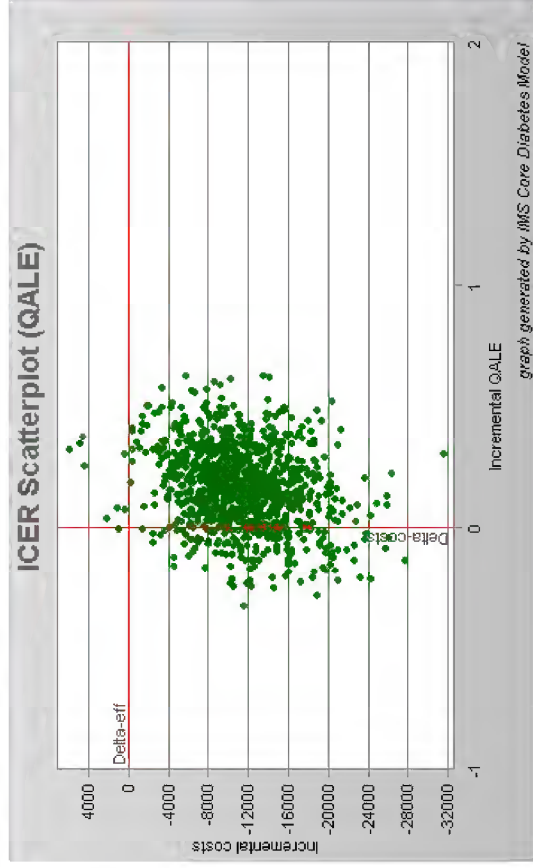
Nie dotyczy

Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (scatterplot), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie kosztów – użyteczności przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między porównywanymi strategiami, uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatkowo przedstawiono krzywe akceptowalności.

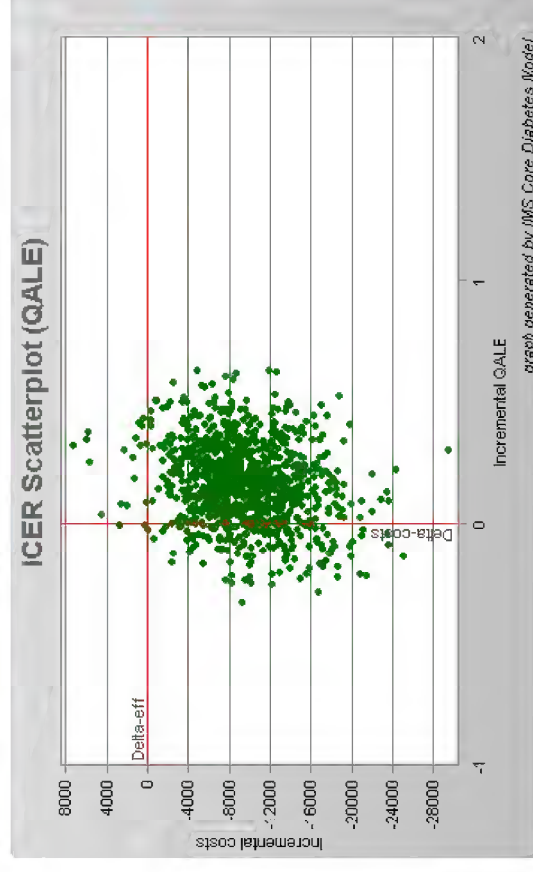
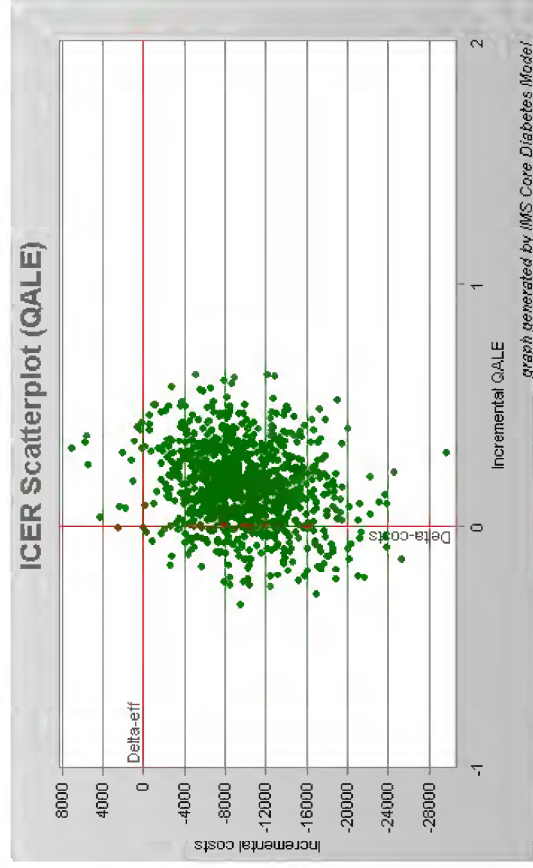
Wszystkie zaprezentowane poniżej wykresy zostały wygenerowane za pomocą IMS Core Diabetes Model. Dla każdego z porównań wykres po lewej przedstawia wariant z RSS, a po prawej bez RSS.

Nie umieszczono wykresów dla porównania ALO+OAD vs SITA+OAD, ponieważ w tym przypadku różnica efektów była równa 0.

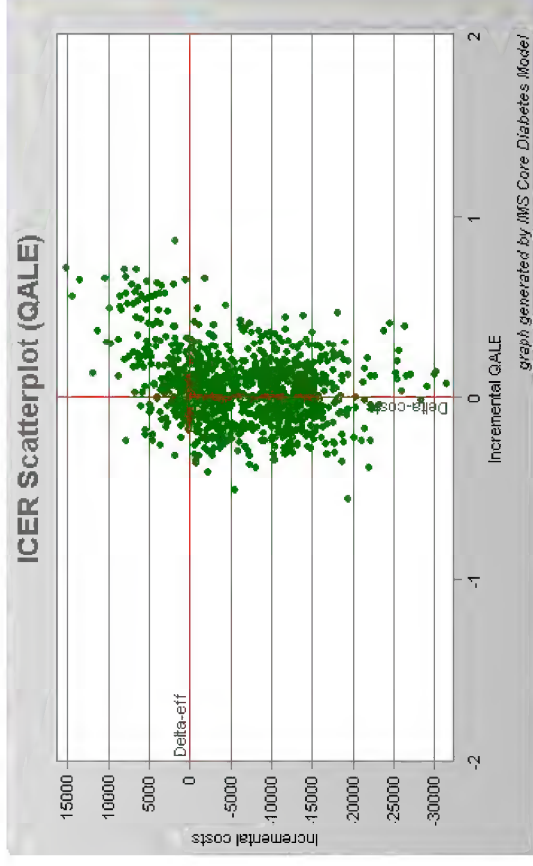
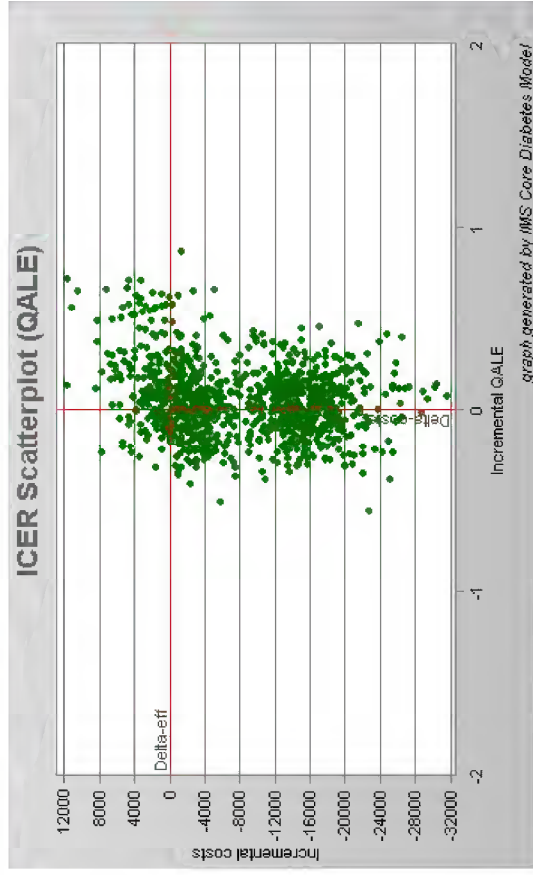
Wykres 1. Wyniki analizy probabilistycznej – wykres rozrzutu dla porównania ALO+OAD vs NPH+OAD – perspektywa wspólna



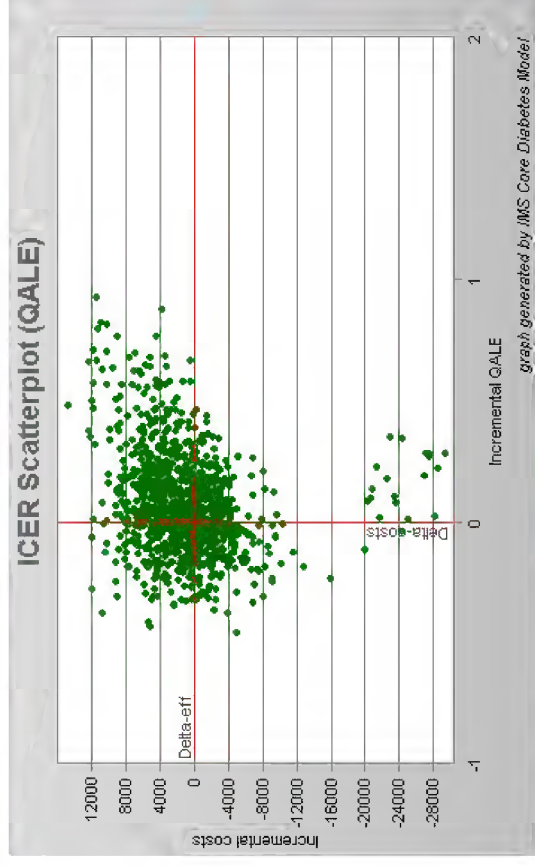
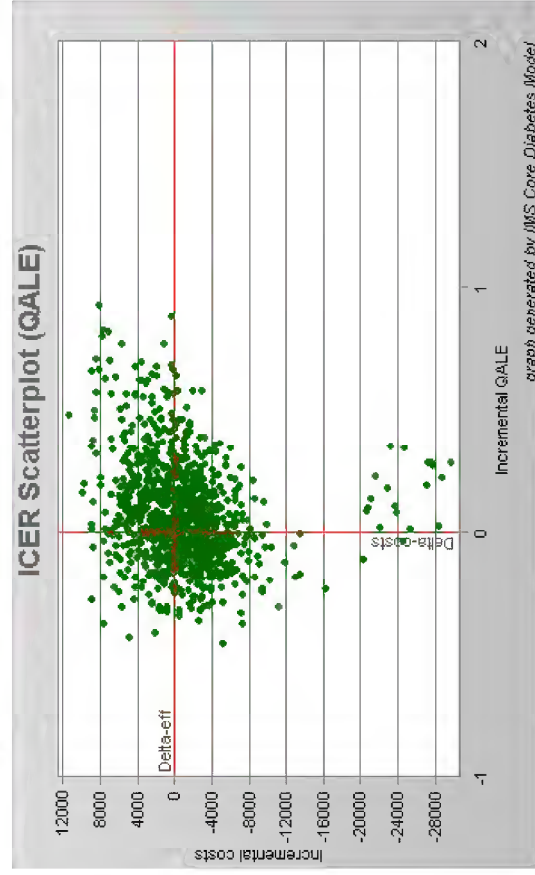
Wykres 2. Wyniki analizy probabilistycznej – wykres rozrzutu dla porównania ALO+OAD vs NPH+OAD – perspektywa NFZ



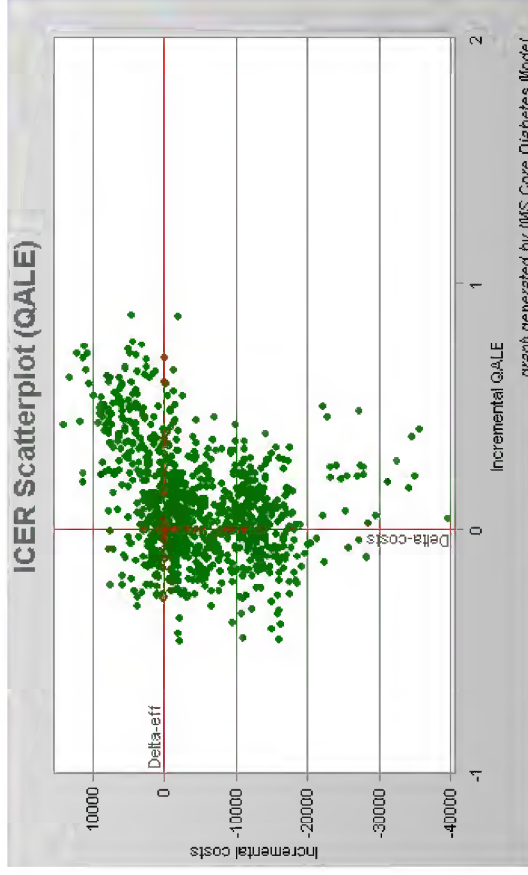
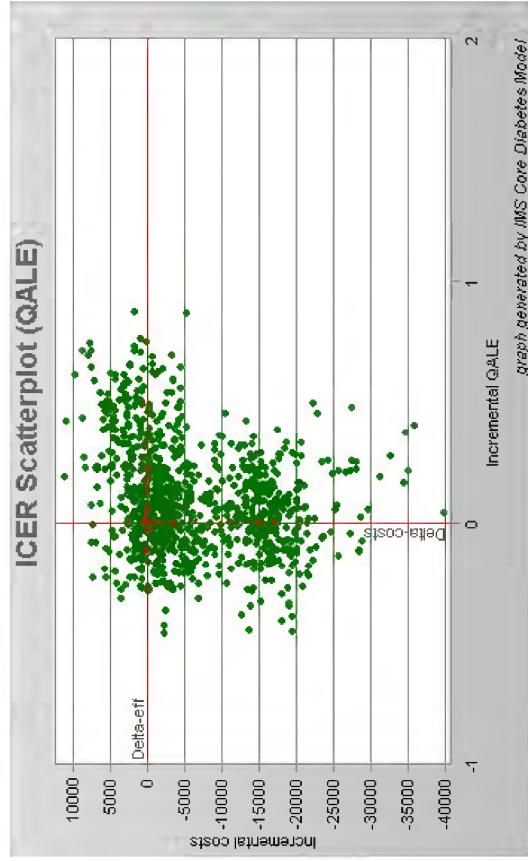
Wykres 3. Wyniki analizy probabilistycznej – wykres rozrzutu dla porównania ALO+OAD vs WILD+OAD – perspektywa wspólna



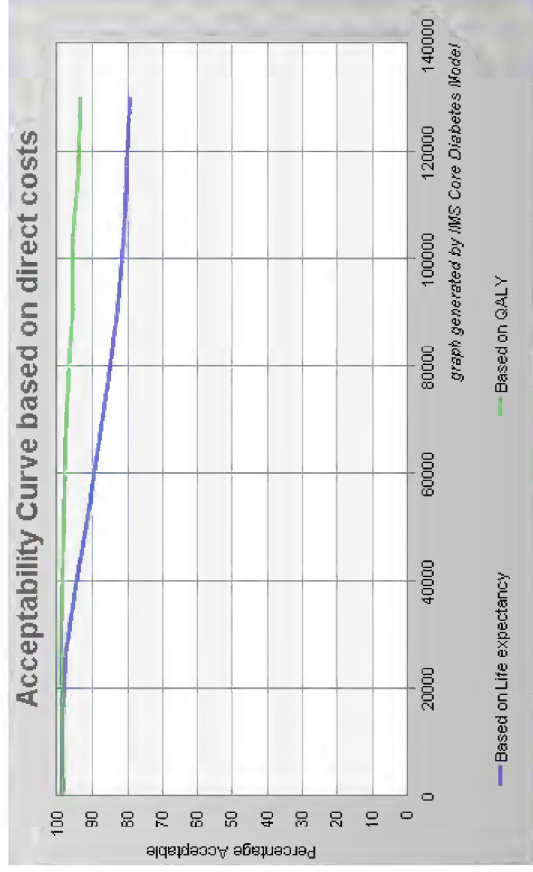
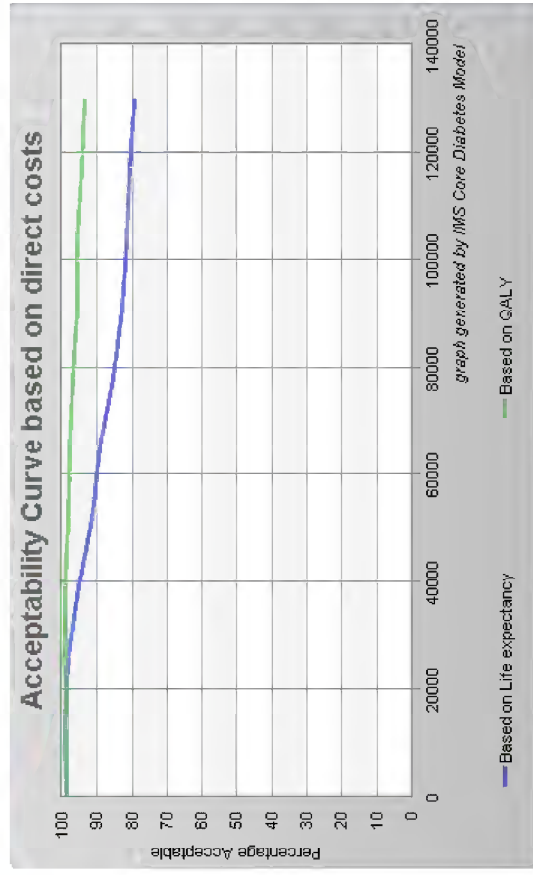
Wykres 4. Wyniki analizy probabilistycznej – wykres rozrzutu dla porównania ALO+OAD vs LINA+OAD – perspektywa wspólna



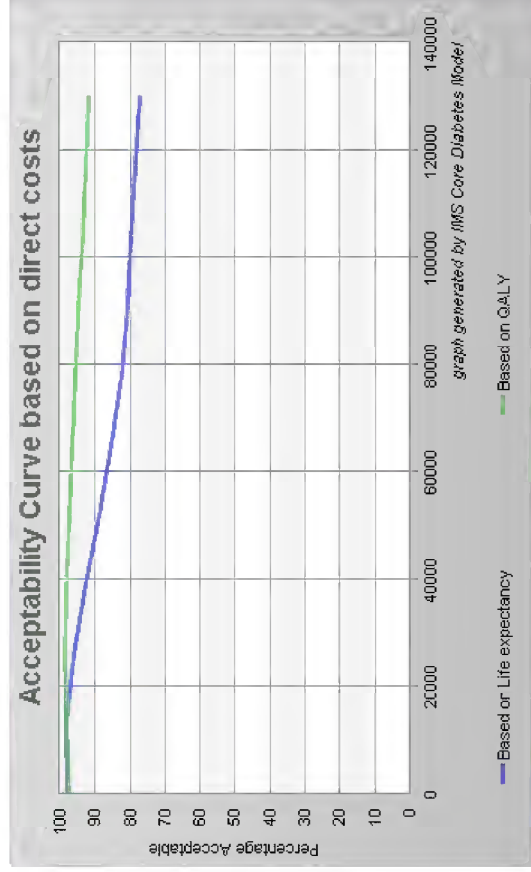
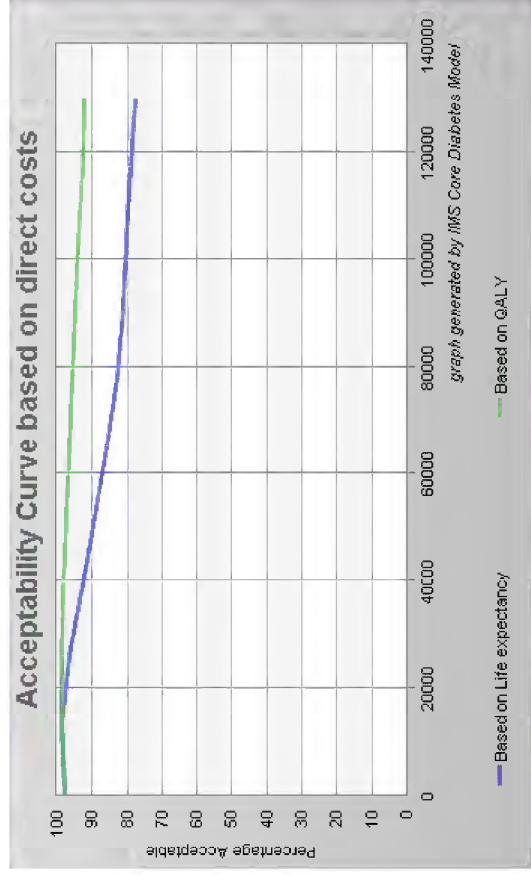
Wykres 5. Wyniki analizy probabilistycznej – wykres rozrzutu dla porównania ALO+OAD vs SAKS+OAD – perspektywa wspólna



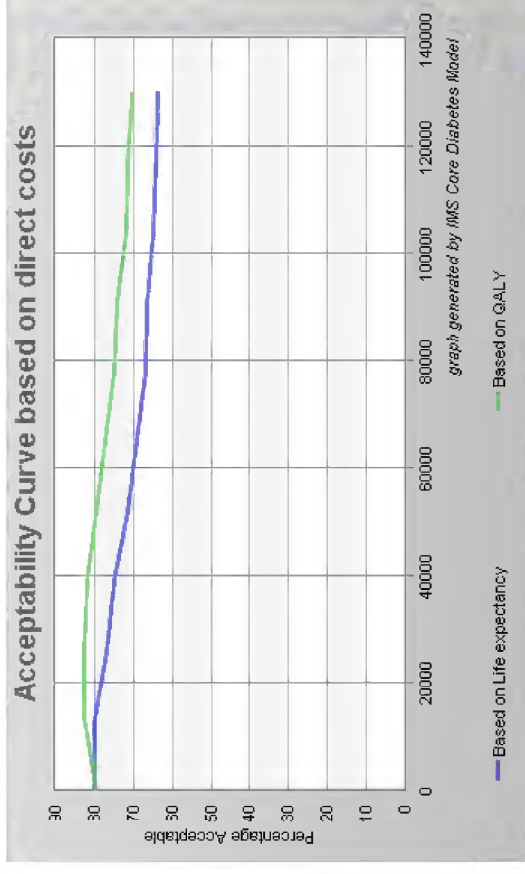
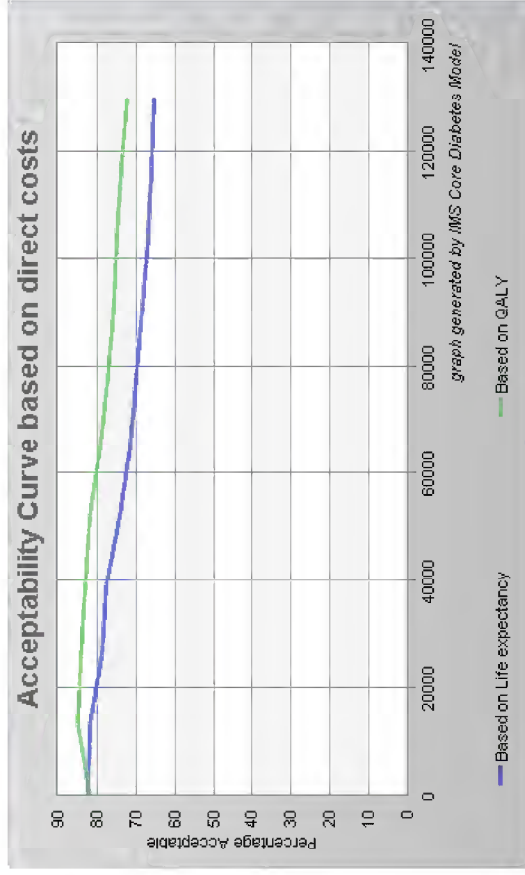
Wykres 6. Wyniki analizy probabilistycznej – krzywa akceptowalności dla porównania ALO+OAD vs NPH+OAD – perspektywa wspólna



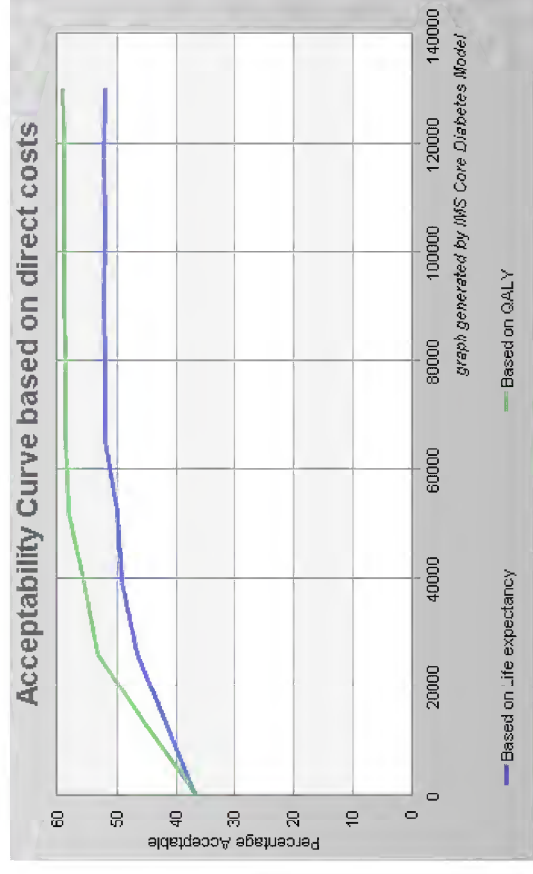
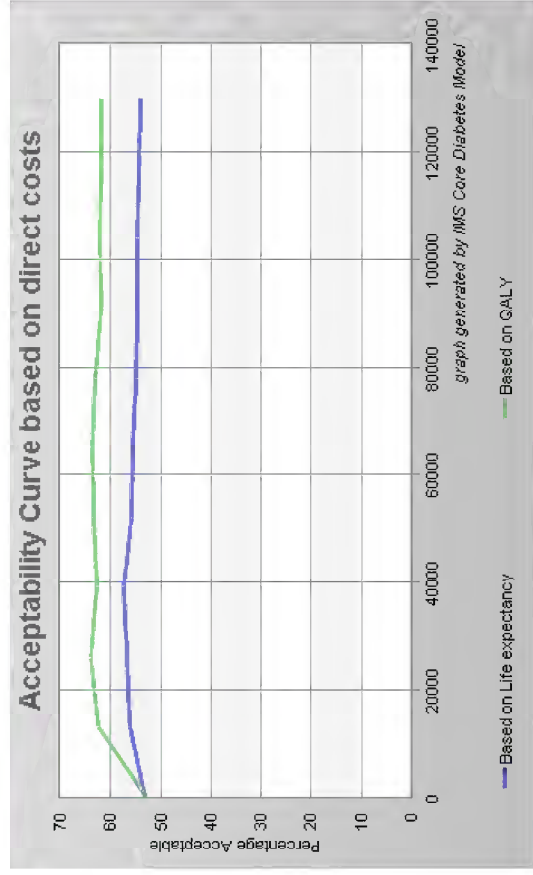
Wykres 7. Wyniki analizy probabilistycznej – krzywa akceptowalności dla porównania ALO+OAD vs NPH+OAD – perspektywa NFZ



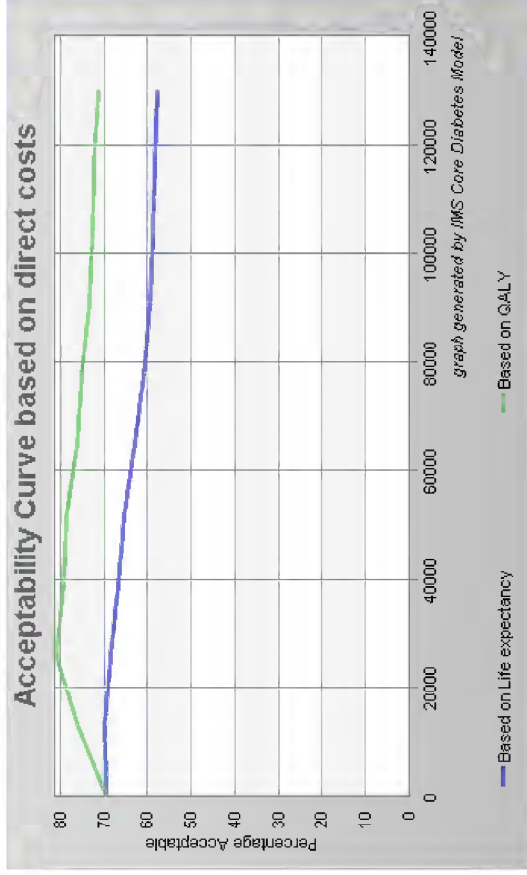
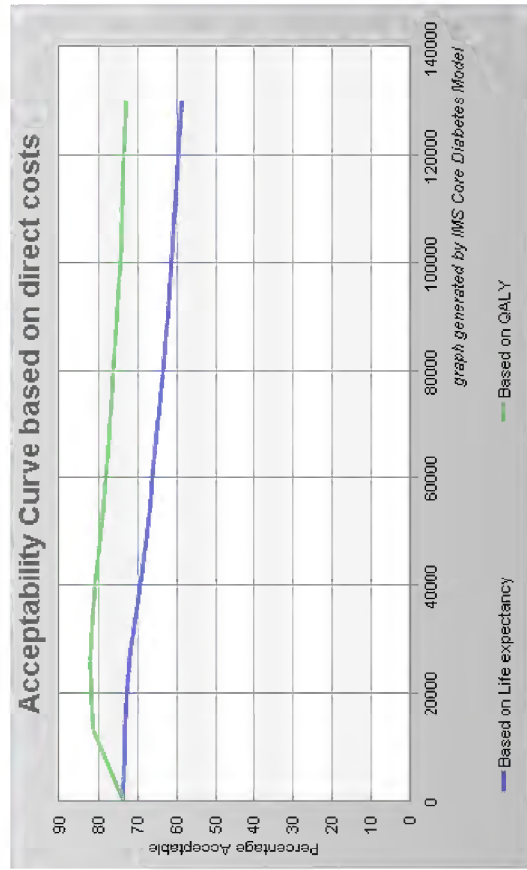
Wykres 8. Wyniki analizy probabilistycznej – krzywa akceptowalności dla porównania ALO+OAD vs WILD+OAD – perspektywa wspólna



Wykres 9. Wyniki analizy probabilistycznej – krzywa akceptowalności dla porównania ALO+OAD vs LINA+OAD – perspektywa wspólna



Wykres 10. Wyniki analizy probabilistycznej – krzywa akceptowalności dla porównania ALO+OAD vs SAKS+OAD – perspektywa wspólna



1.8. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania alogliptyny w cukrzycy typu 2.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library,

oraz medyczny serwis internetowy CRD (Centre for Reviews and Dissemination). Z uwagi na niewielką liczbę wyników przeprowadzono dodatkowo wyszukiwanie za pomocą przeglądarki *google*. Strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. W procesie selekcji analiz ekonomicznych kierowano się następującymi kryteriami: wyszukiwano analizy ekonomiczne porównujące koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania alogliptyny w populacji szerszej niż wskazana we wniosku tzn. w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 (analizy dla rozważanej populacji docelowej nie zostały opublikowane); nie wprowadzono przy tym ograniczeń dotyczących technologii opcjonalnej (komparatora), kraju ani języka.

Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia: niezgodność ocenianej interwencji, brak oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii. Do analizy włączano abstrakty. Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.1.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 analizy oceniające opłacalność stosowania alogliptyny w cukrzycy typu 2. Opis zidentyfikowanych publikacji został zamieszczony w rozdziale 2.1.2.

We wszystkich analizach terapię alogliptyną porównywano z innymi inhibitorami DPP-4 (SITA, WILD, SAKS, LINA). Główny efekt stanowił odsetek pacjentów osiągających cel leczenia (HbA_{1c} poniżej 6,5% lub 7%).

Odnaleziono tylko jedną analizę opublikowaną w postaci pełnego tekstu (*Teramachi 2013* [34]), w której wykazano, że leczenie z udziałem alogliptyny 25 mg jest droższe od terapii sitagliptyną 50 mg i wildagliptyną 50 i 100 mg oraz tańsze od terapii sitagliptyną 100 mg. Wyższą efektywność ocenianej interwencji wskazano w porównaniu z sitagliptyną 50 i 100 mg i wildagliptyną 50 mg. W opracowaniu *Patel 2013* [45] uzyskano zbliżoną efektywność kosztową dla wszystkich leków z grupy. W *Pedrazzoli 2014* [54] oszacowano oszczędności jakie może generować stosowanie ALO.

1.9. Ograniczenia analizy

Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników. Poniżej przedstawiono potencjalne ograniczenia analizy:

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

- W niniejszej analizie wykorzystano model CORE, a zatem ograniczenia tego modelu są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- W odniesieniu do leków OAD za dzienną dawkę przyjęto wartość zgodną z wielkością DDD. W przypadku stosowania leków z grupy inhibitorów DPP-4 w skojarzeniu z metforminą dawka metforminy powinna pozostać niezmienną, niemniej jednak w przypadku stosowania tych leków w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonylomocznika w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.
- W analizie określono średnią dobową dawkę insuliny. Należy mieć na uwadze, że dawkowanie insuliny określa się indywidualnie dla każdego pacjenta biorąc pod uwagę wiele czynników, m.in. kontrolę glikemii, stosowaną dietę i aktywność fizyczną.
- W analizie poczyniono założenie, iż pacjenci przechodzący modyfikację leczenia otrzymują dodatkowy efekt w postaci redukcji HbA_{1c}. Powyższe założenie wydaje się być zasadne z uwagi na fakt, iż do terapii zostaje włączony nowy schemat leczenia. Uwzględnioną w niniejszej analizie redukcję poziomu HbA_{1c} u pacjentów leczonych insuliną NPH w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leku z grupy inhibitorów DPP-4 + OAD pozyskano z metaanalizy badań, do których włączano pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących wcześniej różne rodzaje doustnych terapii. Przyjęcie powyższego założenia stawia pewne ograniczenie analizy, w związku z czym w analizie wrażliwości testowano mniejszą wartość redukcji. Zmiana parametru nie wpłynęła na wnioski płynące z analizy.
- Wybór techniki modelu CORE: *treatment-to-target approach, change in baseline HbA_{1c}* (patrz rozdział 1.3.2) wpływa na koszty leczenia mimo stosowania tych samych schematów terapii, ale ze względu na wyniki analizy klinicznej konieczne było zastosowanie różnych podejść w zależności od rozpatrywanego komparatora.
- Wartości współczynnika *compliance* przyjęto na poziomie 100%, niezależnie od stosowanego leczenia. Należy mieć jednak na uwadze, że w rzeczywistości częstość dawkowania insuliny najprawdopodobniej wpływa na stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarza, jednakże nie odnaleziono wiarygodnych źródeł dotyczących powyższych zależności. Dlatego też, podobnie jak w innych analizach ekonomicznych oceniających efektywność leczenia cukrzycy typu 2, parametr ten nie został uwzględniony w analizie podstawowej.

1.10. Dyskusja

W celu oceny opłacalności stosowania alogliptyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 posłużono się wielokrotnie walidowanym modelem IMS CORE Diabetes Model, w związku z powyższym zastosowane metody wyznaczania prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami i sposób modelowania należy uznać za wiarygodne. Model dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dotyczących zużycia zasobów, kosztów, charakterystyki kohorty oraz przebiegu leczenia.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem alogliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 analizy, których wyniki podsumowano w rozdziale 1.8. We wszystkich publikacjach komparatorami dla ALO były inne leki z grupy DPP-4, które obecnie nie są refundowane w Polsce.

W modelu uwzględniono możliwość przejścia na kolejny etap leczenia (zgodnie ze schematem rekomendowanym przez Wytyczne PTD [13]) w przypadku braku skuteczności stosowanej terapii.

Analiza efektywności klinicznej [6] wykazała równorzędność porównywanych technologii medycznych: ALO+OAD i NPH+OAD. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że schemat ALO+OAD znajduje się na drugim etapie leczenia cukrzycy typu 2 przed skojarzeniem NPH+OAD (kolejna linia po ALO+OAD). A zatem w związku z rozszerzeniem

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

możliwości terapeutycznych pacjenci z populacji docelowej odniosą dodatkowy efekt odzwierciedlający korzyści uzyskane w wyniku odsunięcia w czasie insulinoterapii.

1.11. Wnioski końcowe

Odniesienie do progu opłacalności

Biorąc pod uwagę wysokość progu opłacalności kosztowej obowiązującego w Polsce (130 002 PLN/QALYG) oraz wyniki niniejszej analizy należy uznać, że dla każdego z porównań wnioskowanej interwencji (ALO+OAD) z odpowiednimi komparatorami (NPH+OAD, WILD+OAD, LINA+OAD, SAKS+OAD) współczynnik ICUR jest niższy od 130 002 PLN/QALYG.

Dla porównania alogliptyny w skojarzeniu z OAD z sitagliptyną w tym samym skojarzeniu przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w związku z czym brak jest możliwości odniesienia się do progu opłacalności.

Wnioski

Analiza efektywności klinicznej [6] wykazała, że alogliptyna podawana w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwcukrzycowym (MET lub SU) w przypadku nieskuteczności monoterapii metforminą lub pochodną sulfonylomocznika jest lekiem o udowodnionej skuteczności w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Ponadto należy podkreślić, że alogliptyna jest lekiem bezpiecznym oraz dobrze tolerowanym przez analizowaną populację pacjentów.

Na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej można stwierdzić, iż koszt stosowania alogliptyny (produkt leczniczy Vipidia®) w skojarzeniu z OAD (MET lub SU) jest niższy od kosztu stosowania insuliny NPH, wildagliptyny, linagliptyny, saksagliptyny lub sitagliptyny w skojarzeniu z OAD (wyjątek stanowi terapia LINA+OAD z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia proponowanego RSS). Ponadto wnioskowana interwencja medyczna (ALO+OAD) przynosi lepsze efekty w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość w porównaniu ze wskazanymi powyżej komparatorami z wyjątkiem schematu SITA+OAD (brak różnic). Można zatem uznać, iż alogliptyna podawana w skojarzeniu z OAD w rozważanej populacji pacjentów jest strategią dominującą w większości porównań.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Vipidia® zwiększy możliwość wyboru leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 wymagających zastosowania insuliny, którzy obecnie nie mają innej alternatywy leczenia, a także przyniesie dodatkowe korzyści zdrowotne szerokiej grupie społeczeństwa.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania alogliptyny.

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 11.07.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"alogliptin" [Supplementary Concept]	153
2.	nesina	341
3.	2-((6-((3R)-3-aminopiperidin-1-yl)-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)methyl) benzonitrile	0
4.	SYR 322	306
5.	SYR322	306
6.	SYR-322	306
7.	vipidia	2
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	341
9.	((economic* OR Economics OR economic OR cost OR costs OR costing OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit OR pharmaco-economic OR pharmaco-economic* OR financ* OR CEA OR CUA OR CBA OR willingness-to-pay OR model OR decision tree OR probabilistic OR deterministic OR Markov OR simulation OR microsimulation))	2 780 748
10.	(#8 AND #9)	49

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 11.07.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	alogliptin	101
2.	vipidia	1
3.	SYR-322	2
4.	SYR322	1
5.	SYR 322	3
6.	2- ((6- ((3R) -3-aminopiperidin-1-yl) -3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1 (2H) -yl) methyl) benzonitrile	0
7.	nesina	4
8.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 in Technology Assessments and Economic Evaluations	2

Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 11.07.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	alogliptin	9
2.	vipidia	1
3.	nesina	0
4.	SYR 322	0
5.	SYR322	0
6.	SYR-322	0
7.	2-[[6-[[3R]-3-aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1[2H]-yl]methyl] benzonitrile	0
8.	2- 6- 3R -3-aminopiperidin-1-yl -3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1 2H -yl methyl benzonitrile	0
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #5 OR #6 OR #7	9

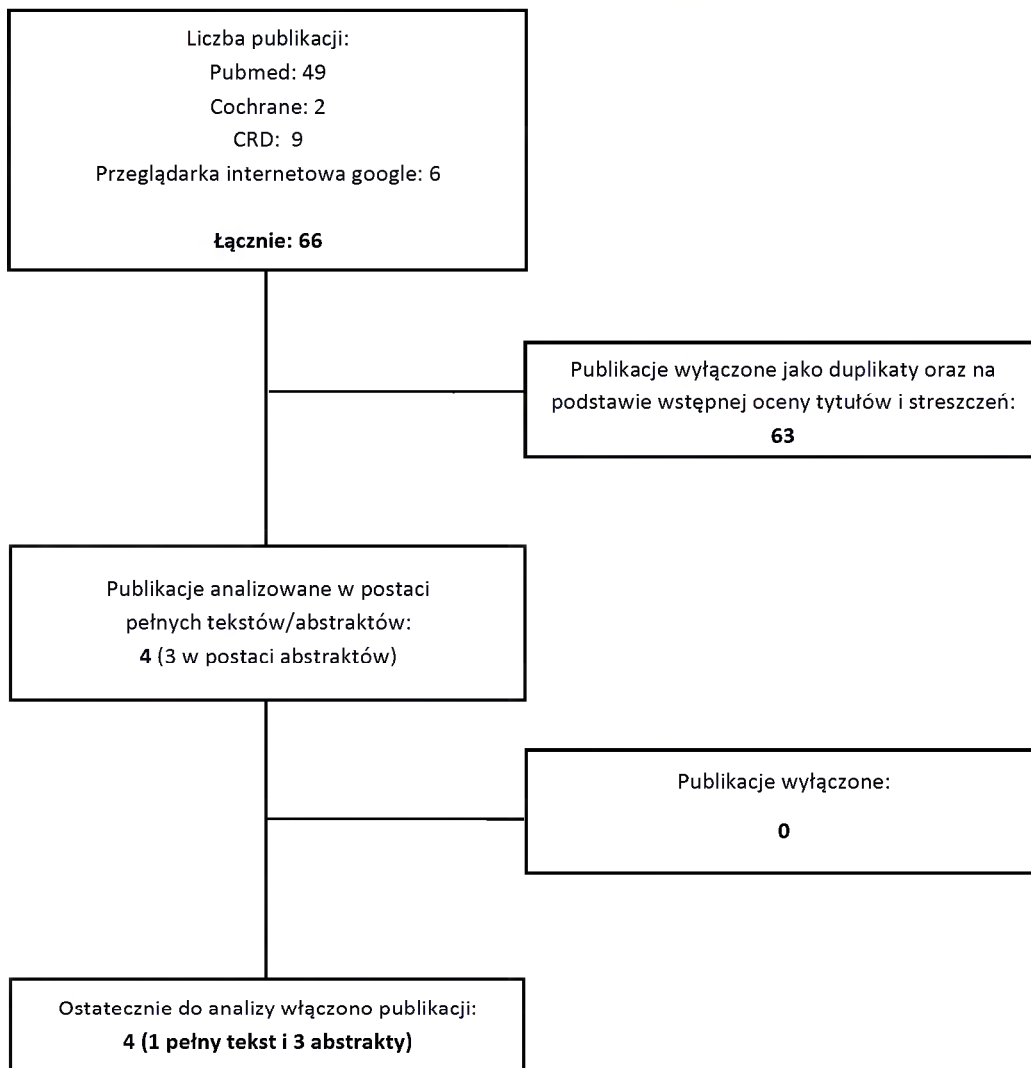
Tabela 41. Strategia wyszukiwania z użyciem wyszukiwarki Google (wyszukiwanie zakończone 13.07.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	alogliptin cost-utility (3 pierwsze strony)	6
2.	vipidia cost-utility (3 pierwsze strony)	0
3.	nesina cost-utility (3 pierwsze strony)	0

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 44. Opis zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Parametr	Charakterystyka
Publikacja	Teramachi 2013 [34]

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Parametr	Charakterystyka
Interwencje	Alogliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna
Populacja	Chorzy na cukrzycę typu 2
Technika analityczna	CEA (efekt zdefiniowany jako liczba pacjentów osiągających poziom $HbA_{1c} \leq 6,5\%$)
Sposób modelowania	Analiza kohorty 1000 pacjentów w horyzoncie dostępnych danych klinicznych
Horyzont	12 tygodni
Dyskontowanie	Brak
Kraj	Japonia
Perspektywa	Brak informacji

Alogliptyna 25 mg:

Koszt alogliptyny (na 1000 pacjentów): 17 589 600 ¥
Liczba pacjentów osiągająca poziom $HbA_{1c} \leq 6,5\%$: 348,59

Sitagliptyna 50 mg:

Koszt sitagliptyny (na 1000 pacjentów): 13 944 000 ¥
Liczba pacjentów osiągająca poziom $HbA_{1c} \leq 6,5\%$: 323,82

Sitagliptyna 100 mg:

Koszt sitagliptyny (na 1000 pacjentów): 27 888 000 ¥
Liczba pacjentów osiągająca poziom $HbA_{1c} \leq 6,5\%$: 325,46

Wildagliptyna 50 mg:

Koszt wildagliptyny (na 1000 pacjentów): 8 190 000 ¥
Liczba pacjentów osiągająca poziom $HbA_{1c} \leq 6,5\%$: 313,2

Wildagliptyna 100 mg:

Koszt wildagliptyny (na 1000 pacjentów): 16 380 000 ¥
Liczba pacjentów osiągająca poziom $HbA_{1c} \leq 6,5\%$: 412,95

Wyniki i wnioski

Alogliptyna 25 mg vs Sitagliptyna 50 mg

Różnica kosztów: 3 511 200 ¥

Różnica efektów: 24,76

ICER: 141 781 [¥ / liczba dodatkowych pacjentów osiągających poziom $HbA_{1c} \leq 6,5\%$]

Alogliptyna 25 mg vs Sitagliptyna 100 mg*

Różnica kosztów: -10 432 800 ¥

Różnica efektów: 23,13

ICER: alogliptyna 25 mg jest strategią dominującą

Alogliptyna 25 mg vs Wildagliptyna 50 mg*

Różnica kosztów: 9 265 200 ¥

Różnica efektów: 35,39

ICER: 261 803 [¥ / liczba dodatkowych pacjentów osiągających poziom $HbA_{1c} \leq 6,5\%$]

Alogliptyna 25 mg vs Wildagliptyna 100 mg*

Różnica kosztów: 1 075 200 ¥

Różnica efektów: -64,36

ICER: alogliptyna 25 mg jest strategią zdominowaną

Publikacja	Wingate 2015 (abstrakt) [35]
Interwencje	Alogliptyna i saksagliptyna jako terapia dodana do metforminy
Populacja	Chorzy na cukrzycę typu 2
Technika analityczna	CEA (efekt zdefiniowany jako odsetek pacjentów osiągających poziom $HbA_{1c} \leq 7\%$)
Sposób modelowania	Brak informacji
Horyzont	Brak informacji
Dyskontowanie	Brak informacji
Kraj	Stany Zjednoczone Ameryki USA
Perspektywa	Płatnika publicznego
Wyniki i wnioski	Alogliptyna (dodana do metforminy): Koszt roczny na pacjenta: 3 470,40 USD Odsetek pacjentów osiągających cel leczenia: 85,7%

Parametr	Charakterystyka
	<p>Saksagliptyna (dodana do metforminy): Koszt roczny na pacjenta: 3 346,80 USD Odsetek pacjentów osiągających cel leczenia: 66,7% ICER Alogliptyna vs Saksagliptyna: 309 [USD/dodatkowego pacjenta osiągającego cel terapeutyczny]</p>
Publikacja	Pedrazzoli 2014 (abstrakt) [46]
Interwencje	inhibitory DPP-4 (alogliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna) w monoterapii; inhibitory DPP-4+MET; inhibitory DPP-4+SU; inhibitory DPP-4+TZD; inhibitory DPP-4+insulina
Populacja	Chorzy na cukrzycę typu 2
Technika analityczna	CEA (efekt zdefiniowany jako liczba pacjentów osiągających poziom HbA _{1c} < 7%)
Sposób modelowania	Brak informacji
Horyzont, długość cyklu	Brak informacji
Dyskontowanie	Brak informacji
Kraj	Brak informacji
Perspektywa	Płatnika publicznego
Wyniki i wnioski	Odsetek pacjentów z docelowym HbA _{1c} < 7%, jak również zmniejszona potrzeba eskalacji leczenia przy stosowaniu ALO może generować oszczędności na poziomie 69,62 € (22,97 € na pacjento-rok)
Publikacja	Patel 2013 (abstrakt) [45]
Interwencje	ALO+MET, pozostałe inhibitory DPP-4 (SITA, SAKS, LINA) + MET (druga linia leczenia)
Populacja	Chorzy na cukrzycę typu 2
Technika analityczna	CEA (efekt zdefiniowany jako liczba pacjentów osiągających poziom HbA _{1c} < 7%)
Sposób modelowania	Drzewo decyzyjne
Horyzont, długość cyklu	Brak informacji
Dyskontowanie	Brak informacji
Kraj	USA
Perspektywa	Płatnika publicznego
Wyniki i wnioski	Koszt/pacjent/miesiąc: ALO \$ 312; SITA \$ 311, SAKS \$ 311, LINA \$ 305 SITA lekiem dominującym

*Obliczenia własne

2.2.Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 27.07.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"diabetes mellitus type 2" OR "NIDDM" OR "Maturity-Onset Diabetes" OR "Diabetes Mellitus Noninsulin-Dependent" OR "Diabetes Mellitus Adult-Onset" OR "Adult-Onset Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus Adult Onset" OR "Diabetes Mellitus Ketosis-Resistant" OR "Diabetes Mellitus Ketosis Resistant" OR "Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus Maturity-Onset" OR "Diabetes Mellitus Maturity Onset" OR "Diabetes Mellitus Non Insulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus Non-Insulin-Dependent" OR "Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus Noninsulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus Slow-Onset" OR "Diabetes Mellitus Slow Onset" OR "Slow-Onset Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus Stable"	116 471

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
2.	"myocardial infarction" or "angina" or "congestive heart failure" or "stroke" or "peripheral vascular disease" or "Microalbuminuria" or "Gross proteinuria" or "Hemodialysis" or "Peritoneal dialysis" or "Kidney transplant" or "Renal transplant" or "Background diabetic retinopathy" or "Proliferative diabetic retinopathy" or "Macular edema" or "Severe vision loss" or "Cataract" or "Neuropathy" or "Healed ulcer" or "Active ulcer" or "Amputation" or "hypoglycemia" or "hypoglycaemia" or "Ketoacidosis" or "Lactic acidosis" or "edema" or "depression" or "complication"	1 412 870
3.	("EQ 5D" OR EuroQol OR Euro-Qol OR HUI OR "health utility index" OR "standard gamble" OR SG OR "time trade off" OR TTO) AND (QoL OR "Quality of Life" OR QALY OR "Quality Adjusted Life Years" OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR "cost utility")	7 465
4.	#1 AND #2	23 243
5.	#3 AND #4	90

Tabela 43. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 27.07.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	10 498
2.	"diabetes mellitus type 2" OR "NIDDM" OR "Maturity-Onset Diabetes" OR "Diabetes Mellitus Noninsulin-Dependent" OR "Diabetes Mellitus Adult-Onset" OR "Adult-Onset Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus Adult Onset" OR "Diabetes Mellitus Ketosis-Resistant" OR "Diabetes Mellitus Ketosis Resistant" OR "Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus Maturity-Onset" OR "Diabetes Mellitus Maturity Onset" OR "Diabetes Mellitus Non Insulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus Non-Insulin-Dependent" OR "Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus Noninsulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus Slow-Onset" OR "Diabetes Mellitus Slow Onset" OR "Slow-Onset Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus Stable"	16 120
3.	"myocardial infarction" or "angina" or "congestive heart failure" or "stroke" or "peripheral vascular disease" or "Microalbuminuria" or "Gross proteinuria" or "Hemodialysis" or "Peritoneal dialysis" or "Kidney transplant" or "Renal transplant" or "Background diabetic retinopathy" or "Proliferative diabetic retinopathy" or "Macular edema" or "Severe vision loss" or "Cataract" or "Neuropathy" or "Healed ulcer" or "Active ulcer" or "Amputation" or "hypoglycemia" or "hypoglycaemia" or "Ketoacidosis" or "Lactic acidosis" or "edema" or "depression" or "complication"	166 966
4.	("EQ 5D" OR EuroQol OR Euro-Qol OR HUI OR "health utility index" OR "standard gamble" OR SG OR "time trade off" OR TTO) AND (QoL OR "Quality of Life" OR QALY OR "Quality Adjusted Life Years" OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR "cost utility")	4 320
5.	#1 OR #2	16 122
6.	#3 AND #5	5 082
7.	#4 AND #6	75

Tabela 44. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 27.07.2016 r.)

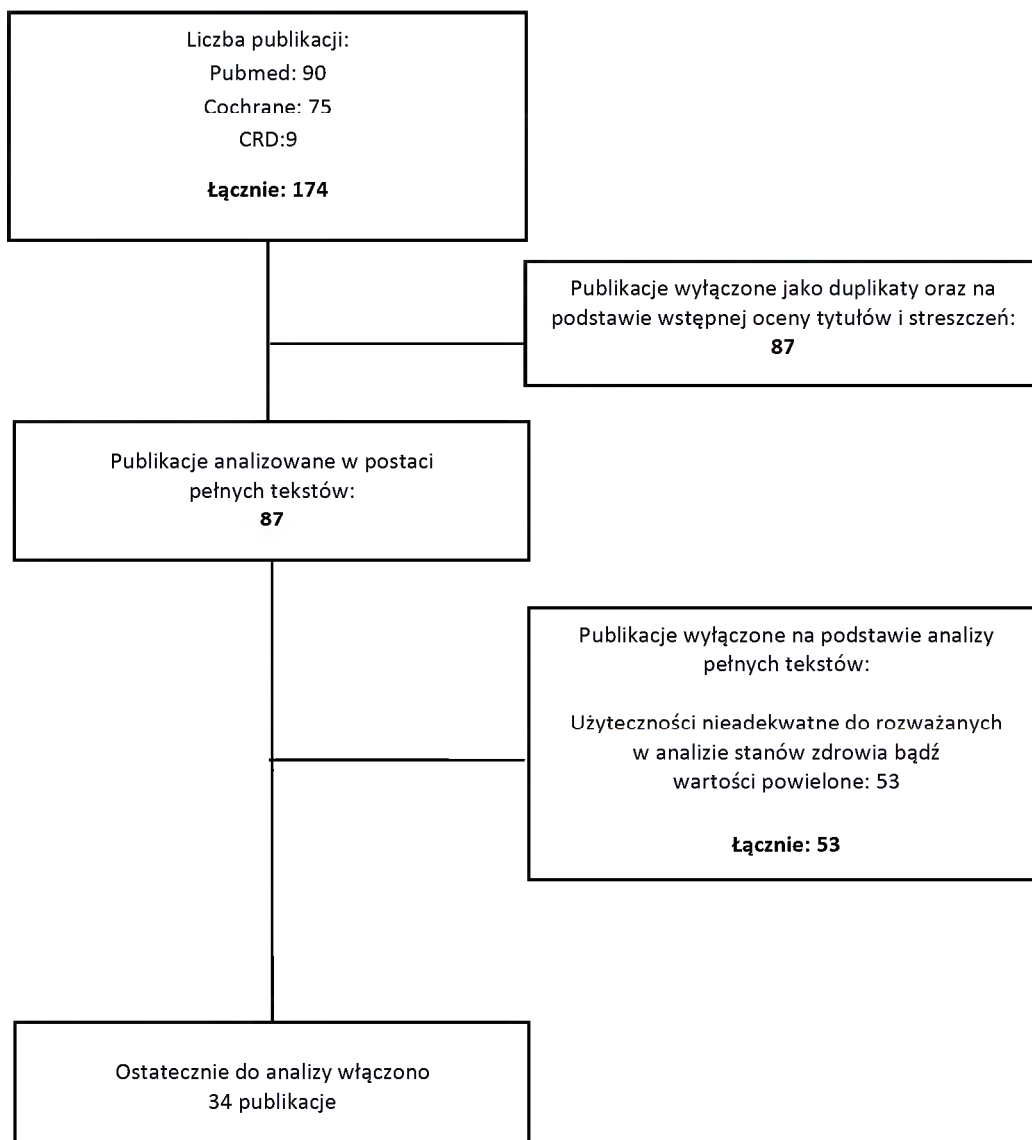
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH DESCRIPTOR Diabetes Mellitus, Type 2 EXPLODE ALL TREES	1 211
2.	"diabetes mellitus type 2" OR "NIDDM" OR "Maturity-Onset Diabetes" OR "Diabetes Mellitus Noninsulin-Dependent" OR "Diabetes Mellitus Adult-Onset" OR "Adult-Onset Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus Adult Onset" OR "Diabetes Mellitus Ketosis-Resistant" OR "Diabetes Mellitus Ketosis Resistant" OR "Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus Maturity-Onset" OR "Diabetes Mellitus Maturity Onset" OR "Diabetes Mellitus Non Insulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus Non-Insulin-Dependent" OR "Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus Noninsulin Dependent" OR "Diabetes Mellitus Slow-Onset" OR "Diabetes Mellitus Slow Onset" OR "Slow-Onset Diabetes Mellitus" OR "Diabetes Mellitus Stable"	1 231
3.	"myocardial infarction" or "angina" or "congestive heart failure" or "stroke" or "peripheral vascular disease" or "Microalbuminuria" or "Gross proteinuria" or "Hemodialysis" or "Peritoneal dialysis" or "Kidney transplant" or "Renal transplant" or "Background diabetic retinopathy" or "Proliferative diabetic retinopathy" or "Macular edema" or "Severe vision loss" or "Cataract" or "Neuropathy" or "Healed ulcer" or "Active ulcer" or "Amputation" or	10 804

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	"hypoglycemia" or "hypoglycaemia" or "Ketoacidosis" or "Lactic acidosis" or "edema" or "depression" or "complication"	
4.	("EQ 5D" OR EuroQol OR Euro-Qol OR HUI OR "health utility index" OR "standard gamble" OR SG OR "time trade off" OR TTO) AND (QoL OR "Quality of Life" OR QALY OR "Quality Adjusted Life Years" OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR "cost utility")	310
5.	#1 OR #2	1 232
6.	#3 AND #5	340
7.	#4 AND #6	9

2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do analizy

Tabela 45. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do raportu

Publikacja	Cel	Populacja	Metoda pomiaru	Źródło danych
<i>Bagust 2005</i> [55]	modelowanie zbioru użyteczności dla pacjentów z powikłaniami cukrzycowymi	na podstawie badania CODE-2	kwestionariusz EQ-5D (wykorzystanie modelu TTO)	badanie pierwotne
<i>Beaudet 2014</i> [56]	przegląd systematyczny	-	do przeglądu włączono publikacje zweryfikowane pod kątem zgodności z kryteriami NICE (metoda pomiaru - kwestionariusz EQ-5D), utworzono preferowany zestaw wartości do zastosowania w modelu ekonomicznym dla cukrzycy typu 2	badania wtórne
<i>Cameron 2010</i> [57]	ocena opłacalności samokontroli stężenia glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie stosują insuliny	pacjenci z cukrzycą typu 2, którzy sami kontrolują poziom glukozy we krwi i nie stosują insuliny – przegląd systematyczny	kwestionariusz EQ-5D	badania wtórne, dane pochodzą z prac <i>Sullivan 2005</i> [90], <i>Sullivan 2006</i> [89]
<i>Clarke 2002</i> [58]	badanie jakości życia pacjentów z powikłaniami cukrzycowymi - wpływ wystąpienia powikłań cukrzycy typu 2 na użyteczność pacjentów zarówno w aspekcie krótko- jak i długoterminowych następstw	chorzy z rozpoznaną cukrzycą typu 2, uczestnicy badania UKPDS	kwestionariusz EQ-5D	badanie pierwotne
<i>Erhardt 2012</i> [59]	ocena opłacalności stosowania saksagliptyny w porównaniu z pochodną sulfanomocznika w drugiej linii leczenia w skojarzeniu z metforminą po nieskutecznej monoterapii metforminą u pacjentów z cukrzycą typu 2	pacjenci z cukrzycą typu 2, którzy po nieskutecznej monoterapii metforminą, są leczeni saksagliptyną lub pochodną sulfanomocznika w skojarzeniu z metforminą	-	badanie wtórne, średnie wartości użyteczności pochodzą z UK Department of Health 2003 [91], poziom zmian wartości użyteczności w zależności od rodzaju komplikacji pochodzi z badania <i>Clark 2002</i> [91] i <i>McEwan 2006</i> [92]

Publikacja	Cel	Populacja	Metoda pomiaru	Źródło danych
<i>Evans 2013</i> [60]	zbadanie zależności pomiędzy oceną jakości życia a występowaniem hipoglikemii	trzy grupy pacjentów: z populacji ogólnej, chorzy z cukrzycą typu 1 i z cukrzycą typu 2	metoda TTO	badanie pierwotne
<i>Glasziou 2007</i> [61]	ocena wpływu cukrzycy na jakość życia	na podstawie badania ADVANCE	kwestionariusz EQ-5D oraz SF-36v2	badanie pierwotne
<i>Golicki 2015</i> [88]	porównanie jakości życia pacjentów z cukrzycą typu 2 z osobami z populacji ogólnej	pacjenci z cukrzycą typu 2 w poszczególnych grupach wiekowych (Polska)	kwestionariusz EQ-5D	badanie pierwotne
<i>Harris 2014</i> [62]	ocena zależności pomiędzy występowaniem hipoglikemii a jakością życia	pacjenci z populacji ogólnej, chorzy z cukrzycą typu 1 i typu 2	metoda TTO	badanie pierwotne
<i>Hayes 2016</i> [63]	badanie wpływu występowania komplikacji na jakość życia pacjentów z cukrzycą typu 2	na podstawie badania ADVANCE	kwestionariusz EQ-5D-3L	badanie pierwotne
<i>Hunger 2012</i> [64]	ocena wpływu BMI na jakość życia pacjentów z cukrzycą typu 2	na podstawie badania MONICA/KORA	kwestionariusz EQ-5D	badanie pierwotne
<i>Javanbakht 2012</i> [65]	badanie jakości życia pacjentów z cukrzycą typu 2	pacjenci z cukrzycą typu 2	kwestionariusz EQ-5D i EQ-VAS	badanie pierwotne
<i>Kiadaliri 2014</i> [66]	oszacowanie wartości użyteczności stanów zdrowia wśród pacjentów z powikłaniami cukrzycowymi	pacjenci z cukrzycą typu 2	kwestionariusz EQ-5D	badanie pierwotne
<i>Klarenbach 2011</i> [67]	analiza opłacalności różnych opcji terapeutycznych w drugiej linii leczenia cukrzycy typu 2	pacjenci z cukrzycą typu 2	-	badanie wtórne, użyteczności pochodzą z prac <i>Clarke 2002</i> [58] i <i>Sullivan 2005</i> [90]
<i>Kontodimopoulos 2010</i> [68]	porównanie różnych metod pomiaru jakości życia wśród pacjentów z powikłaniami cukrzycowymi	pacjenci z cukrzycą typu 2 bez i z powikłaniami cukrzycowymi	kwestionariusze EQ-5D, SF-36 i 15D	badanie pierwotne
<i>Lee 2012</i> [69]	określenie zasadności stosowania kwestionariusza EQ-5D do oceny jakości życia pacjentów z cukrzycą typu 2	pacjenci z cukrzycą typu 2	kwestionariusz EQ-5D	badanie pierwotne
<i>Malanda 2011</i> [87]	zbadanie powiązań pomiędzy występowaniem hipoglikemii zmianą przekonań i samodzielnie zgłaszanymi stanami zdrowia pacjentów z cukrzycą	pacjenci z cukrzycą typu 2	kwestionariusz EQ-5D	badanie pierwotne
<i>Marrett 2009</i> [70]	badanie związku pomiędzy skutkami ubocznymi leków i oceną efektów leczenia przez pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych doustnymi lekami przeciwhiperglykemicznymi	pacjenci, którzy w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie przyjmowali leki przeciwhiperglykemiczne oraz w tym okresie nie przyjmowali insuliny	kwestionariusz EQ-5D, TSQM, HFS II	badanie pierwotne

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Publikacja	Cel	Populacja	Metoda pomiaru	Źródło danych
<i>Matza 2007</i> [71]	porównanie metod badania jakości życia: kwestionariusza EQ-5D i PGWB	pacjenci z cukrzycą typu 2, w wieku 30-75 lat	kwestionariusze EQ-5D i PGWB	badanie pierwotne
<i>McEwan 2010</i> [72]	oszacowanie kosztów i korzyści eskalacji terapii za pomocą doustnych leków	pacjenci z cukrzycą typu 2	-	badanie wtórne, wykorzystano użyteczności z prac: <i>Clarke 2002</i> [58], <i>McEwan 2006</i> [92], <i>Caro 2007</i> [93]
<i>O'Reilly 2011</i> [73]	ocena jakości życia pacjentów z powikłaniami cukrzycowymi	pacjenci z cukrzycą typu 2	kwestionariusz EQ-5D	badanie pierwotne
<i>Pan 2014</i> [74]	porównanie indeksów EQ-5D-5L i EQ-5D-3L	pacjenci z cukrzycą typu 2	kwestionariusz EQ-5D	badanie pierwotne
<i>Pettersson 2010</i> [75]	ocena jakości życia u pacjentów z hiperglikemią leczonych terapią skojarzoną metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika	pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni metforminą w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika	kwestionariusze EQ-5D i HFS II	badanie pierwotne
<i>Pollock 2010</i> [76]	analiza koszty-efektywność porównująca stosowanie insuliny aspart vs. insulina ludzka	pacjenci z cukrzycą typu 2	-	badanie wtórne, wykorzystano użyteczności z prac: <i>Clarke 2002</i> [58], <i>Howey 1994</i> [94]
<i>Ramsey 2008</i> [77]	oszacowanie opłacalności stosowania atorwastatyny w prewencji chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2	pacjenci z cukrzycą typu 2	-	badanie wtórne, wykorzystano użyteczności z prac: <i>Huang 2006</i> [95], <i>Maddigan 2006</i> [96]
<i>Sakamaki 2006</i> [78]	ocena jakości życia pacjentów z cukrzycą typu 2	pacjenci z cukrzycą typu 2	kwestionariusz EQ-5D i EQ-VAS	badanie pierwotne
<i>Sakthong 2009</i> [79]	porównanie wartości indeksu EQ-5D w Wielkiej Brytanii, USA i Japonii	pacjenci z cukrzycą typu 2	kwestionariusz EQ-5D	badanie pierwotne
<i>Sheu 2012</i> [80]	zbadanie zależności pomiędzy jakością życia a objawami hiperglikemii	pacjenci z cukrzycą typu 2, stosujący przez co najmniej 6 miesięcy doustne leki przeciwhiperglikemiczne	kwestionariusze EQ-5D i EQ-VAS	badanie pierwotne
<i>Shingler 2015</i> [81]	zbadanie powiązań pomiędzy zbiorem użyteczności a cukrzycą typu 2 i działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem	pacjenci z cukrzycą typu 2, w których wystąpiło przynajmniej jedno z ośmiu zdarzeń niepożądanych	metoda TTO i kwestionariusz EQ-VAS	badanie pierwotne
<i>Soli 2010</i> [82]	ocena wpływu komplikacji cukrzycowych na jakość życia	pacjenci z cukrzycą typu 1 i typu 2	kwestionariusz EQ-5D	badanie pierwotne
<i>Vexiau 2008</i> [83]	badanie wpływu hipoglikemii na jakość życia pacjentów	pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika przez co najmniej 6 miesięcy	kwestionariusz EQ-5D i HFS-II	badanie pierwotne
<i>Woehl 2008</i> [84]	porównanie opłacalności stosowania eksenatydu vs. Insulina glargine	pacjenci z cukrzycą typu 2	-	badanie wtórne, wykorzystano użyteczności z prac:

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Publikacja	Cel	Populacja	Metoda pomiaru	Źródło danych
				Clark 2004 [97], Currie 2005 [98], Lee 2005 [99]
Xie 2008 [85]	analiza kosztów-użyteczności intensywnej kontroli stężenia glukozy we krwi vs. Standardowa opieka u otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2	otyli pacjenci z cukrzycą typu 2	-	badanie wtórne, wykorzystano użyteczności z prac: Clark 2002 [58] i ADA consensus Panel [100]
Zhang 2012 [86]	oszacowanie wartości użyteczności związanych z cukrzycą typu 2, jej leczeniem, komplikacjami i chorobami	pacjenci z cukrzycą typu 2	kwestionariusz EQ-5D	badanie pierwotne

2.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – zestawienie danych z badań klinicznych

Tabela 46. Zestawienie danych klinicznych dotyczących charakterystyki pacjentów

Badanie	Pratley 2009			Nauck 2009			Defronzo 2012			Del Prato 2014		
	OAD	ALO+OAD	ALO+OAD	ALO+OAD	OAD	OAD	ALO+OAD	OAD	ALO+OAD	OAD	ALO+OAD	OAD
Liczebność	99	198	210	104	129	129	885	874				
Płeć męska, n (%)	99 (50,0)	51 (51,5)	114 (45,7)	50 (48)	50 (38,8)	61 (47,3)	452 (51,1)	441 (50,5)				
Wiek, średnia w latach (SD)	57,1 (10,0)	56,5 (11,7)	54 (11)	56 (11)	53,7 (9,3)	55,2 (9,9)	55,5 (9,81)	55,4 (9,60)				
BMI, średnia w kg/m ² (SD)	30,0 (5,3)	30,0 (4,8)	32 (5)	32 (6)	31,5 (5,7)	30,6 (4,8)	31,3 (5,34)	31,1 (5,32)				
Masa ciała, średnia w kg (SD)	-	-	-	-	-	-	86,3 (19,33)	85,6 (18,52)				
HbA _{1c} , średnia w % (SD)	-	-	7,9 (0,8)	8,0 (0,9)	8,6 (0,7)	8,5 (0,6)	7,6 (0,61)	7,6 (0,62)				
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	7,7 (5,3)	7,6 (6,0)	6 (4)	6 (5)	5,6 (4,9)	6,0 (5,0)	5,4 (4,73)	5,5 (4,88)				
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia w mmHg (SD)	-	-	78 (8)	80 (9)	-	-	-	-				
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia w mmHg (SD)	-	-	127,3 (14,9)	129 (17)	-	-	-	-				

2.4. Koszty prewencji powikłań

Tabela 47. Koszty oraz sprzedaż leków z grupy limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone

Substancja czynna	Nazwa, zawartość	Kod EAN lub inny kod	Kodowi EAN odpowiadający	Liczba LD w opakowaniu*	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Wysokość dopłaty NFZ	Kwota refundacji za LD	Kwota refundacji NFZ za LD	Ilość zrefundowanych opakowań (2015)	Liczba zrefundowanych LD (2015)	Udziały w zrefundowanych LD (2015)
Benazeprilium	Lotensin, tabl. powł., 5 mg	5909990118816	5909990118816	18,67	17,45	17,15	0,30	0,92	0,02	24 333	454 216	0,020%
Benazeprilium	Lotensin, tabl. powł., 10 mg	5909990118915	5909990118915	37,33	23,65	20,63	3,02	0,55	0,08	75 762	2 828 448	0,127%
Benazeprilium	Lotensin, tabl. powł., 20 mg	5909990119011	5909990119011	74,67	33,04	27	6,04	0,36	0,08	31 092	2 321 536	0,104%
Cilazaprilium	Cazaprol, tabl. powł., 1 mg	5909990678648	5909990678648	19,25	8,82	8,82	0,00	0,46	0,00	14 880	286 366	0,013%
Cilazaprilium	Cazaprol, tabl. powł., 2,5 mg	5909990678655	5909990678655	28,0	14,25	12,2	2,05	0,44	0,07	48 057	1 345 589	0,060%
Cilazaprilium	Cazaprol, tabl. powł., 5 mg	5909990678679	5909990678679	56,0	23,23	18,7	4,53	0,33	0,08	59 350	3 323 600	0,149%
Cilazaprilium	Cilan, tabl. powł., 0,5 mg	5909990066636	5909990066636	21,65	6,12	6,12	0,00	0,28	0,00	53 572	1 159 555	0,052%

Substancja czynna	Nazwa, zawartość	Kod EAN lub inny kod	Kodowi EAN	Liczba LDZ w opakowaniu*	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy NFZ	Kwota refundacji NFZ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy za LDZ	Kwota refundacji NFZ za LDZ	Ilość zrefundowanych opakowań (2015)	Liczba zrefundowanych LDZ (2015)	Udziały w zrefundowanych LDZ (2015)
Cilazaprilum	Cilan, tabl. powł., 1 mg	5909990066667		19,21	10,64	10,64	0,00	0,55	0,00	63 905	1 227 509	0,055%
Cilazaprilum	Cilan, tabl. powł., 2,5 mg	5909990066780		30,3	16,73	14,3	2,43	0,47	0,08	97 875	2 965 613	0,133%
Cilazaprilum	Cilan, tabl. powł., 5 mg	5909990066803		60,0	26,56	21,71	4,85	0,36	0,08	104 754	6 285 240	0,282%
Cilazaprilum + Hydrochlorothiazidum	Cazacombi, tabl. powł., 5+12,5 mg	5909990781676		56,22	23,23	18,7	4,53	0,33	0,08	903	50 769	0,002%
Enalaprilum	Enarenal, tabl., 5 mg	5909990014934		17,93	3,89	3,89	0,00	0,22	0,00	118 183	2 118 422	0,095%
Enalaprilum	Enarenal, tabl., 5 mg	5909990014958		30,3	7,23	4,8	2,43	0,16	0,08	611 550	18 529 950	0,830%
Enalaprilum	Enarenal, tabl., 10 mg	5909990015030		30,3	6,12	3,69	2,43	0,12	0,08	150 586	4 562 746	0,204%
Enalaprilum	Enarenal, tabl., 10 mg	5909990015054		60,0	11,77	6,92	4,85	0,12	0,08	1 046 660	62 799 590	2,813%
Enalaprilum	Enarenal, tabl., 20 mg	5909990020829		120,0	20,12	12,8	7,32	0,11	0,06	461 438	55 372 612	2,481%
Enalaprilum	Enarenal, tabl., 20 mg	5909990020836		60,0	11,25	6,4	4,85	0,11	0,08	60 455	3 627 298	0,163%
Imidaprilum	Tanatriil, tabl., 5 mg	5909991069810		18,34	13,24	13,24	0,00	0,72	0,00	19 412	356 016	0,016%
Imidaprilum	Tanatriil, tabl., 10 mg	5909991069919		28,0	20,48	18,43	2,05	0,66	0,07	44 494	1 245 832	0,056%
Imidaprilum	Tanatriil, tabl., 20 mg	5909991070014		56,0	35,59	31,06	4,53	0,55	0,08	14 019	785 064	0,035%
Lisinoprilum	LisiHEXAL 10, tabl., 10 mg	5909991013417		30,3	11,86	9,43	2,43	0,31	0,08	138 162	4 186 309	0,188%
Lisinoprilum	LisiHEXAL 10, tabl., 10 mg	5909991235826		30,3	8,56	6,13	2,43	0,20	0,08	0	0	0,000%
Lisinoprilum	LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	5909991013516		60,0	18,86	14,01	4,85	0,23	0,08	104 013	6 240 780	0,280%
Lisinoprilum	LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	5909991235819		60,0	16,59	11,74	4,85	0,20	0,08	0	0	0,000%
Lisinoprilum	LisiHEXAL 5, tabl., 5 mg	5909991013318		17,93	8,65	8,65	0,00	0,48	0,00	35 789	641 518	0,029%
Lisinoprilum	Lisinoratio 10, tabl., 10 mg	5909990939817		30,0	12,66	10,23	2,43	0,34	0,08	261 896	7 856 880	0,352%
Lisinoprilum	Lisinoratio 20, tabl., 20 mg	5909990939916		60,0	20,56	15,71	4,85	0,26	0,08	175 487	10 529 216	0,472%
Lisinoprilum	Lisinoratio 5, tabl., 5 mg	5909990939718		17,93	8,09	8,09	0,00	0,45	0,00	105 391	1 889 132	0,085%
Lisinoprilum	Lisiprol, tabl., 5 mg	5909990682409		18,34	8,03	8,03	0,00	0,44	0,00	120 967	2 218 535	0,099%
Lisinoprilum	Lisiprol, tabl., 10 mg	5909990682447		28,0	12,65	10,6	2,05	0,38	0,07	302 825	8 479 100	0,380%
Lisinoprilum	Lisiprol, tabl., 20 mg	5909990682461		56,0	20,06	15,53	4,53	0,28	0,08	193 401	10 830 456	0,485%
Lisinoprilum	Ranopril, tabl., 5 mg	5909991132927		18,34	4,69	4,69	0,00	0,26	0,00	83 469	1 530 821	0,069%
Lisinoprilum	Ranopril, tabl., 20 mg	5909991133023		55,44	17,34	12,81	4,53	0,23	0,08	101 323	5 617 347	0,252%
Lisinoprilum	Ranopril, tabl., 10 mg	5909991133122		28,0	9,43	7,38	2,05	0,26	0,07	147 098	4 118 744	0,185%
Lisinoprilum + Amlodipinum	Dironorm, tabl., 10+5 mg	5909990701803		30,3	18,66	16,23	2,43	0,54	0,08	261 833	7 933 525	0,355%
Lisinoprilum + Amlodipinum	Dironorm, tabl., 20+10 mg	5909990761685		60,06	25,66	20,81	4,85	0,35	0,08	150 527	9 040 287	0,405%

Substancja czynna	Nazwa, zawartość	Kod EAN lub inny kod	Kodowi EAN	Liczba LD w opakowaniu*	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kwota refundacji NFZ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy za LD	Kwota refundacji NFZ za LD	Ilość zrefundowanych opakowań (2015)	Liczba zrefundowanych LD (2015)	Udziały w zrefundowanych LD (2015)
Lisinoprilum + Amlodipinum	Dironorm, tabl., 20+5 mg	5909990970520		60,06	23,39	18,54	4,85	0,31	0,08	43 064	2 586 319	0,116%
Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum	Lisiprol HCT, tabl., 10+12,5 mg	5909990708352		30,3	15,14	12,71	2,43	0,42	0,08	341 396	10 344 297	0,463%
Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum	Lisiprol HCT, tabl., 20+12,5 mg	5909990708369		60,06	22,26	17,41	4,85	0,29	0,08	95 609	5 742 041	0,257%
Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum	Lisiprol HCT, tabl., 20+25 mg	5909991167714		56,22	20,96	16,43	4,53	0,29	0,08	193 220	10 863 316	0,487%
Perindoprilum	Erbugen, tabl., 4 mg	5909990984954		30,0	9,15	6,72	2,43	0,22	0,08	17 976	539 280	0,024%
Perindoprilum	Perindanor, tabl., 4 mg	5909990957606		30,0	7,89	5,46	2,43	0,18	0,08	0	0	0,000%
Perindoprilum	Perindanor, tabl., 8 mg	5909990957774		60,0	15,57	10,72	4,85	0,18	0,08	0	0	0,000%
Perindoprilum	Prenessa, tabl., 4 mg	5909990569311		30,3	13,79	11,36	2,43	0,37	0,08	692 330	20 977 595	0,940%
Perindoprilum	Prenessa, tabl., 8 mg	5909990662494		60,0	25,54	20,69	4,85	0,34	0,08	152 640	9 158 400	0,410%
Perindoprilum	Prenessa, tabl., 4 mg	5909991263713		30,3	8,85	6,42	2,43	0,21	0,08	0	0	0,000%
Perindoprilum	Prenessa, tabl., 8 mg	5909991263904		60,0	15,69	10,84	4,85	0,18	0,08	0	0	0,000%
Perindoprilum	Prestarium 10 mg, tabl. powł., 10 mg	5909990336081		75,0	37,59	31,53	6,06	0,42	0,08	769 317	57 698 775	2,585%
Perindoprilum	Prestarium 5 mg, tabl. powł., 5 mg	5909990337774		37,5	22,83	19,8	3,03	0,53	0,08	2 647 363	99 276 113	4,448%
Perindoprilum	Vidotin, tabl., 4 mg	5909990653614		30,3	8,91	6,48	2,43	0,21	0,08	67 347	2 040 614	0,091%
Perindoprilum	Vidotin, tabl., 8 mg	5909990653621		59,8	17,50	12,65	4,85	0,21	0,08	31 972	1 911 926	0,086%
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl., 4+5 mg	5909990908134		30,3	17,53	15,1	2,43	0,50	0,08	166 993	5 059 888	0,227%
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl., 4+5 mg	5909990908158		89,94	42,53	35,25	7,28	0,39	0,08	907	81 576	0,004%
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl., 4+10 mg	5909990908165		30,3	17,53	15,1	2,43	0,50	0,08	30 857	934 967	0,042%
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl., 4+10 mg	5909990908189		89,94	42,53	35,25	7,28	0,39	0,08	189	17 029	0,001%
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl., 8+5 mg	5909990908196		60,06	28,50	23,65	4,85	0,39	0,08	61 903	3 717 744	0,167%

Substancja czynna	Nazwa, zawartość	Kod EAN lub inny kod	Kodowi EAN odpowiadający	Liczba LDZ w opakowaniu*	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kwota refundacji NFZ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy za LDZ	Kwota refundacji NFZ za LDZ	Ilość zrefundowanych opakowań (2015)	Liczba zrefundowanych LDZ (2015)	Udziały w zrefundowanych LDZ (2015)
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl., 8+5 mg	5909990908233		180,07	83,17	68,62	14,55	0,38	0,08	204	36 735	0,002%
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl., 8+10 mg	5909990908240		60,06	28,50	23,65	4,85	0,39	0,08	71 053	4 267 271	0,191%
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl., 8+10 mg	5909990908264		180,07	83,17	68,62	14,55	0,38	0,08	216	38 956	0,002%
Perindoprilum + Amlodipinum	Co-Prestarium, tabl., 5+5 mg	5909990669301		37,32	27,40	24,37	3,03	0,65	0,08	636 768	23 766 618	1,065%
Perindoprilum + Amlodipinum	Co-Prestarium, tabl., 10+5 mg	5909990669332		74,81	42,07	36,01	6,06	0,48	0,08	282 603	21 141 588	0,947%
Perindoprilum + Amlodipinum	Co-Prestarium, tabl., 5+10 mg	5909990669387		37,32	27,40	24,37	3,03	0,65	0,08	81 463	3 040 509	0,136%
Perindoprilum + Amlodipinum	Co-Prestarium, tabl., 10+10 mg	5909990669400		74,81	42,07	36,01	6,06	0,48	0,08	318 767	23 847 024	1,068%
Perindoprilum + Amlodipinum	Prestozek Combi, tabl., 4 mg + 5 mg	5906414001839		30,3	12,14	9,71	2,43	0,32	0,08	0	0	0,000%
Perindoprilum + Amlodipinum	Prestozek Combi, tabl., 4 mg + 5 mg	5906414001846		60,0	23,96	19,11	4,85	0,32	0,08	0	0	0,000%
Perindoprilum + Amlodipinum	Prestozek Combi, tabl., 4 mg + 10 mg	5906414001860		30,3	12,14	9,71	2,43	0,32	0,08	0	0	0,000%
Perindoprilum + Amlodipinum	Prestozek Combi, tabl., 4 mg + 10 mg	5906414001877		60,0	23,96	19,11	4,85	0,32	0,08	0	0	0,000%
Perindoprilum + Amlodipinum	Prestozek Combi, tabl., 8 mg + 5 mg	5906414001891		60,06	23,96	19,11	4,85	0,32	0,08	0	0	0,000%
Perindoprilum + Amlodipinum	Prestozek Combi, tabl., 8 mg + 5 mg	5906414001907		119,85	46,77	37,07	9,70	0,31	0,08	0	0	0,000%
Perindoprilum + Amlodipinum	Prestozek Combi, tabl., 8 mg + 10 mg	5906414001921		60,06	23,96	19,11	4,85	0,32	0,08	0	0	0,000%
Perindoprilum + Amlodipinum	Prestozek Combi, tabl., 8 mg + 10 mg	5906414001938		119,85	46,77	37,07	9,70	0,31	0,08	0	0	0,000%
Perindoprilum + Amlodipinum	Vilpin Combi, tabl., 5+5 mg	5909991137212		37,32	17,93	14,9	3,03	0,40	0,08	15 271	569 972	0,026%

Substancja czynna	Nazwa, zawartość	Kod EAN lub inny kod	Kodowi EAN odpowiadający	Liczba LDD w opakowaniu*	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kwota refundacji NFZ	Wysokość dopłaty za LDD	Kwota refundacji NFZ za LDD	Ilość zrefundowanych opakowań (2015)	Liczba zrefundowanych LDD (2015)	Udziały w zrefundowanych LDD (2015)
Perindoprilum + Amlodipinum	Vilpin Combi, tabl., 5+10 mg	5909991137472		37,32	17,93	14,9	3,03	0,40	0,08	1 799	67 146	0,003%
Perindoprilum + Amlodipinum	Vilpin Combi, tabl., 10+5 mg	5909991137526		74,81	29,65	23,59	6,06	0,32	0,08	6 529	488 436	0,022%
Perindoprilum + Amlodipinum	Vilpin Combi, tabl., 10+10 mg	5909991137571		74,81	29,65	23,59	6,06	0,32	0,08	7 677	574 318	0,026%
Perindoprilum + Indapamidum	Co-Indipam, tabl., 4+1,25 mg	5909990733668		30,3	13,07	10,64	2,43	0,35	0,08	11 571	350 601	0,016%
Perindoprilum + Indapamidum	Co-Prenessa, tabl., 8+2,5 mg	5909990850167		60,06	25,66	20,81	4,85	0,35	0,08	70 860	4 255 680	0,191%
Perindoprilum + Indapamidum	Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg tabletki, tabl., 4+1,25 mg	5909990641086		30,3	17,86	15,43	2,43	0,51	0,08	97 418	2 951 765	0,132%
Perindoprilum + Indapamidum	Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg tabletki, tabl., 4+1,25 mg	5909990746569		30,3	17,86	15,43	2,43	0,51	0,08	201 555	6 107 117	0,274%
Perindoprilum + Indapamidum	Indix Combi, tabl. powł., 2,5+0,625 mg	5909991050290		18,71	8,18	7,86	0,32	0,42	0,02	98 043	1 834 483	0,082%
Perindoprilum + Indapamidum	Indix Combi, tabl. powł., 5+1,25 mg	5909991050344		37,32	16,23	13,2	3,03	0,35	0,08	376 555	14 054 467	0,630%
Perindoprilum + Indapamidum	Noliprel Bi-Forte, tabl. powł., 10+2,5 mg	5909990707782		74,81	42,07	36,01	6,06	0,48	0,08	206 164	15 423 171	0,691%
Perindoprilum + Indapamidum	Noliprel Forte, tabl. powł., 5+1,25 mg	5909990055029		37,32	27,40	24,37	3,03	0,65	0,08	573 069	21 389 118	0,958%
Perindoprilum + Indapamidum	Tertensif Bi-Kombi, tabl. powł., 10+2,5 mg	5909990715206		74,81	42,07	36,01	6,06	0,48	0,08	40 752	3 048 665	0,137%
Perindoprilum + Indapamidum	Tertensif Kombi, tabl. powł., 5+1,25 mg	5909990055678		37,32	27,40	24,37	3,03	0,65	0,08	158 845	5 928 701	0,266%
Quinaprilum	Accupro 10, tabl. powł., 10 mg	5909990707010		19,93	15,17	14,62	0,55	0,73	0,03	188 556	3 758 550	0,168%
Quinaprilum	Accupro 20, tabl. powł., 20 mg	5902023772139		39,6	15,45	12,22	3,23	0,31	0,08	0	0	0,000%
Quinaprilum	Accupro 20, tabl. powł., 20 mg	5909990707119		39,6	20,19	16,96	3,23	0,43	0,08	358 563	14 199 095	0,636%

Substancja czynna	Nazwa, zawartość	Kod EAN lub inny kod	Kodowi EAN	Liczba LD w opakowaniu*	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy NFZ	Kwota refundacji NFZ za LD	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy za LD	Kwota refundacji NFZ za LD	Ilość zrefundowanych opakowań (2015)	Liczba zrefundowanych LD (2015)	Udziały w zrefundowanych LD (2015)
Quinaprilum	Accupro 40, tabl. powł., 40 mg	5909991080129		74,67	31,18	25,14	6,04	0,34	0,08	60 770	4 537 493	0,203%
Quinaprilum	Accupro 5, tabl. powł., 5 mg	5909990706914		19,97	11,89	11,89	0,00	0,60	0,00	52 615	1 050 910	0,047%
Quinaprilum	Acurenal, tabl. powł., 40 mg	5909990953882		80,0	30,23	23,76	6,47	0,30	0,08	13 865	1 109 184	0,050%
Quinaprilum	Acurenal, tabl. powł., 5 mg	5909991125417		19,97	9,06	9,06	0,00	0,45	0,00	36 071	720 467	0,032%
Quinaprilum	Acurenal, tabl. powł., 10 mg	5909991125516		19,93	12,85	12,3	0,55	0,62	0,03	132 158	2 634 349	0,118%
Quinaprilum	Acurenal, tabl. powł., 20 mg	5909991125615		39,6	18,27	15,04	3,23	0,38	0,08	271 670	10 758 132	0,482%
Quinaprilum	AprilGen 10 mg, tabl. powł., 10 mg	5909990014439		19,93	12,45	11,9	0,55	0,60	0,03	559	11 143	0,000%
Quinaprilum	AprilGen 20 mg, tabl. powł., 20 mg	5909990014460		39,6	15,43	12,2	3,23	0,31	0,08	15 290	605 484	0,027%
Quinaprilum	AprilGen 40 mg, tabl. powł., 40 mg	5909990014507		80,16	30,23	23,76	6,47	0,30	0,08	1 755	140 685	0,006%
Quinaprilum	AprilGen 5 mg, tabl. powł., 5 mg	5909990014354		19,97	9,06	9,06	0,00	0,45	0,00	1 417	28 303	0,001%
Quinaprilum	Pulsaren 20, tabl. powł., 20 mg	5909991165710		39,6	15,64	12,41	3,23	0,31	0,08	61 007	2 415 877	0,108%
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	5909990571468		120,0	17,85	12,8	5,05	0,11	0,04	182 282	21 873 832	0,980%
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	5909990571475		240,0	33,54	25,6	7,94	0,11	0,03	10 609	2 546 040	0,114%
Ramiprilum	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	5909990571499		60,0	9,50	6,4	3,10	0,11	0,05	194 895	11 693 700	0,524%
Ramiprilum	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	5909990571505		120,0	18,42	12,8	5,62	0,11	0,05	13 034	1 564 020	0,070%
Ramiprilum	Apo-Rami, tabl., 2,5 mg	5909990653355		28,0	5,32	3,27	2,05	0,12	0,07	61 007	1 708 196	0,077%
Ramiprilum	Apo-Rami, tabl., 5 mg	5909990653362		56,0	10,37	5,97	4,40	0,11	0,08	172 008	9 632 448	0,432%
Ramiprilum	Apo-Rami, tabl., 10 mg	5909990653379		112,0	19,59	11,95	7,64	0,11	0,07	123 500	13 832 000	0,620%
Ramiprilum	Axtil, tabl., 2,5 mg	5909990337958		30,3	5,85	3,42	2,43	0,11	0,08	362 340	10 978 902	0,492%
Ramiprilum	Axtil, tabl., 5 mg	5909990337972		60,0	11,32	6,47	4,85	0,11	0,08	965 036	57 902 152	2,594%
Ramiprilum	Axtil, tabl., 10 mg	5909990337989		120,0	21,59	12,8	8,79	0,11	0,07	891 564	106 987 672	4,793%
Ramiprilum	lvipril, tabl., 2,5 mg	5909990961955		28,0	5,13	3,2	1,93	0,11	0,07	2 433	68 124	0,003%

Substancja czynna	Nazwa, zawartość	Kod EAN lub inny kod	Kodowi EAN odpowiadający	Liczba LD w opakowaniu*	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy NFZ	Kwota refundacji NFZ za LD	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy za LD	Kwota refundacji NFZ za LD	Ilość zrefundowanych opakowań (2015)	Liczba zrefundowanych LD (2015)	Udziały w zrefundowanych LD (2015)
Ramiprilum	Ivipril, tabl., 2,5 mg	5909990961962		30,0	5,49	3,2	2,29	0,11	0,08	2 817	84 510	0,004%
Ramiprilum	Ivipril, tabl., 5 mg	5909990961986		56,0	9,79	5,97	3,82	0,11	0,07	8 329	466 424	0,021%
Ramiprilum	Ivipril, tabl., 5 mg	5909990961993		60,0	10,46	6,4	4,06	0,11	0,07	2 978	178 680	0,008%
Ramiprilum	Ivipril, tabl., 10 mg	5909990962020		112,0	18,53	11,95	6,58	0,11	0,06	10 411	1 166 032	0,052%
Ramiprilum	Ivipril, tabl., 10 mg	5909990962037		120,0	19,75	12,8	6,95	0,11	0,06	2 380	285 600	0,013%
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	5909990661756		112,0	19,62	11,95	7,67	0,11	0,07	702 670	78 699 040	3,526%
Ramiprilum	Piramil 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	5909990212170		30,6	7,65	5,22	2,43	0,17	0,08	329 058	10 069 175	0,451%
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	5909990212248		60,0	11,25	6,4	4,85	0,11	0,08	944 834	56 690 028	2,540%
Ramiprilum	Polpril, kaps. twarde, 5 mg	5909990694631		56,0	11,09	6,56	4,53	0,12	0,08	643 750	36 050 000	1,615%
Ramiprilum	Polpril, kaps. twarde, 10 mg	5909990694655		112,0	21,37	12,32	9,05	0,11	0,08	557 562	62 446 944	2,798%
Ramiprilum	Polpril, tabl., 2,5 mg	5909990924608		28,09	5,38	3,33	2,05	0,12	0,07	752 307	21 134 811	0,947%
Ramiprilum	Polpril, tabl., 5 mg	5909990924646		56,0	10,54	6,01	4,53	0,11	0,08	1 593 432	89 232 194	3,998%
Ramiprilum	Polpril, tabl., 10 mg	5909990924653		112,0	20,04	11,95	8,09	0,11	0,07	1 130 240	126 586 880	5,671%
Ramiprilum	Ramikor, tabl. powl., 2,5 mg	5909991093280		28,0	4,43	3,2	1,23	0,11	0,04	16 341	457 548	0,020%
Ramiprilum	Ramikor, tabl. powl., 5 mg	5909991093303		56,0	8,26	5,97	2,29	0,11	0,04	45 633	2 555 448	0,114%
Ramiprilum	Ramikor, tabl. powl., 10 mg	5909991093334		112,0	15,31	11,95	3,36	0,11	0,03	29 014	3 249 564	0,146%
Ramiprilum	Ramipril Billev, tabl., 5 mg	5909991070441		56,0	10,53	6	4,53	0,11	0,08	318	17 808	0,001%
Ramiprilum	Ramipril Billev, tabl., 10 mg	5909991070540		112,0	20,01	11,95	8,06	0,11	0,07	369	41 328	0,002%
Ramiprilum	Ramistad 10, tabl., 10 mg	5909990017461		112,0	15,28	11,95	3,33	0,11	0,03	53 982	6 045 984	0,271%
Ramiprilum	Ramistad 2,5, tabl., 2,5 mg	5909990017447		28,0	4,43	3,2	1,23	0,11	0,04	22 822	639 016	0,029%
Ramiprilum	Ramistad 5, tabl., 5 mg	5909990017454		56,0	8,66	5,97	2,69	0,11	0,05	80 863	4 528 328	0,203%
Ramiprilum	Ramve 10 mg, kaps. twarde, 10 mg	5909990047987		112,0	20,24	11,95	8,29	0,11	0,07	139 975	15 677 234	0,702%
Ramiprilum	Ramve 2,5 mg, kaps. twarde, 2,5 mg	5909990047949		28,0	5,17	3,2	1,97	0,11	0,07	66 651	1 866 228	0,084%
Ramiprilum	Ramve 5 mg, kaps. twarde, 5 mg	5909990047963		56,0	10,64	6,11	4,53	0,11	0,08	163 350	9 147 600	0,410%
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	5909990916016		112,0	21,37	12,32	9,05	0,11	0,08	3 007 702	336 862 624	15,09%
Ramiprilum	Tritace 2,5, tabl., 2,5 mg	5909990478217		28,0	10,05	8	2,05	0,29	0,07	920 385	25 770 780	1,155%
Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	5909990478316		56,0	13,14	8,61	4,53	0,15	0,08	2 417 922	135 403 632	6,066%
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	5909990610525		112,0	20,04	11,95	8,09	0,11	0,07	592 793	66 392 816	2,974%
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	5909990610532		120,0	21,49	12,8	8,69	0,11	0,07	866 393	103 967 112	4,658%

Substancja czynna	Nazwa, zawartość	Kod EAN lub inny kod	Kodowi EAN odpowiadający	Liczba LDD w opakowaniu*	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy NFZ	Kwota refundacji NFZ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy za LDD	Kwota refundacji NFZ za LDD	Ilość zrefundowanych opakowań (2015)	Liczba zrefundowanych LDD (2015)	Udziały w zrefundowanych LDD (2015)
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	5909991226862		120,0	17,85	12,8	5,05	0,11	0,04	0	0	0,000%
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	5909991264673		112,0	15,93	11,95	3,98	0,11	0,04	0	0	0,000%
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	5909997203416		120,0	17,28	12,8	4,48	0,11	0,04	9 193	1 103 112	0,049%
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	5909997211992		120,0	17,28	12,8	4,48	0,11	0,04	10 404	1 248 480	0,056%
Ramiprilum	Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	5909990610433		28,09	5,38	3,33	2,05	0,12	0,07	212 854	5 979 778	0,268%
Ramiprilum	Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	5909990610440		30,3	5,79	3,36	2,43	0,11	0,08	264 867	8 025 478	0,360%
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	5909990610488		56,0	10,54	6,01	4,53	0,11	0,08	615 568	34 471 808	1,544%
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	5909990610495		60,0	11,14	6,4	4,74	0,11	0,08	785 778	47 146 704	2,112%
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	5909997212296		60,0	9,84	6,4	3,44	0,11	0,06	13 054	783 224	0,035%
Ramiprilum + Felodipinum	Delmuno 2,5, tabl. powł., 2,5+2,5 mg	5909990973118		28,0	13,45	11,4	2,05	0,41	0,07	34 053	953 484	0,043%
Ramiprilum + Felodipinum	Delmuno 5, tabl. powł., 5+5 mg	5909990973217		56,22	18,13	13,6	4,53	0,24	0,08	109 687	6 166 880	0,276%
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Ampril HD, tabl., 5+25 mg	5909990573233		60,06	16,59	11,74	4,85	0,20	0,08	36 197	2 173 904	0,097%
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Ampril HL, tabl., 2,5+12,5 mg	5909990573226		30,30	12,99	10,56	2,43	0,35	0,08	19 823	600 637	0,027%
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Ramikor Comb, tabl., 2,5+12,5 mg	5909991144227		28,0	6,66	4,61	2,05	0,16	0,07	0	0	0,000%
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Ramikor Comb, tabl., 5+25 mg	5909991144234		56,22	13,07	8,54	4,53	0,15	0,08	0	0	0,000%
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Ramizek HCT, tabl., 2,5+12,5 mg	5909991200152		30,3	8,45	6,02	2,43	0,20	0,08	0	0	0,000%
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Ramizek HCT, tabl., 5+25 mg	5909991200183		60,06	16,59	11,74	4,85	0,20	0,08	0	0	0,000%
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Tritace 2,5 Comb, tabl., 2,5+12,5 mg	5909990885312		28,0	10,05	8	2,05	0,29	0,07	43 636	1 221 808	0,055%
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Tritace 5 Comb, tabl., 5+25 mg	5909990885411		56,22	13,14	8,61	4,53	0,15	0,08	158 821	8 929 289	0,400%

*IDD rozumiane jako liczba DDD zastosowana do obliczenia ceny leku według zapisów ustawy o Refundacji [2] zgodnej z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [38], zastosowane z uwagi na występowanie różnic pomiędzy DDD otrzymanym z danych WHO [10]

Tabela 48. Dane kosztowe (Obwieszczenia Ministra Zdrowia [90]) oraz sprzedażowe (komunikat DGL za rok 2015 [39]) dotyczące refundacji statyn

Kod EAN	Substancja czynna	Dawka w jednej tablecie (mg)	DDD (mg)	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba DDD w opakowaniu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy/DDD	Liczba zrefundowanych opakowań	Liczba zrefundowanych DDD	Udział wg zrefundowanych DDD
590990787586	Atorvastatinum	10	20	30	15	9,64	6,78	0,45	62 453	936 795	0,09%
590990787609	Atorvastatinum	20	20	30	30	17,94	12,21	0,41	191 598	5 747 940	0,57%
590990787647	Atorvastatinum	40	20	30	60	32,13	20,68	0,34	51 769	3 106 140	0,31%
590990336647	Atorvastatinum	10	20	90	45	28,44	19,85	0,44	99 034	4 456 530	0,44%
590990419173	Atorvastatinum	20	20	90	90	39,77	22,59	0,25	227 993	20 519 332	2,03%
590990623464	Atorvastatinum	40	20	30	60	26,79	15,34	0,26	574 995	34 499 726	3,41%
590990623471	Atorvastatinum	40	20	60	120	54,85	31,95	0,27	65 560	7 867 160	0,78%
590990623488	Atorvastatinum	40	20	90	180	79,82	45,46	0,25	24 950	4 490 920	0,44%
590990885282	Atorvastatinum	30	20	30	45	18,52	9,93	0,22	251 582	11 321 190	1,12%
590990885299	Atorvastatinum	30	20	60	90	35,47	18,29	0,20	84 735	7 626 150	0,75%
590990885336	Atorvastatinum	60	20	30	90	41,71	24,53	0,27	36 688	3 301 920	0,33%
590990885374	Atorvastatinum	80	20	30	120	54,05	31,15	0,26	25 252	3 030 240	0,30%
590990991815	Atorvastatinum	10	20	30	15	9,64	6,78	0,45	717 906	10 768 588	1,06%
590990991914	Atorvastatinum	20	20	30	30	13,92	8,19	0,27	1 680 527	50 415 806	4,98%
590991013806	Atorvastatinum	20	20	60	60	27,92	16,47	0,27	302 216	18 132 960	1,79%
590990938926	Atorvastatinum	20	20	30	30	10,62	4,89	0,16	217 497	6 524 910	0,65%
590990938995	Atorvastatinum	40	20	30	60	20,44	8,99	0,15	49 677	2 980 620	0,29%
590990887262	Atorvastatinum	10	20	30	15	4,53	1,67	0,11	7 682	115 230	0,01%
590990887279	Atorvastatinum	20	20	30	30	9,16	3,43	0,11	132 475	3 974 250	0,39%
590990887286	Atorvastatinum	40	20	30	60	17,04	5,59	0,09	61 960	3 717 600	0,37%
590990900053	Atorvastatinum	20	20	30	30	9,72	3,99	0,13	281 472	8 444 160	0,83%
590990900075	Atorvastatinum	10	20	30	15	4,9	2,04	0,14	62 714	940 710	0,09%
5909909000459	Atorvastatinum	40	20	30	60	18,85	7,4	0,12	96 516	5 790 930	0,57%
590991200527	Atorvastatinum	80	20	30	120	33,38	10,48	0,09	1 813	217 560	0,02%
590991200787	Atorvastatinum	10	20	30	15	4,53	1,67	0,11	0	0	0,00%
590991201050	Atorvastatinum	20	20	30	30	8,93	3,2	0,11	0	0	0,00%
590990848904	Atorvastatinum	40	20	30	60	17,04	5,59	0,09	0	0	0,00%
590990849086	Atorvastatinum	10	20	30	15	5,78	2,92	0,19	18 504	277 560	0,03%
590990849246	Atorvastatinum	20	20	30	30	10,62	4,89	0,16	55 013	1 650 390	0,16%
590990849246	Atorvastatinum	40	20	30	60	20,32	8,87	0,15	19 612	1 176 720	0,12%

Kod EAN	Substancja czynna	Dawka w jednej tablecie (mg)	DD (mg)	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba DDD w opakowaniu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy/DD	Cena/DD	Liczba zrefundowanych opakowań	Liczba zrefundowanych DDD	Udział wg zrefundowanych DDD
590990077847	Atorvastatinum	10	20	30	15	9,69	6,83	0,46	0,65	205 294	3 079 409	0,30%
590990077939	Atorvastatinum	20	20	30	30	19,24	13,51	0,45	0,64	940 557	28 216 710	2,79%
590990078028	Atorvastatinum	40	20	30	60	37,68	26,23	0,44	0,63	253 740	15 224 400	1,51%
590991041298	Atorvastatinum	80	20	30	120	36,09	13,19	0,11	0,30	15 802	1 896 240	0,19%
590990573400	Atorvastatinum	10	20	30	15	9,01	6,15	0,41	0,60	91 285	1 369 275	0,14%
590990573530	Atorvastatinum	20	20	30	30	15,5	9,77	0,33	0,52	372 241	11 167 230	1,10%
590990573547	Atorvastatinum	40	20	30	60	28,49	17,04	0,28	0,47	100 725	6 043 500	0,60%
590990078141	Atorvastatinum	10	20	30	15	7,63	4,77	0,32	0,51	59 363	890 445	0,09%
590990078264	Atorvastatinum	20	20	30	30	14,93	9,2	0,31	0,50	220 686	6 620 580	0,65%
590990078356	Atorvastatinum	40	20	30	60	29,06	17,61	0,29	0,48	42 430	2 545 800	0,25%
590991011383	Atorvastatinum	80	20	30	120	40,89	17,99	0,15	0,34	13 515	1 621 800	0,16%
5907695215137	Atorvastatinum	10	20	60	30	9,16	3,43	0,11	0,31	9 492	284 760	0,03%
590991124618	Atorvastatinum	10	20	30	15	9,44	6,58	0,44	0,63	224 643	3 369 645	0,33%
5907695215144	Atorvastatinum	20	20	60	60	17,52	6,07	0,10	0,29	49 921	2 995 260	0,30%
590991124717	Atorvastatinum	20	20	30	30	15,11	9,38	0,31	0,50	755 902	22 677 060	2,24%
5907695215151	Atorvastatinum	40	20	60	120	33,23	10,33	0,09	0,28	12 882	1 545 780	0,15%
590991124816	Atorvastatinum	40	20	30	60	29,49	18,04	0,30	0,49	213 122	12 787 326	1,26%
590991150914	Atorvastatinum	10	20	30	15	8,8	5,94	0,40	0,59	53 127	796 905	0,08%
590991151010	Atorvastatinum	20	20	30	30	15,1	9,37	0,31	0,50	194 762	5 842 860	0,58%
590991151119	Atorvastatinum	40	20	30	60	25,62	14,17	0,24	0,43	44 521	2 671 260	0,26%
590990905508	Atorvastatinum	10	20	30	15	6,4	3,54	0,24	0,43	173 823	2 607 345	0,26%
590990905638	Atorvastatinum	20	20	30	30	10,62	4,89	0,16	0,35	703 324	21 099 710	2,09%
590990905782	Atorvastatinum	40	20	30	60	20,42	8,97	0,15	0,34	291 015	17 460 900	1,73%
590990078530	Atorvastatinum	10	20	30	15	7,8	4,94	0,33	0,52	14 249	213 735	0,02%
590990078707	Atorvastatinum	20	20	30	30	9,45	3,72	0,12	0,32	59 314	1 779 420	0,18%
590990078790	Atorvastatinum	40	20	30	60	24,1	12,65	0,21	0,40	3 287	197 220	0,02%
590990745340	Atorvastatinum	40	20	30	60	21,12	9,67	0,16	0,35	3 341	200 460	0,02%
590990745579	Atorvastatinum	20	20	30	30	11,53	5,8	0,19	0,38	8 367	251 010	0,02%
590990745807	Atorvastatinum	10	20	30	15	5,84	2,98	0,20	0,39	3 229	48 435	0,00%
590991042097	Atorvastatinum	10	20	30	15	5,66	2,8	0,19	0,38	68 982	1 034 730	0,10%
590991042103	Atorvastatinum	20	20	30	30	11,06	5,33	0,18	0,37	135 339	4 060 170	0,40%

Kod EAN	Substancja czynna	Dawka w jednej tablecie (mg)	DDD (mg)	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba DDD w opakowaniu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy/DDD	Liczba zrefundowanych opakowań	Liczba zrefundowanych DDD	Udział wg zrefundowanych DDD
590991042134	Atorvastatinum	40	20	30	60	21,52	10,07	0,17	34 283	2 056 980	0,20%
590991042141	Atorvastatinum	80	20	30	120	40,89	17,99	0,15	1 070	128 400	0,01%
590990957071	Atorvastatinum	80	20	30	120	48,84	25,94	0,22	5 762	691 440	0,07%
590990338290	Atorvastatinum	10	20	30	15	9,55	6,69	0,45	98 637	1 479 555	0,15%
590990338368	Atorvastatinum	20	20	30	30	14,37	8,64	0,29	608 124	18 243 720	1,80%
590990338436	Atorvastatinum	40	20	30	60	25,09	13,64	0,23	224 905	13 494 292	1,33%
590990338443	Atorvastatinum	40	20	90	180	71,32	36,96	0,21	11 232	2 021 760	0,20%
590990053179	Atorvastatinum	10	20	30	15	8,95	6,09	0,41	133 292	1 999 380	0,20%
590990053230	Atorvastatinum	20	20	30	30	14,37	8,64	0,29	608 995	18 269 850	1,81%
590990053278	Atorvastatinum	40	20	30	60	24,52	13,07	0,22	142 390	8 543 400	0,84%
590990998814	Atorvastatinum	10	20	30	15	9,69	6,83	0,46	232 697	3 490 455	0,35%
590990998821	Atorvastatinum	10	20	60	30	19,24	13,51	0,45	79 463	2 383 880	0,24%
590990998838	Atorvastatinum	10	20	90	45	28,39	19,8	0,44	40 422	1 818 975	0,18%
590990998913	Atorvastatinum	20	20	30	30	16,07	10,34	0,34	700 707	21 021 221	2,08%
590990998920	Atorvastatinum	20	20	60	60	28,49	17,04	0,28	334 165	20 049 921	1,98%
590990998937	Atorvastatinum	20	20	90	90	41,14	23,96	0,27	131 023	11 792 054	1,17%
590990810161	Atorvastatinum	40	20	30	60	21,35	9,9	0,17	147 233	8 833 980	0,87%
590990810178	Atorvastatinum	40	20	60	120	36,1	13,2	0,11	22 974	2 756 880	0,27%
590990810185	Atorvastatinum	40	20	90	180	52,9	18,54	0,10	13 269	2 388 360	0,24%
590990810208	Atorvastatinum	80	20	30	120	51,78	28,88	0,24	5 447	653 640	0,06%
590990842315	Lovastatinum	20	45	28	12,44	14,57	12,2	0,98	45 798	569 931	0,06%
590990422159	Lovastatinum	20	45	28	12,44	15,71	13,34	1,07	29 706	369 675	0,04%
590990756629	Lovastatinum	20	45	28	12,44	13,67	11,3	0,91	8 327	103 625	0,01%
590991000103	Rosuvastatinum	5	10	28	14	6,21	3,54	0,25	245 579	3 438 106	0,34%
590991000141	Rosuvastatinum	10	10	28	28	10,81	5,46	0,20	357 260	10 003 280	0,99%
590991000158	Rosuvastatinum	20	10	28	56	20,47	9,78	0,17	179 177	10 033 912	0,99%
590991000165	Rosuvastatinum	40	10	28	112	30,54	9,16	0,08	66 277	7 423 024	0,73%
590990919659	Rosuvastatinum	20	10	30	60	17,15	5,7	0,10	156 681	9 400 860	0,93%
590991085599	Rosuvastatinum	5	10	28	14	4,25	1,58	0,11	93	1 302	0,00%
590991085636	Rosuvastatinum	5	10	56	28	8,42	3,07	0,11	0	0	0,00%
590991085674	Rosuvastatinum	10	10	28	28	8,42	3,07	0,11	115 182	3 225 096	0,32%

Kod EAN	Substancja czynna	Dawka w jednej tablecie (mg)	DDD (mg)	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba DDD w opakowaniu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy/DDD	Liczba zrefundowanych opakowań	Liczba zrefundowanych DDD	Udział wg zrefundowanych DDD
590991085698	Rosuvastatinum	10	10	56	56	16,12	5,43	0,10	0	0	0,00%
590991085759	Rosuvastatinum	20	10	28	56	16,13	5,44	0,10	63 046	3 530 576	0,35%
590991085773	Rosuvastatinum	20	10	56	112	30,51	9,15	0,08	0	0	0,00%
590991085841	Rosuvastatinum	40	10	28	112	30,54	9,16	0,08	8 760	981 120	0,10%
590991085865	Rosuvastatinum	40	10	56	224	58,1	17,43	0,08	0	0	0,00%
590990895106	Rosuvastatinum	5	10	28	14	9,56	6,89	0,49	758 074	10 613 036	1,05%
590990895250	Rosuvastatinum	10	10	28	28	16,51	11,16	0,40	1 010 928	28 305 984	2,80%
590990895380	Rosuvastatinum	15	10	28	42	18,27	10,26	0,24	312 663	13 131 846	1,30%
590990895403	Rosuvastatinum	15	10	56	84	33,51	17,47	0,21	160 548	13 486 032	1,33%
590990895533	Rosuvastatinum	20	10	28	56	24,35	13,66	0,24	529 181	29 634 136	2,93%
590990895663	Rosuvastatinum	30	10	28	84	33,39	17,35	0,21	166 716	14 004 144	1,38%
590990895687	Rosuvastatinum	30	10	56	168	64,68	32,61	0,19	37 681	6 330 324	0,63%
590990895786	Rosuvastatinum	40	10	28	112	46,98	25,6	0,23	95 029	10 643 248	1,05%
590990791743	Rosuvastatinum	10	10	28	28	8,43	3,08	0,11	686 176	19 212 928	1,90%
590990791873	Rosuvastatinum	20	10	28	56	16,13	5,44	0,10	431 672	24 173 632	2,39%
590990802562	Rosuvastatinum	5	10	28	14	4,22	1,55	0,11	0	0	0,00%
590990802586	Rosuvastatinum	5	10	56	28	8,33	2,98	0,11	0	0	0,00%
590990802623	Rosuvastatinum	10	10	28	28	8,33	2,98	0,11	0	0	0,00%
590990802647	Rosuvastatinum	10	10	56	56	16,03	5,34	0,10	0	0	0,00%
590990802685	Rosuvastatinum	20	10	28	56	17,55	6,86	0,12	646 774	36 219 344	3,58%
590990802708	Rosuvastatinum	20	10	56	112	29,97	8,99	0,08	0	0	0,00%
590990802753	Rosuvastatinum	40	10	28	112	29,97	8,99	0,08	57 591	6 450 192	0,64%
590990802777	Rosuvastatinum	40	10	56	224	57,01	17,10	0,08	0	0	0,00%
590990777785	Rosuvastatinum	10	10	28	28	9,41	4,06	0,15	647 408	18 127 424	1,79%
590990777839	Rosuvastatinum	20	10	28	56	18,06	7,37	0,13	274 960	15 397 760	1,52%
590990618279	Simvastatinum	10	30	30	10	7,62	5,71	0,57	63 847	638 470	0,06%
590990618286	Simvastatinum	20	30	30	20	13,7	9,89	0,49	243 151	4 863 020	0,48%
590990618293	Simvastatinum	40	30	30	40	22,96	15,32	0,38	22 441	897 637	0,09%
590990649532	Simvastatinum	20	30	28	18,67	7,97	4,41	0,24	332 268	6 202 337	0,61%
590990649655	Simvastatinum	40	30	28	37,33	15,65	8,52	0,23	46 541	1 737 531	0,17%
590991048488	Simvastatinum	20	30	30	20	4,23	1,27	0,06	68 614	1 372 275	0,14%

Kod EAN	Substancja czynna	Dawka w jednej tablecie (mg)	DDD (mg)	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba DDD w opakowaniu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy/DDD	Liczba zrefundowanych opakowań	Liczba zrefundowanych DDD	Udział wg zrefundowanych DDD
590991048495	Simvastatinum	40	30	30	40	8,1	2,43	0,06	26 373	1 054 920	0,10%
590990860210	Simvastatinum	10	30	28	9,33	7,05	5,27	0,56	24 540	229 040	0,02%
590990860319	Simvastatinum	20	30	28	18,67	14,09	10,53	0,56	128 032	2 389 931	0,24%
590990860418	Simvastatinum	40	30	28	37,33	27,89	20,76	0,56	7 370	275 147	0,03%
590990793853	Simvastatinum	10	30	28	9,33	4,61	2,83	0,30	61 817	576 959	0,06%
590990794089	Simvastatinum	40	30	28	37,33	14,28	7,15	0,19	16 997	634 555	0,06%
590990794140	Simvastatinum	20	30	28	18,67	7,86	4,3	0,23	128 732	2 402 988	0,24%
590990794157	Simvastatinum	20	30	98	65,33	23,62	11,15	0,17	2 744	179 297	0,02%
590991019723	Simvastatinum	10	30	28	9,33	7,05	5,27	0,56	15 458	144 368	0,01%
590991019822	Simvastatinum	20	30	28	18,67	14,09	10,53	0,56	66 939	1 249 528	0,12%
590991019945	Simvastatinum	40	30	28	37,33	26,75	19,62	0,53	5 308	198 165	0,02%
590990940110	Simvastatinum	10	30	28	9,33	6,96	5,18	0,56	157 309	1 468 217	0,15%
590990940219	Simvastatinum	20	30	28	18,67	12,96	9,4	0,50	693 996	12 954 592	1,28%
590990940318	Simvastatinum	40	30	28	37,33	26,07	18,94	0,51	87 102	3 251 808	0,32%
590990941025	Simvastatinum	10	30	28	9,33	4,65	2,87	0,31	61 752	576 352	0,06%
590990941124	Simvastatinum	20	30	28	18,67	9,33	5,77	0,31	157 054	2 931 675	0,29%
590990941223	Simvastatinum	40	30	28	37,33	18,36	11,23	0,30	11 619	433 776	0,04%
590990336623	Simvastatinum	10	30	30	10	6,54	4,63	0,46	27 413	274 130	0,03%
590990336630	Simvastatinum	20	30	30	20	13,08	9,27	0,46	75 844	1 516 880	0,15%
590991146016	Simvastatinum	10	30	30	10	5,18	3,27	0,33	4 106	41 060	0,00%
590991146115	Simvastatinum	20	30	30	20	10,25	6,44	0,32	23 685	473 700	0,05%
590991146214	Simvastatinum	40	30	30	40	21,82	14,18	0,35	564	22 560	0,00%
590990743650	Simvastatinum	20	30	28	18,67	7,24	3,68	0,20	684 714	12 781 335	1,26%
590990743667	Simvastatinum	40	30	28	37,33	14,16	7,03	0,19	96 512	3 603 115	0,36%
590990623273	Simvastatinum	10	30	30	10	7,51	5,6	0,56	24 179	241 790	0,02%
590990623297	Simvastatinum	20	30	30	20	15,01	11,2	0,56	107 608	2 152 157	0,21%
590990623334	Simvastatinum	40	30	30	40	25,79	18,15	0,45	26 124	1 044 960	0,10%
590990723591	Simvastatinum	10	30	28	9,33	3,99	2,21	0,24	1 268	11 835	0,00%
590990723812	Simvastatinum	20	30	28	18,67	6,16	2,6	0,14	397 123	7 412 963	0,73%
590990723829	Simvastatinum	20	30	30	20	6,51	2,7	0,14	37 724	754 471	0,07%
590990724031	Simvastatinum	40	30	28	37,33	12,01	4,88	0,13	67 272	2 511 488	0,25%

Kod EAN	Substancja czynna	Dawka w jednej tablecie (mg)	DDD (mg)	Liczba tabletek w opakowaniu	Liczba DDD w opakowaniu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy/DDD	Liczba zrefundowanych opakowań	Liczba zrefundowanych DDD	Udział wg zrefundowanych DDD
5907553016012	Simvastatinum	20	30	28	18,67	7,29	3,73	0,20	182 041	3 398 099	0,34%
5907553016029	Simvastatinum	40	30	28	37,33	14,33	7,2	0,19	30 748	1 147 925	0,11%
5909990436316	Simvastatinum	10	30	28	9,33	6,36	4,58	0,49	27 547	257 105	0,03%
5909990436415	Simvastatinum	20	30	28	18,67	13,93	10,37	0,56	66 776	1 246 485	0,12%
5909990635597	Simvastatinum	20	30	28	18,67	7,17	3,61	0,19	61 594	1 149 755	0,11%
5909990635658	Simvastatinum	40	30	28	37,33	14,11	6,98	0,19	6 170	230 347	0,02%
5909990706396	Simvastatinum	10	30	28	9,33	2,46	0,74	0,08	4 285	39 993	0,00%
5909990706402	Simvastatinum	10	30	30	10	1,99	0,6	0,06	0	0	0,00%
5909990706464	Simvastatinum	10	30	100	33,33	6,45	1,94	0,06	0	0	0,00%
5909990706532	Simvastatinum	20	30	28	18,67	3,89	1,17	0,06	22 983	429 016	0,04%
5909990706549	Simvastatinum	20	30	30	20	4	1,2	0,06	0	0	0,00%
5909990706594	Simvastatinum	20	30	100	66,67	11,95	3,59	0,05	0	0	0,00%
5909990706631	Simvastatinum	40	30	28	37,33	7,48	2,24	0,06	3 552	132 608	0,01%
5909990706648	Simvastatinum	40	30	30	40	7,64	2,29	0,06	0	0	0,00%
5909990706693	Simvastatinum	40	30	100	133,33	21,97	6,59	0,05	0	0	0,00%
5909990927616	Simvastatinum	10	30	28	9,33	7,16	5,38	0,58	240 575	2 245 367	0,22%
5909990927715	Simvastatinum	20	30	28	18,67	14,33	10,77	0,58	1 157 553	21 607 656	2,14%
5909990927838	Simvastatinum	40	30	28	37,33	28,34	21,21	0,57	113 074	4 221 418	0,42%
5909990914012	Simvastatinum	10	30	28	9,33	6,36	4,58	0,49	119 186	1 112 403	0,11%
5909990914111	Simvastatinum	20	30	28	18,67	13,93	10,37	0,56	333 597	6 227 144	0,62%
5909990982714	Simvastatinum	40	30	28	37,33	22,1	14,97	0,40	74 343	2 775 472	0,27%
5909991073114	Simvastatinum	10	30	28	9,33	6,34	4,56	0,49	173 958	1 623 608	0,16%
5909991073213	Simvastatinum	20	30	28	18,67	12,82	9,26	0,50	426 018	7 952 336	0,79%
5909990055722	Simvastatinum	20	30	28	18,67	12,84	9,28	0,50	167 372	3 124 277	0,31%
5909990935116	Simvastatinum	10	30	30	10	6,99	5,08	0,51	52 790	527 900	0,05%
5909990935215	Simvastatinum	20	30	30	20	13,76	9,95	0,50	174 912	3 498 244	0,35%
5909990935314	Simvastatinum	40	30	30	40	23,07	15,43	0,39	40 756	1 630 640	0,16%
5909990365913	Simvastatinum	10	30	28	9,33	10,79	9,01	0,97	172 791	1 612 716	0,16%
5909990366026	Simvastatinum	20	30	28	18,67	17,92	14,36	0,77	995 514	18 582 919	1,84%
5909990769124	Simvastatinum	40	30	28	37,33	28,11	20,98	0,56	203 498	7 597 240	0,75%

Wartość DDD na podstawie danych WHO [10]

Tabela 49. Koszty produktów jednoskładnikowych, zawierających kwas acetylosalicylowy, wskazanych w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych (koszty na podstawie portalu Medycyna Praktyczna) [40]

Kod ATC	Nazwa handlowa	Postać	Dawka	Opakowanie	Producent	Koszt opakowania	DDD tabletki	Koszt jednostkowy za DDD
B01AC06	Acarcl	tabl. dojelitowe	150 mg	30 tabl.	Polfa Warszawa	11,15	1	0,37
B01AC06	Acarcl	tabl. dojelitowe	150 mg	60 tabl.	Polfa Warszawa	19,43	1	0,32
B01AC06	Acarcl	tabl. dojelitowe	75 mg	30 tabl.	Polfa Warszawa	8,28	1	0,28
B01AC06	Acarcl	tabl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	Polfa Warszawa	12,48	1	0,21
B01AC06	Acesan	tabl.	30 mg	63 tabl.	Sun-Farm	7,72	1	0,12
B01AC06	Acesan	tabl.	50 mg	63 tabl.	Sun-Farm	8,02	1	0,13
B01AC06	Acesan	tabl.	75 mg	63 tabl.	Sun-Farm	8,33	1	0,13
B01AC06	Anacard medica protect	tabl. dojelitowe	75 mg	30 tabl.	Hasco-Lek	5,25	1	0,18
B01AC06	Anacard medica protect	tabl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	Hasco-Lek	9,3	1	0,16
B01AC06	Aspifox	tabl. dojelitowe	150 mg	30 tabl.	Actavis Polska	9,9	1	0,33
B01AC06	Aspifox	tabl. dojelitowe	150 mg	60 tabl.	Actavis Polska	14,15	1	0,24
B01AC06	Aspifox	tabl. dojelitowe	75 mg	100 tabl.	Actavis Polska	13,95	1	0,14
B01AC06	Aspifox	tabl. dojelitowe	75 mg	30 tabl.	Actavis Polska	5,39	1	0,18
B01AC06	Aspifox	tabl. dojelitowe	75 mg	56 tabl.	Actavis Polska	7,98	1	0,14
B01AC06	Aspirin Cardio	tabl. powl.	100 mg	28 tabl.	Bayer	11,78	1	0,42
B01AC06	Bestpirin	tabl. powl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	Teva Pharmaceuticals Polska	6,69	1	0,11
B01AC06	Cardiopirin	tabl. dojelitowe	100 mg	60 tabl.	Pharma Swiss/Valeant	8	1	0,13
B01AC06	Cardiopirin	tabl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	Pharma Swiss/Valeant	7	1	0,12
B01AC06	Encopirin 325 mg	tabl. dojelitowe	325 mg	100 tabl.	Omega Rex	24,41	1	0,24
B01AC06	Encopirin 325 mg	tabl. dojelitowe	325 mg	30 tabl.	Omega Rex	10,13	1	0,34
B01AC06	Encopirin Cardio 81	tabl. dojelitowe	81 mg	100 tabl.	Omega Rex	15,7	1	0,16
B01AC06	Polocard	tabl. dojelitowe	150 mg	30 tabl.	Pfizer Europe	13,97	1	0,47
B01AC06	Polocard	tabl. dojelitowe	150 mg	60 tabl.	Pfizer Europe	22,11	1	0,37
B01AC06	Polocard	tabl. dojelitowe	75 mg	30 tabl.	Pfizer Europe	8,53	1	0,28
B01AC06	Polocard	tabl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	Pfizer Europe	11,05	1	0,18
N02BA51	Polopiryna S	tabl.	300 mg	20 tabl.	Polpharma	7,75	1	0,39
B01AC06	Proficar	tabl. dojelitowe	75 mg	30 tabl.	Adamed	5,11	1	0,17
B01AC06	Proficar	tabl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	Adamed	9,41	1	0,16

Wartość DDD na podstawie danych WHO [10]

Wskazanie ustalone na podstawie charakterystyki produktu leczniczego lub ulotki – (dane ze strony: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results>; hasło wyszukiwania: „acetylsal”; data dostępu: 31.08.2016.)

2.5. Koszty powikłań cukrzycy

Tabela 50. Koszty powikłań i ciężkich zdarzeń przedstawione w analizach

Stan	Invokana		Lantus		Levemir		
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+Pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+Pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+Pacjent	
Powikłania sercowo-naczyniowe	Zawał mięśnia sercowego - w roku wystąpienia	12 679,37	12 765,80	12 679,37	12 765,80	12 857,29	12 984,43
	Zawał mięśnia sercowego - lata kolejne	2 707,89	2 794,33	2 707,89	2 794,33	2 943,81	3 070,95
	Choroba niedokrwienna serca - w roku wystąpienia	-	-	819,37	868,11	1 613,28*	1 661,21*
	Choroba niedokrwienna serca - lata kolejne	-	-	819,37	868,11	1 613,28*	1 661,21*
	Zastoinowa niewydolność serca - w roku wystąpienia	6 700,69	6 709,70	6 700,69	6 709,70	7 740,85*	7 756,08*
	Zastoinowa niewydolność serca - lata kolejne	6 700,69	6 709,70	6 700,69	6 709,70	7 740,85*	7 756,08*
	Udar mózgu - w roku wystąpienia	12 711,88	12 727,30	12 711,88	12 727,30	19 454,78	19 469,77
	Udar mózgu - lata kolejne	437,95	453,37	437,95	453,37	859,71	874,70
	Udar mózgu - śmierć w ciągu 30 dni od wystąpienia	-	-	3 812,83	3 812,83	3 875,83	3 875,83
	Choroba tętnic obwodowych - w roku wystąpienia	-	-	594,82	594,82	611,74*	640,67*
Choroba tętnic obwodowych - lata kolejne	-	-	594,82	594,82	611,74*	640,67*	
Powikłania nerkowe	Hemodializa - w pierwszym roku	71 531,97	71 531,97	71 531,97	71 531,97	71 061,76	71 061,76
	Hemodializa - lata kolejne	68 921,84	68 921,84	68 921,84	68 921,84	68 322,10	68 322,10
	Dializa otrzewnowa - w pierwszym roku	86 935,09	86 935,09	86 935,09	86 935,09	86 464,87	86 464,87
	Dializa otrzewnowa - w pierwszym roku - lata kolejne	84 324,96	84 324,96	84 324,96	84 324,96	83 725,21	83 725,21
	Transplantacji nerki - w roku wystąpienia	60 126,50	60 393,60	60 126,50	60 393,60	61 061,05	61 374,18
	Transplantacji nerki - lata kolejne	13 456,14	13 747,52	13 456,14	13 747,52	14 060,00	14 373,13
	Zdarzenie umiarkowanej hipoglikemii	-	-	-	-	0,00	0,00
	Zdarzenie ciężkiej hipoglikemii (wymagające interwencji osób trzecich)	-	-	-	-	0,00	0,00
	Zdarzenie ciężkiej hipoglikemii (wymagające interwencji personelu medycznego)	-	-	114,06	117,18	597,05	600,25
	Kwasica ketonowa	-	-	2 514,44	2 514,44	-	-
Ciężkie zdarzenia	Kwasica mleczanowa	-	-	2 514,44	2 514,44	-	-
	Obrzęk - nasilenie objawów	-	-	-	-	4 154,60*	4 154,60*
Powikłania wzroku	Obrzęk - kontynuacja leczenia	-	-	-	-	4 154,60*	4 154,60*
	Laseroterapia	-	-	1 950,00	1 950,00	1 786,50	1 786,50
	Zaćma - operacja	-	-	2 537,09	2 540,62	3 313,04	3 316,59
	Zaćma - leczenie pooperacyjne	-	-	70,00	70,00	63,00	63,00
	Ślepota - w roku wystąpienia	-	-	2 833,11	2 833,11	2 646,11	2 646,11

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Stan	Invokana		Lantus		Levemir	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+Pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+Pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+Pacjent
Ślepota - lata kolejne	-	-	270,00	270,00	83,00	83,00
Neuropatia - w roku wystąpienia	-	-	689,05	759,59	1 553,70	1 553,70
Neuropatia - kolejne lata po wystąpieniu	-	-	404,00	474,53	983,59	983,59
Zdarzenie amputacji	8 919,49	8 919,49	8 919,49	8 919,49	8 515,54	8 515,54
Zdarzenie amputacji z dostarczeniem protezy	13 166,36	13 166,36	13 166,36	13 166,36	9 767,68	9 767,68
Gangrena	-	-	4 714,55	4 794,52	4 841,05	4 974,13
Wyleczone owrzodzenie	-	-	35,00	35,00	135,00	135,00
Zainfekowane owrzodzenie	-	-	770,92	867,37	4 841,05	4 974,13
Niezainfekowane owrzodzenie	-	-	35,00	35,00	135,00	135,00
Wyleczone owrzodzenie (z historią amputacji)	-	-	185,88	185,88	377,65	377,65

*Ze względu na brak danych przyjęto identyczną wartość kosztów roku oraz kolejnych lat.

Tabela 51. Koszty powikłań i ciężkich zdarzeń uaktualnione na lipiec 2016

Stan	Invokana (czerwiec 2014)		Lantus (lipiec 2014)		Levemir (sierpień 2014)	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+Pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+Pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+Pacjent
Współczynnik inflacji*						
		102,49%	102,39%		102,28%	
Zawał mięśnia sercowego - w roku wystąpienia	12 994,99	13 083,57	12 982,01	13 070,50	13 151,03	13 281,07
Zawał mięśnia sercowego - lata kolejne	2 775,30	2 863,89	2 772,52	2 861,03	3 011,06	3 141,11
Choroba niedokrwienne serca - w roku wystąpienia	-	-	838,93	888,83	1 650,14	1 699,16
Choroba niedokrwienne serca - lata kolejne	-	-	838,93	888,83	1 650,14	1 699,16
Zastoinowa niewydolność serca - w roku wystąpienia	6 867,49	6 876,72	6 860,63	6 869,85	7 917,70	7 933,27
Zastoinowa niewydolność serca - lata kolejne	6 867,49	6 876,72	6 860,63	6 869,85	7 917,70	7 933,27
Udar mózgu - w roku wystąpienia	13 028,31	13 044,12	13 015,30	13 031,08	19 899,24	19 914,57
Udar mózgu - lata kolejne	448,85	464,66	448,40	464,19	879,35	894,68
Udar mózgu - śmierć w ciągu 30 dni od wystąpienia	-	-	3 903,84	3 903,84	3 964,38	3 964,38
Choroba tętnic obwodowych - w roku wystąpienia	-	-	609,02	609,02	625,72	655,31
Choroba tętnic obwodowych - lata kolejne	-	-	609,02	609,02	625,72	655,31
Hemodializa - w pierwszym roku	73 312,59	73 312,59	73 239,35	73 239,35	72 685,23	72 685,23
Hemodializa - lata kolejne	70 637,48	70 637,48	70 566,92	70 566,92	69 882,98	69 882,98

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Stan	Invokana (czerwiec 2014)		Lantus (lipiec 2014)		Levemir (sierpień 2014)	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+Pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+Pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+Pacjent
Współczynnik inflacji*	102,49%		102,39%		102,28%	
Dializa otrzewnowa - w pierwszym roku	89 099,13	89 099,13	89 010,12	89 010,12	88 440,24	88 440,24
Dializa otrzewnowa - w pierwszym roku - lata kolejne	86 424,03	86 424,03	86 337,69	86 337,69	85 637,99	85 637,99
Transplantacji nerki - w roku wystąpienia	61 623,21	61 896,95	61 561,64	61 835,12	62 456,04	62 776,33
Transplantacji nerki - lata kolejne	13 791,10	14 089,73	13 777,32	14 075,66	14 381,21	14 701,50
Zdarzenie umiarkowanej hipoglikemii	-	-	-	-	0,00	0,00
Zdarzenie ciężkiej hipoglikemii (wymagające interwencji osób trzecich)	-	-	-	-	0,00	0,00
Zdarzenie ciężkiej hipoglikemii (wymagające interwencji personelu medycznego)	-	-	116,78	119,98	610,69	613,96
Kwasica ketonowa	-	-	2 574,46	2 574,46	-	-
Kwasica mleczanowa	-	-	2 574,46	2 574,46	-	-
Obrzęk - nasilenie objawów	-	-	-	-	4 249,52	4 249,52
Obrzęk - kontynuacja leczenia	-	-	-	-	4 249,52	4 249,52
Laseroterapia	-	-	1 996,54	1 996,54	1 827,31	1 827,31
Zaćma - operacja	-	-	2 597,65	2 601,26	3 388,73	3 392,36
Zaćma - leczenie pooperacyjne	-	-	71,67	71,67	64,44	64,44
Ślepotą - w roku wystąpienia	-	-	2 900,73	2 900,73	2 706,56	2 706,56
Ślepotą - lata kolejne	-	-	276,44	276,44	84,90	84,90
Neuropatia - w roku wystąpienia	-	-	705,50	777,72	1 589,20	1 589,20
Neuropatia - kolejne lata po wystąpieniu	-	-	413,64	485,86	1 006,06	1 006,06
Zdarzenie amputacji	9 141,52	9 141,52	9 132,39	9 132,39	8 710,09	8 710,09
Zdarzenie amputacji z dostarczeniem protezy	13 494,10	13 494,10	13 480,62	13 480,62	9 990,83	9 990,83
Gangrena	-	-	4 827,08	4 908,96	4 951,65	5 087,77
Wyleczone owrzodzenie	-	-	35,84	35,84	138,08	138,08
Zainfekowane owrzodzenie	-	-	789,32	888,07	4 951,65	5 087,77
Niezainfekowane owrzodzenie	-	-	35,84	35,84	138,08	138,08

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Stan	Invokana (czerwiec 2014)		Lantus (lipiec 2014)		Levemir (sierpień 2014)	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+Pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+Pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+Pacjent
Współczynnik inflacji*	102,49%		102,39%		102,28%	

Wylczone owrządzenie (z historią amputacji)

386,28 190,32 386,28

*Z uwagi na znajomość daty ukończenia raportów HTA z dokładnością do miesiąca, współczynnik wzrostu cen wyznaczono uwzględniając wszystkie zmiany cen począwszy od miesiąca zakończenia analizy do lipca 2016 zgodnie z danymi GUS przedstawionymi w Tabeli 52.

Tabela 52. Miesięczna zmiana cen w zakresie zdrowia począwszy od stycznia 2010 (I 2010=100%) do lipca 2016 - dane GUS [33]

Miesiąc	Zmiana cen w zakresie zdrowia względem poprzedzającego miesiąca	Miesiąc	Zmiana cen w zakresie zdrowia względem poprzedzającego miesiąca
II 2010	100,3%	V 2013	100,2%
III 2010	100,2%	VI 2013	100,0%
IV 2010	100,3%	VII 2013	100,4%
V 2010	100,3%	VIII 2013	100,1%
VI 2010	100,3%	IX 2013	99,6%
VII 2010	100,1%	X 2013	99,8%
VIII 2010	100,3%	XI 2013	101,3%
IX 2010	100,2%	XII 2013	99,9%
X 2010	100,1%	I 2014	98,4%
XI 2010	100,1%	II 2014	100,2%
XII 2010	100,1%	III 2014	100,4%
I 2011	101,0%	IV 2014	100,0%
II 2011	100,3%	V 2014	100,4%
III 2011	100,4%	VI 2014	100,0%
IV 2011	100,4%	VII 2014	100,1%
V 2011	100,8%	VIII 2014	100,1%
VI 2011	100,3%	IX 2014	100,3%
VII 2011	100,3%	X 2014	99,6%
VIII 2011	100,2%	XI 2014	99,9%
IX 2011	100,2%	XII 2014	100,0%
X 2011	99,9%	I 2015	100,5%
XI 2011	102,3%	II 2015	100,1%
XII 2011	101,6%	III 2015	100,1%

Miesiąc	Zmiana cen w zakresie zdrowia względem poprzedzającego miesiąca	Miesiąc	Zmiana cen w zakresie zdrowia względem poprzedzającego miesiąca
I 2012	97,4%	IV 2015	101,1%
II 2012	100,4%	V 2015	100,2%
III 2012	100,5%	VI 2015	100,1%
IV 2012	100,3%	VII 2015	101,5%
V 2012	100,3%	VIII 2015	100,4%
VI 2012	100,2%	IX 2015	99,9%
VII 2012	100,4%	X 2015	100,0%
VIII 2012	100,3%	XI 2015	99,9%
IX 2012	99,8%	XII 2015	100,0%
X 2012	99,8%	I 2016	98,1%
XI 2012	100,4%	II 2016	99,9%
XII 2012	100,1%	III 2016	100,0%
I 2013	99,9%	IV 2016	100,2%
II 2013	100,3%	V 2016	100,5%
III 2013	100,4%	VI 2016	100,2%
IV 2013	100,1%	VII 2016	99,8%

2.6. Wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych

Konsultacje w ramach projektu dotyczącego oceny zastosowania produktu leczniczego Vipidia® stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2 przeprowadzono drogą elektroniczną (ankietę wysłano za pomocą wiadomości e-mail). Odpowiedzi udzieliły następujące osoby:

[Redacted names of respondents]

W poniższym rozdziale przedstawiono treść pytań kwestionariusza przesłanego do ekspertów medycznych oraz wyniki badania ankietowego.

[Redacted text]

Parametr	Odpowiedź	Źródło danych
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

Odpowiedź
[Redacted]
[Redacted]

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Odpowiedź

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Odpowiedź

[Redacted]

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa 2016; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (załącznik do obwieszczenia Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. (poz. 1536)).
3. 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.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Vipidia®.
5. IMS CORE Diabetes Model; www.core-diabetes.com.
6. ██████████. Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2. Instytut Arcana. Kraków 2016 [materiały niepublikowane].
7. ██████████. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2. Instytut Arcana. Kraków 2016 [materiały niepublikowane].
8. ██████████. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2. Instytut Arcana. Kraków 2016 [materiały niepublikowane].
9. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014, <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html>; data dostępu: 02.11.2016.
10. ATC/DDD Index 2016. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
11. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 9 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. Dz.U. 2016 poz. 1456. <http://dziennikustaw.gov.pl/du/2016/1456/1>
12. Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
13. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Kliniczna 2016, tom 5, suplement A.
14. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2016; <http://www.nfz.gov.pl/>
15. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <http://bipold.aotm.gov.pl/>; <http://www.aotm.gov.pl/www/>
16. 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.
17. Beaudet A., Clegg J., Thuresson P.O., Lloyd A., McEwan P.; Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes; *Value.Health*; 17; 4; 462-470; 2014
18. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D(UKPDS62). *Med Decis Making* 2002;22:340–9.
19. Clarke P.M., Gray A.M., Briggs A., Stevens R.J., Matthews D.R., Holman R.R.; Cost-utility analyses of intensive blood glucose and tight blood pressure control in type 2 diabetes (UKPDS 72); *Diabetologia*; 48(5); 868-877; 2005
20. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, Matthews DR, Stratton IM, Holman RR, UK Prospective Diabetes Study (UKDPS) Group: A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS No 68). *Diabetologia* 2004, 47:1747-1759.

21. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, et al. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1523–34.
22. Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, et al. Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1594–9.
23. Witek P, Wołkow P. The Polish Diabetes Registry for Adults - a pilot study. *Diabetologia Kliniczna* 2012, tom 1, nr 1.
24. Jankowski M, Bała M. Specialty outpatient care of diabetic patients in Poland – are we far from treatment targets? Rationale, design, and preliminary results of the OPTIMO study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2011; 121 (11).
25. Andel M, Grzeszczak W. A multinational, multi-centre, observational, cross-sectional survey assessing diabetes secondary care in Central and Eastern Europe (DEPAC Survey). *Journal compilation © 2008 Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 25, 1195–1203.
26. Kinalska I. Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce (Badanie CODIP). *Diabetologia Praktyczna* 2004, tom 5, 1, 1–8.
27. Szmurło D., Schubert A., Kostrzewska K., Ryś P., Skrzekowska-Baran I. Economic analysis of the implementation of guidelines for type 2 diabetes control developed by Diabetes Poland. *POLSKIE ARCHIWUM MEDYCYN WĘWNETRZNEJ* 2011; 121 (10)
28. Jaworski R., Jankowska E. A., Ponikowski P., Banasiak W. Costs of management of patients with coronary artery disease in Poland: the multicenter RECENT study. *POLSKIE ARCHIWUM MEDYCYN WĘWNETRZNEJ* 2012; 122 (12)
29. Czech M., Opolski G., Zdrojewski T., Dubiel J. S., Wizner B., Bolisęga D., Fedyk-Łukasik M., Grodzicki T. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. *Kardiologia Polska* 2013; 71, 3: 224–232
30. Sović N., Pająk A., Jankowski P., Duenas A., Kawecka-Jaszcz K., Wolfshaut-Wolak R., Stepaniak U., Kawalec P. Cost-effectiveness of a cardiovascular disease primary prevention programme in a primary health care setting. Results of the Polish part of the EUROACTION project. *Kardiologia Polska* 2013; 71, 7: 702–711
31. Hałdaś M, Chudzicka A, Ziobro M; Reaching Therapeutic Goals Impacts on Estimated Cost of Illness for Patients with Type 2 Diabetes in Poland. *JHPOR*, 2015, 1, 44-55
32. http://www.termedia.pl/Czasopismo/Problemy_Lekarskie-44/Streszczenie-6734
33. GUS. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych - od stycznia 2010 do kwietnia 2016. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/>
34. Teramachi H., Ohta H., Tachi T., Toyoshima M., Mizui T., Goto C, Tsuchiya. Pharmacoeconomic analysis of DPP-4 inhibitors. *T.Pharmazie*. 2013 Nov;68(11):909-15.
35. ISPOR 20th Annual International Meeting, Philadelphia, PA, USA, May, 2015. A Cost-Effectiveness Analysis Of Alogliptin In Comparison To Saxagliptin. <http://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/56808>; data dostępu: 13.07.2016 r.
36. Szmurło D., Hetna M., Ryś P., Skrzekowska-Baran I., Analiza użyteczności kosztowej insuliny aspart oraz dwufazowej insuliny aspart w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2. *Diabetologia Praktyczna* 2010, tom 11, 1, 24-34
37. Bajkowska – Fledziukiewicz A., Mikołajczyk – Swatko A., Cypryk K., Przewlekłe powikłania w populacji chorych na cukrzycę typu 2. *Przegląd menopauzalny* 2009, 3: 170-174
38. Obwieszczenie z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110).
39. NFZ. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych, narastająco od stycznia do grudnia 2015 r.; <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6839.html>; data dostępu: 13.09.2016 r.
40. *Medycyna Praktyczna – Indeks Leków*. <http://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=472>; data dostępu: 31.08.2016 r.
41. Bała M. M., Leśniak W., Płaczekiewicz-Jankowska E., Topór-Mądry R., Jaeschke R., Sieradzki J., Grzeszczak W., Banasiak W. Cardiovascular risk factors control in Polish patients with type 2 diabetes within the first two years of diagnosis: results of the ARETAEUS1 study. *Kardiol Pol.* 2011;69(12):1249-57.
42. McEwan P, Foos V, Palmer J. Validation of the IMS CORE Diabetes Model, *Value in Health* 17 (2014) 714 – 724.

43. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin.* 2004 Aug;20 Suppl 1:S5-26.
44. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ. Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin.* 2004 Aug;20 Suppl 1:S27-40.
45. Patel D. Cost-effectiveness of alogliptin in type 2 diabetes mellitus: a payer perspective. *Pharmacotherapy* vol. 333, 10, 2013.
46. Pedrazzoli M. Assessment of The Economic Value Of Dpp-4 Inhibitor Alogliptin Compared With Sitagliptin, Saxagliptin, And Linagliptin. *Value in Health* 17 (2014) A323 – A686.
47. Brändle M, Herman WH. The CORE Diabetes Model. *Current Medical Research and Opinion.* Volume 20, 2004 - Issue sup1, s1-s3.
48. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82; *Diabetologia* (2013) 56: 1925–1933.
49. McEwan Philip, Ward Thomas, Bennett Hayley, Bergenheim Klas; Validation of the UKPDS 82 risk equations within the Cardiff Diabetes Model; *Cost Eff Resour Alloc* (2015) 13:12.
50. DeFronzo RA. Efficacy and Tolerability of the DPP-4 Inhibitor Alogliptin Combined with Pioglitazone, in Metformin-Treated Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Endocrinol Metab*, May 2012, 97(5):1615–1622.
51. Del Prato S. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 16: 1239–1246, 2014.
52. Pratley RE. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 11, 2009, 167–176.
53. Nauck MA. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract*, January 2009, 63, 1, 46–55.
54. Molsa M. Przestrzeganie zaleceń lekarskich (compliance) u chorych na cukrzycę leczonych w opiece ambulatoryjnej. *Diabetologia Kliniczna* 2012, tom 1, 6, 213–218.
55. Bagust A., Beale S., Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Economics* 2005, 14: 217-230
56. Beaudet A, Clegg J., Thuresson P.-O., Lloyd A., McEwan P., Review of Utility Values for Economic Modeling in Type 2 Diabetes. *Value in Health* 2014 17: 462-470
57. Cameron C. Coyle D., Ur E., Klarenbach S., Cost-effectiveness of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus managed without insulin. *CMAJ* 2010, 182(2): 28-34
58. Clarke P., Gray A., Holman R., Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making* 2002; 22; 340
59. Erhardt W., Bergenheim K., Duprat-Lomon I., McEwan P., Cost Effectiveness of Saxagliptin and Metformin versus Sulfonylurea and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Germany. *Clin Drug Investig* 2012; 32 (3): 189-202
60. Evans M., Khunti K., Mamdani M., Galbo-Jorgensen C.B., Gundgaard J., Bogelund M., Harris S., Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health and Quality of Life Outcomes* 2013, 11: 90
61. Glasziou P., Alexander J., Beller E., Clark P., Which health-related quality of life score? A comparison of alternative utility measures in patients with Type 2 diabetes in the ADVANCE trial. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007, 5:21
62. Harris et al., The Effect of Hypoglycemia on Health-Related Quality of Life: Canadian Results from a Multinational Time Trade-off Survey. *Can J Diabetes* 2014, 38: 45-52
63. Hayes A. et al., Changes in Quality of Life Associated with Complications of Diabetes: Results from the ADVANCE Study. *Value of Health* 2016, 19: 36-41
64. 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. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2012, 26: 413-418

65. Javanbakht M. et al., Health Related Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Iran: A National Survey. PLoS ONE 2012, 7(8)
66. Kiadaliri A.A. et al., Health Utilities of Type 2 Diabetes-Related Complications: A Cross-Sectional Study in Sweden. Int. J. Environ. Res. Public Health 2014, 11, 4939-4952
67. Klarenbach S., Cameron C., Singh S., Ur E., Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. CMAJ 2011, 183 (16)
68. Kontodimopoulos N. et al., Comparing the sensitivity of EQ-5D, SF-6D and 15D utilities to the specific effect of diabetic complications. Eur J Health Econ 2012, 13: 111 – 120
69. Lee W.J. et al., Health-Related Quality of Life Using the EuroQol 5D Questionnaire in Korean Patients with Type 2 Diabetes. J Korean Med Sci 2012, 27:255-260
70. Marrett E. et al., Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. Diabetes, Obesity and Metabolism 2009, 11, 1138–1144
71. Matza L.S., Boye K.S., Yurgin N., Validation of two generic patient-reported outcome measures in patients with type 2 diabetes. Health and Quality of Life Outcomes 2007, 5:47
72. McEwan P., Evans M., Bergenheim K., A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2010, 12: 623–630
73. O'Reilly D. et al., Estimation of the impact of diabetes-related complications on health utilities for patients with type 2 diabetes in Ontario, Canada. Qual Life Res 2011, 20:939–943
74. Pan C.W. et al., The EQ-5D-5L index score is more discriminative than the EQ-5D-3L index score in diabetes patients. Qual Life Res 2015 24(7): 1767-74
75. Pettersson B. et al., Self-reported experience of hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus (Exhype). Diabetes Research and Clinical Practice 2011, 92: 19-25
76. Pollock R.F. et al., The cost effectiveness of rapid-acting insulin aspart compared with human insulin in type 2 diabetes patients: an analysis from the Japanese third-party payer perspective. J Med Econ 2011; 14:36–46
77. Ramsey S.D. et al. An Economic Evaluation of Atorvastatin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes. Pharmacoeconomics 2008; 26 (4): 329-339
78. Sakamaki H. et al., Measurement of HRQL Using EQ-5D in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Japan. Value in Health 2006, 9(1): 47-53
79. Sakthong P. et al., A comparison of EQ-5D index scores using the UK, US, and Japan preference weights in a Thai sample with type 2 diabetes. Health and Quality of Life Outcomes 2008, 6:71
80. Sheu W. H.-H. et al., Hypoglycemia is associated with increased worry and lower quality of life among patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents in the Asia-Pacific region. Diabetes Research and Clinical Practice 2012 (96) 141-148
81. Shingler S. et al., Utilities for treatment-related adverse events in type 2 diabetes. Journal of Medical Economics 2015, 18(1): 45-55
82. Solli O., Stevem K., Kristiansen IS., Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. Health and Quality of Life Outcomes 2010; 8:18
83. Vexiau P. et al., Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. Diabetes, Obesity and Metabolism, 10 (Suppl. 1), 2008, 16–24
84. Woehl A. et al., Evaluation of the cost effectiveness of exenatide versus insulin glargine in patients with sub-optimally controlled Type 2 diabetes in the United Kingdom. Cardiovascular Diabetology 2008, 7:24
85. Xie X., Vondeling H., Cost-Utility Analysis of Intensive Blood Glucose Control with Metformin versus Usual Care in Overweight Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Beijing, P.R. China. Value of Health 2008, vol. 11, suppl. 1
86. Zhang P. et al., Health Utility Scores for People With Type 2 Diabetes in U.S.Managed Care Health Plans. Diabetes Care 2012, 35:2250-2256
87. Malanda U.L. et al., Experience of hypoglycaemia is associated with changes in beliefs about diabetes in patients with Type 2 diabetes. Diabet. Med. 2011, 28, 1395-1400

88. Golicki D., Dudzińska M., Zwolak A., Tarach J.S., Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes in Poland – Comparison with the General Population Using the EQ-5D Questionnaire. *Adv Clin Exp Med* 2015, 24, 1, 139-146
89. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making* 2006;26:410-20.
90. Sullivan PW, Lawrence WF, Ghushchyan V. A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. *Med Care* 2005;43:736-49
91. United Kingdom Department of Health. Health Survey for England 2003 [online]. Available from URL: http://www.dh.gov.uk/en/PublicationsAndStatistics/PublishedSurvey/HealthSurveyForEngland/HealthSurveyResults/DH_4098913 [Accessed 2011 Jan 20]
92. McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, et al. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation costutility model (DiabForecaster). *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 121-9
93. Caro JJ, Stillman IO, Danel A, Getsios D, McEwan P. Cost effectiveness of rimonabant use in patients at increased cardiometabolic risk: estimates from a Markov model. *J Med Econ* 2007; 10: 239–254
94. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, et al. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994;43: 396-402
95. Huang ES, Shook M, Jin L, et al. The impact of patient preferences on the cost-effectiveness of intensive glucose control in older patients with new-onset diabetes. *Diabetes Care* 2006 Feb; 29 (2): 259-64
96. Maddigan SL, Feeny DH, Majumdar SR, et al. Understanding the determinants of health for people with type 2 diabetes. *Am J Public Health* 2006 Sep; 96 (9): 1649-55
97. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, Matthews DR, Stratton IM, Holman RR, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS No 68). *Diabetologia* 2004, 47:1747-1759
98. Currie CJ, McEwan P, Peters JR, Patel TC, Dixon S: The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects. *Value in Health* 2005, 8:581-590.
99. Lee AJ, Morgan CL, Conway P, Currie CJ: Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Curr Med Res Opin* 2005, 21(11):1777-83.
100. ADA consensus Panel. Guidelines for computer modeling of diabetes and its complications. *Diabetes Care* 2004;27:2262–5.
101. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/161/AW/161_AW_OT_4350_13_Abasaglar_T2DM_AE_27_06_2016.pdf; data dostępu: 14.10.2016.
102. Foes V, Lamotte M. The IMS Core Diabetes model. Update to version 9.0. IMS Health 2015.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wyniki analizy	8
Tabela 2. Wybrane komparatory z uzasadnieniem	10
Tabela 3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – analiza podstawowa	19
Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów – analiza wrażliwości	20
Tabela 5. Wyniki analizy skuteczności dla interwencji (zmienne ciągłe)	21
Tabela 6. Wyniki analizy skuteczności (zmienne dychotomiczne) dla interwencji	22
Tabela 7. Efekty leczenia – dane do modelu	22
Tabela 8. Redukcja poziomu HbA _{1c} – kolejne linie leczenia	23
Tabela 9. Wyniki oceny bezpieczeństwa w zakresie częstości występowania hipoglikemii	24
Tabela 10. Częstość hipoglikemii – kolejne linie leczenia	25
Tabela 11. Zestawienie parametrów klinicznych zastosowanych w modelu CORE	25
Tabela 12. Koszty jednostkowe inhibitorów DPP-4	27
Tabela 13. Koszty jednostkowe inhibitorów DPP-4 przy założeniu równoczesnej refundacji gliptyn (wariant analizy wrażliwości)	27
Tabela 14. Średni koszt OAD	28
Tabela 15. Koszty jednostkowe terapii NPH	28
Tabela 16. Koszty jednostkowe insuliny MIX, LAA, bolus	29
Tabela 17. Dawkowanie insuliny NPH, MIX, LAA, bolus na 4 etapie leczenia	30
Tabela 18. Średni koszt insulinoterapii złożonej	31
Tabela 19. Zalecenia dotyczące monitorowania pacjentów	31
Tabela 20. Koszty związane z pozostałymi poradami specjalistycznymi w poradni diabetologicznej	31
Tabela 21. Koszty związane z monitorowaniem leczenia pacjenta stosującego insulinoterapię złożoną	32
Tabela 22. Koszty monitorowania poziomu glikemii przy użyciu glukometru	32
Tabela 23. Koszty igieł	33
Tabela 24. Zestawienie rocznych kosztów leczenia	33
Tabela 25. Dane dotyczące stosowania prewencji wtórnej i pierwotnej powikłań sercowo-naczyniowych	34
Tabela 26. Koszty związane z diagnostyką GRP, MA, zaburzeń wzroku oraz neuropatii w poradni diabetologicznej	35
Tabela 27. Zidentyfikowane publikacje zawierające dane kosztowe leczenia powikłań cukrzycy typu 2	35
Tabela 28. Zidentyfikowane najnowsze zweryfikowane raporty HTA dotyczące terapii w cukrzycy typu 2	36
Tabela 29. Koszty powikłań oraz ciężkich zdarzeń zastosowane w modelu	36
Tabela 30. Wyjściowe wartości użyteczności – analiza podstawowa	39
Tabela 31. Wartości użyteczności przyjęte w analizie wrażliwości	41
Tabela 32. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu	43
Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych	47
Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej	52
Tabela 35. Oszacowania o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach	55

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości.....	55
Tabela 37. Wyniki analizy probabilistycznej – statystyki liczbowe	65
Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 11.07.2016 r.)	79
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 11.07.2016 r.)	79
Tabela 40. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 11.07.2016 r.).....	79
Tabela 41. Strategia wyszukiwania z użyciem wyszukiwarki Google (wyszukiwanie zakończone 13.07.2016 r.).....	80
Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (wyszukiwanie zakończone 27.07.2016 r.)	82
Tabela 43. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 27.07.2016 r.)	83
Tabela 44. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 27.07.2016 r.).....	83
Tabela 45. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do raportu.....	85
Tabela 46. Zestawienie danych klinicznych dotyczących charakterystyki pacjentów	89
Tabela 47. Koszty oraz sprzedaż leków z grupy limitowej 44.0, <i>Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone</i>	89
Tabela 48. Dane kosztowe (Obwieszczenia Ministra Zdrowia [90]) oraz sprzedażowe (komunikat DGL za rok 2015 [39]) dotyczące refundacji statyn.....	97
Tabela 49. Koszty produktów jednoskładnikowych, zawierających kwas acetylosalicylowy, wskazanych w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych (koszty na podstawie portalu Medycyna Praktyczna) [40].....	103
Tabela 50. Koszty powikłań i ciężkich zdarzeń przedstawione w analizach.....	104
Tabela 51. Koszty powikłań i ciężkich zdarzeń uaktualnione na lipiec 2016.....	105
Tabela 52. Miesięczna zmiana cen w zakresie zdrowia począwszy od stycznia 2010 (I 2010=100%) do lipca 2016 - dane GUS [33]	107

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Diagram 1. Struktura modelu CORE	14
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	80
Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	84
Wykres 1. Wyniki analizy probabilistycznej – wykres rozrzutu dla porównania ALO+OAD vs NPH+OAD – perspektywa wspólna	70
Wykres 2. Wyniki analizy probabilistycznej – wykres rozrzutu dla porównania ALO+OAD vs NPH+OAD – perspektywa NFZ. 70	
Wykres 3. Wyniki analizy probabilistycznej – wykres rozrzutu dla porównania ALO+OAD vs WILD+OAD – perspektywa wspólna	71
Wykres 4. Wyniki analizy probabilistycznej – wykres rozrzutu dla porównania ALO+OAD vs LINA+OAD – perspektywa wspólna	71
Wykres 5. Wyniki analizy probabilistycznej – wykres rozrzutu dla porównania ALO+OAD vs SAKS+OAD – perspektywa wspólna	72
Wykres 6. Wyniki analizy probabilistycznej – krzywa akceptowalności dla porównania ALO+OAD vs NPH+OAD – perspektywa wspólna	73
Wykres 7. Wyniki analizy probabilistycznej – krzywa akceptowalności dla porównania ALO+OAD vs NPH+OAD – perspektywa NFZ	73
Wykres 8. Wyniki analizy probabilistycznej – krzywa akceptowalności dla porównania ALO+OAD vs WILD+OAD – perspektywa wspólna	74
Wykres 9. Wyniki analizy probabilistycznej – krzywa akceptowalności dla porównania ALO+OAD vs LINA+OAD – perspektywa wspólna	74
Wykres 10. Wyniki analizy probabilistycznej – krzywa akceptowalności dla porównania ALO+OAD vs SAKS+OAD – perspektywa wspólna	75