

Wildagliptyna w połączeniu z metforminą (Vimetso[®]) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 2

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2022

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania wildagliptyny w połączeniu z metforminą (Vimetso®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Vimetso® (Vimetso ChPL).

Wnioskowane wskazanie (tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym) obejmuje stosowanie wildagliptyny w połączeniu z metforminą u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:

1. u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii po zastosowaniu chlorowodorku metforminy w monoterapii;
2. u pacjentów już leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy, w postaci oddzielnych tabletek;
3. **w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi** stosowanymi w leczeniu cukrzycy, **w tym z insuliną**, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.

Z uwagi na specyfikę leczenia cukrzycy w Polsce oraz zakres projektowanego wskazania refundacyjnego analizowaną populację ujęto schematycznie w ramach następujących subpopulacji:

1. chorzy leczeni wcześniej metforminą,
2. chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika,
3. chorzy leczeni wcześniej metforminą i insuliną w stałej dawce.

W analizie nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio innymi lekami przeciw cukrzycowymi, w tym agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów typu gamma (PPAR γ) lub akarbozą, ze względu na brak refundacji i/lub niskie zużycie w Polsce (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*).

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

- u chorych leczonych metforminą: **pochodną sulfonilomocznika**,
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych insuliną i metforminą: **intensyfikację leczenia insuliną** (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*).

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, wykorzystano model zbudowany na potrzeby niniejszej oceny, w oparciu o dane pochodzące z przeprowadzonej Analizy klinicznej. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika (w terapii dodanej do metforminy) wśród dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Uznając porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo wildagliptyny i insuliny glargine (w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) oraz wildagliptyny w połączeniu z insuliną i intensyfikacji leczenia insuliną (w połączeniu z metforminą)

przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z uwzględnieniem kosztów terapii oraz kosztów zdarzeń niepożądanych.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w horyzoncie czasowym wynikającym z dostępnych badań klinicznych (analiza kosztów-użyteczności) lub w rocznym horyzoncie czasowym (analiza minimalizacji kosztów; założenie).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu Vimetso® (Vimetso ChPL) podawana dawka powinna zapewniać dostarczanie 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz przyjmowanej już dawki metforminy lub dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio.

Populacja chorych leczonych wcześniej metforminą

W ramach analizy kosztów-użyteczności wildagliptynę porównywano z pochodną sulfonilomocznika. Pochodna sulfonilomocznika dodawana była do leczenia metforminą 1,5 g/d lub 2 g/d (w zależności od dawki w preparacie Vimetso). Średnią dawkę dobową glimepirydu przyjęto na podstawie badania Matthews 2010 (dla pozostałych pochodnych sulfonilomocznika proporcjonalnie wyższą w porównaniu do dawki dobowej zdefiniowanej przez WHO; analiza podstawowa) lub WHO (analiza wrażliwości). Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii przyjęto na podstawie badania klinicznego Ferrannini 2009 (Matthews 2010 - przedłużona obserwacja).

Populacja chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika

Wildagliptynę porównywano z insuliną bazową. W ramieniu komparatora insulina bazowa dodawana była do leczenia metforminą 1,5 g/d lub 2 g/d (w zależności od dawki w preparacie Vimetso). W obu ramionach dodawano pochodną sulfonilomocznika w dawce 4,0 mg/d dla glimepirydu - założenie na podstawie danych z badania Lukashevich 2014; dla pozostałych pochodnych sulfonilomocznika proporcjonalnie w porównaniu do dawki dobowej zdefiniowanej przez WHO). Średnią dawkę dobową insuliny bazowej przyjęto na podstawie LEAD-5 (Russel-Jones 2009).

Dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu interwencji przyjęto na podstawie badania Lukashevich 2014. Ze względu na zbliżony profil bezpieczeństwa analizowanych terapii, co wykazano w ramach porównania pośredniego (patrz: *Analiza kliniczna*), dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu komparatora przyjęto jak w ramieniu interwencji (analiza minimalizacji kosztów).

Populacja chorych leczonych wcześniej insuliną w stałej dawce

Wildagliptynę w połączeniu z insuliną porównywano z intensyfikacją leczenia insuliną. W ramieniu komparatora, tj. intensyfikacji leczenia insuliną, chorzy stosowali dodatkowo metforminę w dawce 1,5 g/d lub 2 g/d (w zależności od dawki w preparacie Vimetso). Średnią dawkę dobową insuliny w ramieniu interwencji, tj. podczas stosowania wildagliptyny, oraz w ramieniu komparatora, tj. w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną, przyjęto na podstawie badania Kothny 2013 po 24 tygodniach odpowiednio na poziomie 38,9 IU i 41,9 IU.

Dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu interwencji przyjęto na podstawie badania Kothny 2013. Biorąc pod uwagę konserwatywne założenie o braku różnic pomiędzy analizowanymi terapiami, tj. wildagliptyną i intensyfikacją leczenia insuliną, w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną, dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu komparatora przyjęto jak w ramieniu interwencji (analiza minimalizacji kosztów).

Wnioskowane jest włączenie wildagliptyny w połączeniu z metforminą (Vimetso) do istniejącej grupy limitowej 258.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%. Wnioskowana cena zbytu netto wildagliptyny w połączeniu z metforminą (Vimetso) wynosi [REDACTED]

Parametry dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte na podstawie danych literaturowych (Beudet 2014, ERG/NICE 2012). Parametry kosztowe oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ i danych sprzedażowych (leku refundowane, wyroby medyczne, tj. paski do oznaczania glukozy we krwi i igły), danych apteki internetowej (wyroby medyczne, tj. nakłuwacze) oraz Zarządzenia Prezesa NFZ (procedury medyczne).

Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną (analiza kosztów-użyteczności) i deterministyczną analizę wrażliwości (analiza kosztów-użyteczności i analiza minimalizacji kosztów).

Wyniki analizy

Wyniki dla wildagliptyny (WIL) w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika (SUL) u chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią podczas stosowania metforminy (MET):

- perspektywa NFZ:
 - Stosowanie wildagliptyny w połączeniu z metforminą w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika w terapii dodanej do metforminy przynosi korzyść kliniczną w postaci [REDACTED] QALY przy kosztach wyższych o [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED].
 - Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazywały, że w każdym z rozważanych przypadków, wildagliptyna w połączeniu z metforminą była terapią opłacalną wobec pochodnej sulfonylomocznika. Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [REDACTED]
- perspektywa wspólna:
 - Stosowanie wildagliptyny w połączeniu z metforminą w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika w terapii dodanej do metforminy przynosi korzyść kliniczną w postaci [REDACTED] przy kosztach wyższych o [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED].
 - Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazywały, że w każdym z rozważanych przypadków, wildagliptyna w połączeniu z metforminą była

terapią opłacalną wobec pochodnej sulfonilomocznika. Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [REDACTED]

Wyniki dla wildagliptyny (WIL) w porównaniu z insuliną bazową (INS) u chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemii podczas stosowania metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (MET+SUL):

- perspektywa NFZ:
 - W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii WIL+MET+SUL wiązałoby się [REDACTED] w porównaniu do kosztu terapii INS+MET+SUL.
 - W przypadku analizy wrażliwości, tj. przyjęcia kosztu insuliny w oparciu o wszystkie preparaty (średnia ważona udziałem poszczególnych preparatów) koszt terapii WIL+MET+SUL jest [REDACTED] niż koszt terapii INS+MET+SUL.
- perspektywa wspólna:
 - W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii WIL+MET+SUL wiązałoby się [REDACTED] w porównaniu do kosztu terapii INS+MET+SUL.
 - W przypadku analizy wrażliwości, tj. przyjęcia kosztu insuliny w oparciu o wszystkie preparaty (średnia ważona udziałem poszczególnych preparatów) koszt terapii WIL+MET+SUL jest [REDACTED] niż koszt terapii INS+MET+SUL.

Wyniki dla wildagliptyny (WIL) w porównaniu z intensyfikacją leczenia insuliną u chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemii podczas stosowania stałej dawki insuliny bazowej (INS):

- perspektywa NFZ:
 - W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii WIL+INS+/-MET wiązałoby się [REDACTED] w porównaniu do kosztu intensyfikacji leczenia insuliną +/-MET.
- perspektywa wspólna:
 - W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii WIL+INS+/-MET wiązałoby się [REDACTED] w porównaniu do kosztu intensyfikacji leczenia insuliną +/-MET.

Wnioski

W populacji chorych leczonych uprzednio metforminą, dla warunków określonych w modelu **wildagliptyna jest lekiem, który przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość** przy wyższych kosztach całkowitych terapii. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wskazuje, że leczenie wildagliptyną w połączeniu z metforminą zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, jest poniżej granicy opłacalności procedur medycznych wyznaczonej przez 3-krotność produktu krajowego brutto *per capita*. **Wildagliptyna w połączeniu z metforminą stanowi zatem terapię opłacalną**

w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych wcześniej nieleczonych.

W populacji chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika, stosowanie **wildagliptyny związane jest [] kosztami niż stosowanie insuliny bazowej zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej**. Z kolei w populacji chorych leczonych wcześniej inuliną bazową w stałej dawce, stosowanie wildagliptyny związane jest z [] kosztami niż intensyfikacja leczenia insuliną w wariantcie analizy z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

Wprowadzenie finansowania wildagliptyny w połączeniu z metforminą, pozwoli na **wdrożenie terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej**. Stosowanie wildagliptyny w połączeniu z metforminą, jako inhibitora DPP-4, jest zalecane m.in. w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2022 r. na kolejnych etapach leczenia cukrzycy typu 2 w terapii dwu- lub trzylekowej, w wytycznych NICE 2020 - w terapii dwu- i trzylekowej, w wytycznych AACE/ACE 2020 - na 2, 3 oraz 4 etapie leczenia przeciwcukrzycowego i innych (ESC/EASD 2019, ACP 2017, SIGN 2017). Objęcie refundacją wildagliptyny w połączeniu z metforminą we wnioskowanym wskazaniu (zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym) zapewni chorym dostęp do leczenia zgodnego z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej.

W wyniku wprowadzenia refundacji wildagliptyny w połączeniu z metforminą spodziewany jest **wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z dostępu do alternatywnej, skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej**, zwłaszcza w zakresie zmiany masy ciała i występowania hipoglikemii, co pozwoli **wydłużyć czas trwania tańszej i wygodniejszej dla pacjentów terapii doustnej w porównaniu do insulinoterapii**, a także umożliwi lekarzom indywidualizację terapii u chorych z cukrzycą typu 2. Otrzymane wyniki analizy ekonomicznej stanowią przesłankę do podjęcia **pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wildagliptyny w połączeniu z metforminą**.

Słowa kluczowe

wildagliptyna w połączeniu z metforminą, cukrzyca typu 2, analiza kosztów-użyteczności, analiza minimalizacji kosztów

Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	9
Spis treści	10
Wykaz skrótów i akronimów	12
1 Cel analizy	13
2 Uzasadnienie kliniczne	15
3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	18
4 Strategia i technika analityczna	20
5 Perspektywa	21
6 Horyzont czasowy	22
7 Model	23
7.1 Opis modelu	23
7.2 Źródła danych - dostępne badania i porównania	24
7.3 Zdarzenia niepożądane	25
7.4 Użyteczności stanów zdrowia	28
7.5 Parametry kosztowe	29
7.5.1 Koszty terapii	30
7.5.2 Koszty zdarzeń niepożądanych	34
7.6 Dyskontowanie	35
7.7 Podsumowanie założeń i parametrów modelu	35
7.8 Walidacja modelu	36
7.8.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	36
7.8.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	41
7.9 Analiza wrażliwości	45
7.9.1 Deterministyczna analiza wrażliwości	45
7.9.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	47
7.10 Analiza progowa	47
8 WIL vs SUL (w połączeniu z metforminą)	49
8.1 Perspektywa NFZ	49
8.1.1 Analiza podstawowa	49
8.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości	50

8.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	50
8.1.4	Analiza progowa.....	52
8.2	Perspektywa wspólna	52
8.2.1	Analiza podstawowa.....	52
8.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	53
8.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	54
8.2.4	Analiza progowa.....	55
9	WIL vs INS (w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika)	57
9.1	Perspektywa NFZ	57
9.2	Perspektywa wspólna	58
9.3	Analiza kosztów i wyników zdrowotnych.....	59
10	WIL vs intensyfikacja INS.....	61
10.1	Perspektywa NFZ	61
10.2	Perspektywa wspólna	62
10.3	Analiza kosztów i wyników zdrowotnych.....	63
11	Ograniczenia	64
12	Dyskusja.....	67
13	Wyniki końcowe	70
14	Podsumowanie i wnioski końcowe	72
15	Aneks	76
15.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	76
15.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	80
15.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)	88
Spis tabel		91
Spis rycin		93
Piśmiennictwo		94

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
MET	metformina
INS	insulina
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SUL	pochodna sulfonilomocznika
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WILDA	wildagliptyna

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania wildagliptyny w połączeniu z metforminą (Vimetso®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Vimetso® (Vimetso ChPL).

Wnioskowane wskazanie (tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym) obejmuje stosowanie wildagliptyny w połączeniu z metforminą u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:

1. u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii po zastosowaniu chlorowodorku metforminy w monoterapii;
2. u pacjentów już leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy, w postaci oddzielnych tabletek;
3. **w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi** stosowanymi w leczeniu cukrzycy, **w tym z insuliną**, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.

Z uwagi na specyfikę leczenia cukrzycy w Polsce oraz zakres projektowanego wskazania refundacyjnego analizowaną populację ujęto schematycznie w ramach następujących subpopulacji:

1. chorzy leczeni wcześniej metforminą,
2. chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika,
3. chorzy leczeni wcześniej metforminą i insuliną w stałej dawce.

W analizie nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio innymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów typu gamma (PPAR γ) lub akarbozą, ze względu na brak refundacji i/lub niskie zużycie w Polsce.

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

- u chorych leczonych metforminą: **pochodną sulfonilomocznika**,
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych insuliną i metforminą: **intensyfikację leczenia insuliną**.

Szczegółowy wybór analizowanych subpopulacji chorych oraz komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

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

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Vimetso® (Vimetso ChPL)
interwencja (I)	wildagliptyna w połączeniu z metforminą (Vimetso®)
komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • u chorych leczonych metforminą: pochodna sulfonilomocznika,

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: insulina bazowa, • u chorych leczonych insuliną i metforminą: intensyfikacja leczenia insuliną.
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> • płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia; • perspektywa wspólna płatnika publicznego i chorego
horyzont czasowy*	Terapia dwulekowa (+MET): 2-letni horyzont czasowy, Terapia trójlekowa, insulinoterapia: roczny horyzont czasowy.
parametry	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność i bezpieczeństwo: na podstawie badań klinicznych (patrz <i>Analiza kliniczna</i>) • użyteczność stanów zdrowia: na podstawie danych literaturowych • koszty: bezpośrednie koszty medyczne
wyniki (O)	Analiza użyteczności kosztów (CUA): <ul style="list-style-type: none"> • koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY) Analiza minimalizacji kosztów: <ul style="list-style-type: none"> • koszty inkrementalne (różnica kosztów)

QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); *horyzont czasowy wynika z dostępnych badań klinicznych; w przypadku analizy minimalizacji kosztów przyjęto roczny horyzont czasowy analizy.

2 Uzasadnienie kliniczne

Na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy klinicznej* dla problemu decyzyjnego (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*) przyjęto porównywalną skuteczność wildagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika (w połączeniu z metforminą) przy lepszym profilu bezpieczeństwa w zakresie zmiany masy ciała i/lub występowania hipoglikemii. W przypadku porównania wildagliptyny z insuliną bazową (w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika) oraz wildagliptyny w terapii dodanej do insuliny z intensyfikacją leczenia insuliną (w połączeniu z metforminą) u chorych z cukrzycą typu 2 założono podobną skuteczność przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

Porównanie z pochodną sulfonylomocznika w populacji chorych leczonych metforminą

Skuteczność wildagliptyny w terapii dodanej do metforminy oceniano na podstawie 4 randomizowanych badań klinicznych (Ferrannini 2009 + Matthews 2010, Filozof 2010, Derosa 2014, Dei Cas 2017) porównujących bezpośrednio stosowanie wildagliptyny i pochodnej sulfonylomocznika u chorych z cukrzycą typu 2. Wyniki analizy klinicznej wskazują na co najmniej porównywalną skuteczności wildagliptyny i pochodnej sulfonylomocznika w zakresie kontroli glikemii, tj. zmiany HbA_{1c}. Zgodnie z wnioskami autorów badań Ferrannini 2009/Matthews 2010 potwierdzono hipotezę *non-inferiority* - terapia WIL+MET jest nie gorsza od terapii SUL+MET w redukcji HbA_{1c}. Zarówno po 52 tygodniach (Filozof 2010), jak i po 104 tygodniach (Matthews 2010) leczenia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami WIL+MET oraz SUL+MET w odsetku chorych z wyjściowym HbA_{1c} ≥7%, którzy osiągnęli poziom HbA_{1c} <7%.

Wyniki randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeglądu (Ferrannini 2009/Matthews 2010 i Filozof 2010) wskazują na **istotne statystycznie różnice na korzyść wildagliptyny** w zakresie zmiany masy ciała w stosunku do wartości początkowej oraz częstości występowania hipoglikemii oraz hipoglikemii ciężkiej.

Porównanie z insuliną bazową w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie wildagliptyny z insuliną bazową. W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie zidentyfikowanych badań bezpośrednich, porównujących stosowanie następujących interwencji (po nieskuteczności leczenia metforminą i pochodną sulfonylomocznika):

- WIL vs PLA (badanie Lukashevich 2014);
- GLA vs PLA (badanie LEAD-5).

Porównanie wildagliptyny z insuliną glargine (na podstawie porównania pośredniego WIL vs PLA oraz GLA vs PLA) wykazało **porównywalną skuteczność** analizowanych terapii w zakresie zmiany HbA_{1c}, przy **zbliżonym profilu bezpieczeństwa, w tym porównywalnej częstości występowania hipoglikemii**. Stosowanie wildagliptyny powodowało mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu do insuliny glargine, jednak dostępne na dane nie pozwoliły na ocenę poziomu istotności statystycznej.

Porównanie z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną

Zgodnie z wytycznymi PTD 2022 w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz insulina w ustalonej dawce nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii wskazana jest intensyfikacja insulinoterapii, jednak nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wildagliptynę w połączeniu z insuliną oraz intensyfikację insulinoterapii. Mając na uwadze często występującą praktykę odsuwania w czasie intensyfikacji insulinoterapii z obawy przed wystąpieniem hipoglikemii uznano, że badania z udziałem placebo będą wystarczające do pokazania korzyści z dołączenia wildagliptyny do insulinoterapii przed jej intensyfikacją.

Skuteczność wildagliptyny w terapii dodanej do insuliny z metforminą oceniano na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (Kothny 2013) porównującego bezpośrednio stosowanie wildagliptyny z placebo w terapii dodanej do insuliny z metforminą lub bez (Kothny 2013).

W badaniu wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść wildagliptyny w zakresie kontroli glikemii, tj. zmiany HbA_{1c}, przy czym należy pamiętać, że wildagliptyna porównywana jest z placebo, a nie intensyfikacją insulinoterapii - z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że **zwiększenie dobowej dawki insuliny w ramieniu komparatora zniwelowałoby różnice pomiędzy grupami w redukcji HbA_{1c}**. W badaniu **nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, u których występowały epizody hipoglikemii. Dostępne dane kliniczne nie pozwoliły na określenie poziomu istotności statystycznej dla różnicy na poziomie 0,5 kg pomiędzy grupami pod względem masy ciała.**

W związku z powyższym, akceptując ograniczenia włączonego badania (szczegółowy opis, patrz: *Analiza kliniczna*) założono konserwatywnie brak różnic pomiędzy analizowanymi terapiami, tj. wildagliptyną i intensyfikacją leczenia insuliną.

Zakres analizy - minimalne wymagania

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

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

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

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3

rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

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

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

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

3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wildagliptyna w połączeniu z metforminą (Vimetso®) nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w żadnym wskazaniu w żadnej grupie limitowej (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu (Vimetso®) ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Vimetso® (Vimetso ChPL).

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; podobnej skuteczności.” (Ustawa refundacyjna 2011).

Zidentyfikowano grupę limitową 258.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4, w której, jak wskazuje nazwa, finansowane inhibitory DPP4, tj. sitagliptyna, sitagliptyna w połączeniu z metforminą i wildagliptyna. Są to substancje czynne należące do tej samej klasy leków co analizowana interwencja, o podobnym działaniu terapeutycznym, posiadające te same lub inne nazwy międzynarodowe. W związku z tym, spełnione są kryteria wymienione w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalające na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

Wildagliptyna w połączeniu z metforminą jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.

W związku z powyższym, wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują wprowadzenie finansowania wildagliptyny w połączeniu z metforminą w ramach istniejącej grupy limitowej 258.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4 w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego

wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo

- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.9

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 14 września 2021 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2022 r., minimalne wynagrodzenie za pracę ustala się od 1 stycznia 2022 roku w wysokości na 3 010 PLN (Rozporządzenie RM 14.09.2021 r.).

Wildagliptyna w połączeniu z metforminą, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania (30 DDD) dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia (150,50 PLN w 2021 r.) za pracę i wynosi [REDACTED]. W związku z powyższym koszt miesięcznej terapii wildagliptyną w połączeniu z metforminą spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności 30% (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy refundacyjnej). Przy odpłatności 30% dla pacjenta koszt dla NFZ wyniesie [REDACTED].

[REDACTED] Jako podstawę limitu w grupie limitowej przyjęto preparat Galvus (tabl., 50 mg, 28 szt.).

Tab. 2. Kalkulacja cen dla wildagliptyny w połączeniu z metforminą (Vimetso®).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB, PLN**	CD, PLN	WLF, PLN	WDS, PLN	WR, PLN
Vimetso, tabl., powł., 50 mg+850 mg, 60 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Vimetso, tabl., powł., 50 mg+1000 mg, 60 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD - cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

4 Strategia i technika analityczna

W przypadku porównania wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika (w terapii dodanej do metforminy) zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). W analizie kosztów-użyteczności, wykorzystano model zbudowany na potrzeby niniejszej oceny, w oparciu o dane pochodzące z przeprowadzonej *Analizy klinicznej*.

Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika (w terapii dodanej do metforminy) wśród dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Uznając porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo wildagliptyny i insuliny glargine (w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) oraz wildagliptyny w połączeniu z insuliną i intensyfikacji leczenia insuliną (w połączeniu z metforminą) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów terapii oraz kosztów zdarzeń niepożądanych.

5 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 r. roku (Rozporządzenie MZ) 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, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

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

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) (AOTMiT 2016).

W związku z powyższym analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, tj. NFZ i pacjenta.

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Biorąc pod uwagę, że nie wszystkie leki i wyroby medyczne stosowane w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 są refundowane, a większość leków refundowanych wydawana jest za dopłatą, w analizie uwzględniono zarówno perspektywę płatnika publicznego, jak i perspektywę wspólną, tj. płatnika i chorego.

W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich związanych z leczeniem cukrzycy.

6 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych” (AOTMiT 2016).

W analizie kosztów-użyteczności, tj. w przypadku porównania wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w ramach II linii leczenia (w połączeniu z metforminą), przyjęto 2-letni horyzont czasowy w oparciu o dostępne badania kliniczne.

Porównanie z insuliną bazową i intensyfikacją leczenia insuliną (analizy minimalizacji kosztów) przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym (założenie).

7 Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zbudowanego na potrzeby niniejszej oceny, w oparciu o dane pochodzące z przeprowadzonej *Analizy klinicznej*.

Model jest skroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Poniżej przedstawiono szczegółowy opis modelu wykorzystanego do ekonomicznej oceny stosowania wildagliptyny w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2.

W przypadku porównania wildagliptyny z insuliną bazową oraz intensyfikacją leczenia insuliną wykorzystano jedynie parametry kosztowe.

7.1 Opis modelu

W modelu ekonomicznym wykorzystano dane pochodzące z badań klinicznych na podstawie których przeprowadzono *Analizę kliniczną*.

Porównywane leki zwiększają ryzyko zdarzeń niepożądanych wpływających na jakość życia.. Biorąc pod uwagę wpływ cukrzycy na długość życia w bardzo długim horyzoncie czasu, konieczne byłoby wykorzystanie modelu, obejmującego dane znacznie wykraczające poza horyzont czasowy i zakres randomizowanych badań klinicznych. W związku z tym model przygotowano w oparciu o dane dotyczące występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii pochodzące z badań klinicznych.

Porównanie z pochodną sulfonylomocznika w populacji chorych leczonych metforminą

Na podstawie wyników *Analizy klinicznej*, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo wildagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika u chorych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo leczenia metforminą, można stwierdzić, że skuteczność wildagliptyny i komparatora w zakresie zmiany poziomu HbA_{1c} jest zbliżona. Wykazano również porównywalne odsetki chorych z HbA_{1c}<7% w przypadku porównania wildagliptyny z pochodną sulfonylomocznika w terapii dodanej do metforminy.

W związku z powyższym, w modelu uwzględniono jedynie wpływ porównywanych terapii na zdarzenia niepożądane, tj. hipoglikemię oraz zmianę masy ciała. Należy zaznaczyć, że otyłość odgrywa istotną rolę w patofizjologii cukrzycy typu 2. Wzrost masy ciała ma niekorzystny wpływ na wyrównanie glikemii, co wiąże się ze zwiększeniem insulinooporności. Dodatkowo, u chorych z cukrzycą, u których występuje nadwaga, często stwierdza się występowanie nadciśnienia tętniczego oraz zaburzeń profilu lipidowego (Scheen 2000). Z kolei, hipoglikemia jest najczęstszym ostrym powikłaniem cukrzycy. Do objawów hipoglikemii zalicza się: wzmożoną potliwość, uczucie głodu, przyspieszoną czynność serca, błądliwość powłok, pobudzenie i agresywność, niezdolność do utrzymania równowagi, utratę orientacji, a w krańcowych przypadkach drgawki i śpiączkę (Otto-Buczowska 2017). Nawracające hipoglikemie powodują obniżenie jakości życia i stanowią poważną barierę na drodze do osiągnięcia dobrego wyrównania metabolicznego. Strach przed wystąpieniem hipoglikemii wśród chorych, którzy jej doświadczają, bywa większy niż przed późnymi powikłaniami cukrzycy (Kania 2017). Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2022 r. (PTD 2022) ryzyko wystąpienia hipoglikemii wzrasta w następujących sytuacjach:

- stosowanie insuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwhiperlikemicznymi;
- stosowanie pochodnych sulfonilomocznika w monoterapii bądź w skojarzeniu z innymi lekami przeciwhiperlikemicznymi;
- niewłaściwe dawkowanie wymienionych leków w sytuacji wzmożonego wysiłku fizycznego, zmniejszonej liczby kalorii lub spożywania alkoholu;
- dążenie do szybkiej normalizacji stężenia HbA1c;
- współwystępowanie innych chorób sprzyjających hipoglikemii (np. niewydolność nerek, niedoczynność tarczycy, niedoczynność kory nadnerczy, zaburzenia odżywiania, choroby przebiegające z upośledzeniem wchłaniania jelitowego).

Na podstawie dostępnych badań klinicznych o dość krótkim okresie obserwacji nie jest możliwe oszacowanie długoterminowych powikłań będących wynikiem stosowania analizowanych terapii oraz ich wpływu na kontrolę glikemii. Wydaje się więc, że modelowanie długoterminowe nie jest wskazane. Opublikowane analizy ekonomiczne przeprowadzane u chorych z cukrzycą w krótkim horyzoncie czasowym oraz ograniczone do modelowania jedynie zdarzeń niepożądanych (Ericsson 2013, Evans 2013) wskazują na poprawność przygotowanego modelu i przyjętych założeń.

Opracowany model szacuje w ustalonym horyzoncie czasowym częstość występowania zdarzeń niepożądanych (hipoglikemia i ciężka hipoglikemia) lub ich nasilenie (zmiana masy ciała). Następnie zdarzeń niepożądanych przypisywane są odpowiednie koszty i zmiany użyteczności. Parametry kosztowe obejmują koszty terapii (koszty substancji czynnych, koszty igieł i koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi, tj. pasków i lancetów), koszt zmiany masy ciała oraz koszty epizodów hipoglikemii, których całkowitą liczbę w analizowanym horyzoncie czasowym oszacowano jako iloczyn częstości występowania i średniej liczby zdarzeń u jednego chorego. W przypadku zmiany masy ciała koszty szacowano jedynie w przypadku wzrostu masy ciała. Spadek użyteczności uwzględniano w przypadku wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego, bez względu na liczbę zdarzeń.

Porównanie z insuliną bazową w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną i metforminą

W przypadku porównania wildagliptyny z insuliną bazową (w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) oraz porównania wildagliptyny z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną i metforminą uwzględniono jedynie parametry kosztowe, zarówno koszty terapii, jak również koszty zdarzeń nieporządnych. Koszty zdarzeń niepożądanych, ze względu na przyjęte założenie o zbliżonym profilu bezpieczeństwa (patrz rozdz. 2) stanowią koszty nieróżnicujące i zostały uwzględniono w celu zachowania spójności przeprowadzonych porównań.

Przygotowany na potrzeby niniejszej analizy model ekonomiczny w pliku Excel dołączonym do raportu umożliwia powtórzenie i weryfikację przeprowadzonych obliczeń.

7.2 Źródła danych - dostępne badania i porównania

Porównanie z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych leczonych metforminą

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w terapii dodanej do metforminy w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 (Ferrannini 2009/Matthews 2010, Filozof 2010, Derosa 2014, Dei Cas 2017). W zakresie zmiany ciała i częstości występowania hipoglikemii uwzględniono wyniki badania Matthews 2010 ze względu na najdłuższy horyzont czasowy badania (104 tygodni). W zakresie występowania ciężkiej hipoglikemii przyjęto wyniki badania Ferrannini 2009 (horyzont czasowy: 52 tygodnie). Liczbę epizodów hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii przyjęto odpowiednio na podstawie wyników badania Matthews 2010 i Ferrannini 2009.

Porównanie z insuliną bazową w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika

W przypadku porównania wildagliptyny z insuliną bazową (w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) parametry kliniczne dotyczące zmiany masy ciała oraz występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii uwzględniono na podstawie badań porównujących wildagliptynę z placebo (badanie Lukashevich 2014, horyzont czasowy: 24 tygodnie).

Porównanie z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną i metforminą

Parametry kliniczne dla porównania wildagliptyny z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną i metforminą przyjęto na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego, tj. badania Kothny 2013 (horyzont czasowy: 24 tygodnie).

Badania uwzględniono w niniejszej analizie ekonomicznej zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 3. Zestawienie badań klinicznych wykorzystanym w analizie ekonomicznej.

Interwencja	Komparator	Badania	Horyzont czasowy (tyg.)
WIL+MET	SUL+MET	Ferrannini 2009/ Matthews 2010	52/104
		Filozof 2010	52
		Dei Cas 2017	52
		Derosa 2014	24
WIL+MET+SUL	PLA+SUL+MET	Lukashevich 2014	24
WIL+INS+/-MET	Intensyfikacja INS+/-MET	Kothny 2013	24

7.3 Zdarzenia niepożądane

W niniejszym modelu przyjęto różny sposób parametryzacji poszczególnych zdarzeń niepożądanych, tj. hipoglikemii, ciężkiej hipoglikemii oraz średniej zmiany masy ciała wśród chorych na cukrzycę typu 2, w zależności od przeprowadzonego porównania i uzyskanych wyników.

Porównanie z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych leczonych metforminą

W przypadku porównania wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych leczonych metforminą dane dotyczące analizowanych punktów końcowych przyjęto w oparciu o odpowiednie badanie kliniczne (patrz Tab. 4). Średnią liczbę zdarzeń hipoglikemii w przeliczeniu na jednego chorego oszacowano jako iloczyn liczby zdarzeń i liczby chorych, u których wystąpiły zdarzenia.

Porównanie z insuliną bazową w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika

W przypadku porównania wildagliptyny z insuliną bazową (w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) ze względu na przyjęte założenie o zbliżonej skuteczności analizowanych terapii dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu komparatora, tj. insulina bazowa, przyjęto jak w ramieniu interwencji, tj. wildagliptyny.

Porównanie z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną i metforminą

Biorąc pod uwagę konserwatywne założenie o braku różnic pomiędzy analizowanymi terapiami, tj. wildagliptyną i intensyfikacją leczenia insuliną, w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną i metforminą, dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu komparatora przyjęto jak w ramieniu interwencji.

Parametry kliniczne dotyczące zdarzeń niepożądanych przyjęte w modelu wraz z opisanymi powyżej obliczeniami przedstawiono w pliku Excel dołączonym do raportu. Dane uwzględnione w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 4. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem uwzględniono w modelu.

Terapia	Horyzont czasowy, tyg.	% chorych z hipoglikemią	średnia l. epizodów/pacjent z hipoglikemią	% chorych z ciężką hipoglikemią	średnia l. epizodów/pacjent z ciężką hipoglikemią	Zmiana masy ciała, kg
II linia (+MET)						
WIL+MET	104	2,3%	1,7	0,0%	0,0	-0,3
SUL+MET	104	18,2%	3,0	0,7%	1,0	1,2
III linia leczenia (+MET+SUL)						
WIL+MET+SUL	24	5,1%	1,0*	0,6%	1,0*	0,5
INS+MET+SUL	24	5,1%	1,0*	0,6%	1,0*	0,5
Insulinoterapia (+MET/INS+MET)						
WIL+INS+MET	24	14,0%	4,0	0,5%	1,0*	0,6
Intensyfikacja INS+MET	24	14,0%	4,0	0,5%	1,0*	0,6

*założenie, ze względu na brak odpowiednich danych w badaniach klinicznych.

7.4 Użyteczności stanów zdrowia

Podstawową użyteczność chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce przyjęto na podstawie opracowania Beaudet 2014. W modelu pacjent niezależnie od przyjmowanej terapii ma taką samą użyteczność wyjściową (podstawową), który nie wpływa na różnice w efekcie zdrowotnym między analizowanymi terapiami. Podstawową wartość użyteczności skorygowano o spadek użyteczności związany ze zdarzeniami niepożądanymi uwzględnionymi w modelu, tj. hipoglikemia, ciężka hipoglikemia i wzrost masy ciała. Ze względu na brak odpowiednich danych dotyczących wystąpienia pierwszego zdarzenia analizowanego, przyjęto, że utrata użyteczności następuje w całym horyzoncie czasowym.

Wartości użyteczności przyjęto na podstawie przeglądu Beaudet 2014. Przyjęte wartości użyteczności są zgodne z wartości użytecznościami przyjętymi w opracowaniu ERG 2012 i analizie ekonomicznej dla insuliny detemir (CEA Levemir 2014), które zostały wykorzystane w obliczeniach przez analityków Agencji zgodnie z analizą weryfikacyjną dla linagliptyny z 2014 r. (AWA Trajenta 2014). W przypadku masy ciała przyjęto wartość użyteczności oszacowano na podstawie spadku użyteczności związanego ze wzrostem jednostkowym BMI przy założeniu, że wzrost BMI o jednostkę jest równoznaczny ze wzrostem o ok. 2,8 kg (tj. kwadrat średniego wzrostu w populacji chorych włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie).

W analizie wrażliwości przyjęto alternatywne wartości, wykorzystując wyniki z badania Lane 2014 (zmiana masy ciała) i badania Drummond 2018 (epizody hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii).

Wartości użyteczności wykorzystane w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 5. Podstawowa użyteczność chorych z cukrzycą typu 2 oraz wartości spadku użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.

Parametr	BC	Źródło	SA	Źródło
Użyteczność podstawowa chorych z cukrzycą typu 2	0,785	Beaudet 2014	-	-
występowanie hipoglikemii	-0,0140	Beaudet 2014, ERG/NICE 2012, zgodnie z AWA Trajenta 2014	-0,005	Drummond 2018
występowanie ciężkiej hipoglikemii	-0,0470		-0,062	
wzrost masy ciała (o 1 kg)	-0,0022	Beaudet 2014*	-0,017	Lane 2014
spadek masy ciała (o 1kg)	0,0000	założenie	0,0060	

BC - analiza podstawowa; *oszacowane na podstawie Beaudet 2014 (BMI), zgodnie z AWA Trajenta 2014.

Iloraz kosztów i efektów

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym

wskazaniu), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, należy przedstawić (Rozporządzenie MZ 2021):

- oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;
- oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.

W ramach niniejszej analizy w każdej z analizowanych subpopulacji chorych wildagliptynę porównywano tylko z jednym komparatorem, stąd wartość współczynnika, o którym mowa w pkt 2, nie ma wpływu na analizę. Powyższe oszacowania przedstawiono jedynie ze względów formalnych.

W wyniku przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia nie zidentyfikowano publikacji, w których przedstawiono wyniki dotyczące zmiany użyteczności w wyniku stosowania analizowanych komparatorów u chorych z cukrzycą typu 2. W związku z tym w analizie uwzględniono użyteczność podstawową chorych z cukrzycą typu 2, tj. 0,785, na podstawie publikacji Beaudet 2014 (patrz Tab. 5).

7.5 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty terapii i koszty zdarzeń niepożądanych. W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich).

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel dołączonym do raportu.

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - wildagliptyny w połączeniu z metforminą (Vimetso®) - dane Wnioskodawcy,
 - leków refundowanych - koszty leków dostępnych w ramach refundacji aptecznej przyjęto na podstawie danych z Obwieszczenia MZ i danych sprzedażowych (Komunikat o refundacji aptecznej za okres styczeń-maj 2022; Komunikat DGL),
- koszty wyrobów medycznych:
 - pasków do oznaczania glukozy we krwi i igieł: dane z Obwieszczenia MZ i dane sprzedażowe (Komunikat o refundacji aptecznej za okres styczeń-maj 2022; Komunikat DGL),
 - nakłuwaczy: <http://diabetyk24.pl/>,
- koszty procedur medycznych:
 - leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 41/2022/DSOZ z dnia 31 marca 2022 r.

Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

7.5.1 Koszty terapii

W ramach kosztów terapii uwzględniono koszty zakupu substancji czynnych (wildagliptyna, insulina oraz doustne leki przeciwcukrzycowe, tj. pochodna sulfonylomocznika i metformina), koszty igieł oraz koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi, tj. pasków i lancetów.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu Vimetso® (Vimetso ChPL) podawana dawka powinna zapewniać dostarczenie 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz przyjmowanej już dawki metforminy lub dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio. Biorąc pod uwagę, różne dawkowanie metforminy we wnioskowanym prezentacjach preparatu Vimetso, przyjęto, że w ramieniu komparatora (bez względu na analizowane porównanie) pacjenci stosują metforminę w dawce odpowiadającej preparatowi Vimetso. Udział w rynku poszczególnych opakowań oszacowano na podstawie udziałów opakowań metforminy zawierających odpowiednio 850 mg (36%) i 1 000 mg (67%) na podstawie danych sprzedażowych (Komunikat DGL).

Porównanie z pochodną sulfonylomocznika w populacji chorych leczonych metforminą

W przypadku porównania z pochodną sulfonylomocznika w populacji chorych leczonych metforminą, średnią dawką dobową glimepirydu przyjęto na poziomie 3,3 mg na podstawie badania Matthews 2010. Dawkę dobową glimepirydu oszacowano jako sumę dawki początkowej i połowę średniego wzrostu dawki w całym badaniu. Średnią dawką dobową dla pozostałych pochodnych sulfonylomocznika przyjęto proporcjonalnie wyższą w porównaniu do dawki dobowej zdefiniowanej przez WHO (tj. 2 mg dla glimepirydu). W analizie wrażliwości średnią dobową dawkę wszystkich pochodnych sulfonylomocznika przyjęto na podstawie WHO: 2 mg dla glimepirydu, 60 mg dla gliklazydu i 10 mg dla glipizydu.

W analizie przyjęto, że wszyscy chorzy stosują metforminę podczas stosowania pochodnej sulfonylomocznika. Dawkowanie metforminy przyjęto na 1,5 g/d lub 2g/d (w zależności od dawki w preparacie Vimetso).

Monitorowanie stężenia glukozy we krwi w przypadku doustnych leków przeciwcukrzycowych jest takie same bez względu na przyjmowane substancje czynne. W związku z tym koszty pasków i lancetów wykorzystywanych w oznaczaniu stężenia glukozy we krwi nie stanowią kosztów różnicujących analizowane terapie. Dla spójności z pozostałymi porównaniami uwzględniono koszty monitorowania w zestawieniu kosztów.

Porównanie z insuliną bazową w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika

W przypadku porównaniu z insuliną bazową w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika, średnią dawką dobową insuliny bazowej przyjęto na poziomie 24 IU na podstawie badania LEAD-5 (Russel-Jones 2009). W analizie koszt insuliny bazowej przyjęto jako średnią ważoną udziałem w rynku preparatów insuliny NPH i długodziałających analogów insuliny. W analizie wrażliwości koszt insuliny przyjęto jako średnią ważoną udziałem w rynku wszystkich preparatów insuliny.

W analizie przyjęto, że wszyscy chorzy stosują metforminę i pochodną sulfonilomocznika podczas stosowania wildagliptyny lub insuliny bazowej. Dawkowanie leków przyjęto na 1,5 g/d lub 2g/d (w zależności od dawki w preparacie Vimetso) dla MET i 4,0 mg/d dla glimepirydu (założenie na podstawie danych z badania Lukashevich 2014; dla pozostałych pochodnych sulfonilomocznika proporcjonalnie w porównaniu do dawki dobowej zdefiniowanej przez WHO).

Zużycie pasków i lancetów przyjęto w oparciu o Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD). Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2022 r. (PTD 2022) chorym stosującym doustne leki przeciwcukrzycowe zalecany jest raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i po głównych posiłkach) i codziennie 1 badanie o różnych porach dnia - średnio 1,4 paska i 1,4 nakłuwacza dziennie (43,5 pasków i nakłuwaczy miesięcznie). W przypadku stosowania stałych dawek insuliny wytyczne PTD zalecają: 1-2 pomiary glikemii codziennie, raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i po głównych posiłkach) oraz raz w miesiącu dobowy profil glikemii (rano na czczo, przed każdym głównym posiłkiem i 60-120 minut po nim oraz przed snem), co daje średnio 2 paski i 2 nakłuwacze dziennie (60,5 pasków i nakłuwaczy miesięcznie).

Porównanie z insuliną bazową w populacji chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika

Średnią dawkę dobową insuliny w ramieniu interwencji, tj. podczas stosowania wildagliptyny, oraz w ramieniu komparatora, tj. w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną, przyjęto na podstawie badania Kothny 2013 po 24 tygodniach odpowiednio na poziomie 38,9 IU i 41,9 IU. W analizie koszt insuliny przyjęto jako średnią ważoną udziałem w rynku wszystkich preparatów insulin.

W analizie przyjęto, że wszyscy chorzy stosują metforminę podczas intensyfikacji leczenia insuliną. Dawkowanie metforminy przyjęto na 1,5 g/d lub 2g/d (w zależności od dawki w preparacie Vimetso).

Ze względu na niewielką różnicę w średniej dobowej dawce insuliny w ramieniu interwencji i w ramieniu komparatora, przyjęto takie same monitorowanie stężenia glukozy w obu ramionach, tj. 5 pomiarów stężenia glukozy w ciągu dnia. W związku z tym koszty pasków i lancetów wykorzystywanych w oznaczaniu stężenia glukozy we krwi nie stanowią kosztów różnicujących analizowane terapie. Dla spójności z pozostałymi porównaniami uwzględniono koszty monitorowania w zestawieniu kosztów.

Koszt wildagliptyny w połączeniu z metforminą oszacowano w oparciu o dane Wnioskodawcy (patrz rozdz. 2). Koszty leków refundowanych w cukrzycy - insuliny bazowej (NPH i długodziałających analogów insuliny) i pozostałych preparatów insuliny oraz metforminy i pochodnych sulfonilomocznika, a także koszty pasków do oznaczania glukozy we krwi i igieł przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) jako średnią ważoną udziałem preparatów oszacowaną w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań od stycznia do maja 2022 r. (najnowsze dane sprzedażowe NFZ; Komunikat DGL). Koszt lancetów stosowanych w oznaczaniu stężenia glukozy we krwi przyjęto na podstawie danych z apteki internetowej <http://diabetyk24.pl/>, jako średnią kosztów wszystkich dostępnych prezentacji.

W analizie podstawowej koszt pochodnej sulfonilomocznika przyjęto jako średnią ważoną udziałem w rynku wszystkich preparatów zawierających pochodne sulfonilomocznika, tj. glimepiryd, gliklazyd i glipizyd. W analizie wrażliwości koszt pochodnej sulfonilomocznika przyjęto na podstawie kosztu jako średnią ważoną udziałem w rynku zawierających glimepiryd.

Koszty leków przeciwcukrzycowych, igieł oraz pasków i nakłuwaczy do oznaczania stężenia glukozy we krwi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 6. Koszty leków przeciwcukrzycowych, igieł oraz pasków i nakłuwaczy do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystane w niniejszej analizie.

Substancja czynna	DDD	Koszt, PLN/DDD	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
II linia leczenia (+MET)			
WIL+MET	2x50 mg+850 mg	■	■
WIL+MET	2x50 mg+1500 mg	■	■
MET	1,5 g	0,28	0,47
MET	2 g	0,37	0,63
SUL* (BC)	3,3 mg/99,0 mg/16,5 mg	0,27	0,96
SUL* (SA 1)	3,3 mg/99,0 mg/16,5 mg	0,26	0,50
SUL* (SA 2)	2 mg/ 60 mg/ 10 mg	0,16	0,58
paski - WIL+MET/SUL+MET	1,4	0,75	1,08
nakłuwacze - WIL+MET/SUL+MET	1,4	0,00	0,46
III linia leczenia (+MET+SUL)			
WIL+MET	2x50 mg+850 mg	■	■
WIL+MET	2x50 mg+1500 mg	■	■
MET	1,5 g	0,28	0,47
MET	2 g	0,37	0,63
SUL*	4,0 mg/120,0 mg/20,0 mg	0,33	1,16
INS (BC)	24 IU	1,73	2,56
INS (SA)	24 IU	1,52	1,94
paski - WIL+MET+SUL	1,4	0,75	1,08
paski - INS+MET+SUL	2,0	1,05	1,50
nakłuwacze - WIL+MET+SUL	1,4	0,00	0,46
nakłuwacze - INS+MET+SUL	2,0	0,00	0,64

Substancja czynna	DDD	Koszt, PLN/DDD	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
igły - INS	1,0	0,13	0,19
Insulinoterapia (+MET/+INS+MET)			
WIL+MET	2x50 mg+850 mg	■	■
WIL+MET	2x50 mg+1500 mg	■	■
MET	1,5 g	0,28	0,47
MET	2 g	0,37	0,63
INS - WIL+MET	82,4	2,46	3,14
INS - MET	85,4	2,65	3,38
paski	5,0	3,45	3,78
naktuwacze	5,0	0,00	1,62
igły - INS	3,0	0,14	0,58

DDD - dawka dobową; *glimepiryd/gliklazyd/glipizyd.

Miesięczne koszty leków przeciwcukrzycowych, igieł oraz pasków i naktuwaczy do oznaczania stężenia glukozy we krwi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 7. Koszty (PLN/DDD) leków przeciwcukrzycowych, igieł oraz pasków i naktuwaczy do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystane w niniejszej analizie.

Substancja czynna	Koszt, PLN (30 DDD)	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
II linia leczenia (+MET)		
WIL+MET (50+850)	■	■
WIL+MET (50+1000)	■	■
MET (1500)	8,31	14,09
MET (2000)	11,08	18,79
SUL* (BC)	8,13	28,82
SUL* (SA 1)	7,88	15,15
SUL* (SA 2)	4,93	17,47
paski - WIL+MET/SUL+MET	22,62	32,41
naktuwacze - WIL+MET/SUL+MET	0,00	13,87
III linia leczenia (+MET+SUL)		
WIL+MET (50+850)	■	■
WIL+MET (50+1000)	■	■
MET (1500)	8,31	14,09
MET (2000)	11,08	18,79
SUL*	9,86	34,93
INS (BC)	51,85	76,76
INS (SA)	45,58	58,16
paski - WIL+MET+SUL	22,62	32,41

Zdarzenie niepożądane	Koszt, PLN/zdarzenie		Źródło
	NFZ	NFZ + pacjent	
epizod ciężkiej hipoglikemii	2 599,00	2 599,00	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 41/2022/DSOZ

7.6 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ).

W związku z powyższym oraz zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) w przypadku porównania wildagliptyny z pochodną sulfonylomocznika w terapii dodanej do metforminy przyjęto stopę dyskontową 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W analizie wrażliwości testowano wpływ opcjonalnego zestawu stóp dyskontowych, tj. 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

W przypadku pozostałych porównań, ze względu na krótki horyzont czasowy, nie dyskontowano wyników.

7.7 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych.

Tab. 9. Podsumowanie parametrów.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Horyzont czasowy analizy	WIL vs SUL (+MET): 104 tyg.	na podstawie okresu obserwacji w badaniach klinicznych	6
	WIL vs INS (+MET+SUL): 52 tyg. WIL+INS vs intensyfikacja INS (+MET): 52 tyg.	założenie	
Użyteczność podstawowa chorych z cukrzycą typu 2	0,785	Beaudet 2014	7.4
Spadek użyteczności - występowanie hipoglikemii	-0,0140	Beaudet 2014, ERG/NICE 2012, zgodnie z AWA Trajenta 2014	7.4
Spadek użyteczności - występowanie ciężkiej hipoglikemii	-0,0470	Beaudet 2014	7.4

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Spadek użyteczności - wzrost masy ciała (o 1 kg)	-0,0022	oszacowane na podstawie Beaudet 2014 (BMI), zgodnie z AWA Trajenta 2014	7.4
Spadek użyteczności - spadek masy ciała (o 1kg)	0,0000	założenie	7.4
Stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	7.6

7.8 Walidacja modelu

7.8.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 15.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla wildagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika (w terapii dodanej do metforminy), insuliną bazową (w terapii dodanej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) lub wildagliptyny w połączeniu z insuliną w porównaniu z intensyfikacją leczenia insuliną (w terapii dodanej do metforminy) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych chorych,
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla wildagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika (w terapii dodanej do metforminy), insuliną bazową (w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) lub wildagliptyny w połączeniu z insuliną w porównaniu z intensyfikacją leczenia insuliną (w terapii dodanej do metforminy) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych chorych,
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 5 września 2022 r. zidentyfikowano 4 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

Wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych i przeglądów systematycznych analiz kosztów-efektywności wskazują na większą korzyść kliniczną w postaci QALY podczas stosowania wildagliptyny w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika w terapii dodanej do metforminy, co jest zgodne z wynikami niniejszej analizy. Zidentyfikowane analizy kosztów-użyteczności wykazały, że wildagliptyna w połączeniu z metforminą jest terapią opłacalną (kosztowo efektywną).

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Tab. 10. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Baptista 2017	przegląd systematyczny analiz koszt-efektywności	<p>Celem przeglądu była ocena analiz ekonomicznych inhibitorów DPP-4 w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> <p>W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 20 publikacji, w tym jedno badanie porównujące wildagliptynę z pochodną sulfonilomocznika w terapii dodanej do metforminy, włączone w niniejszym przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych (Viriato 2014).</p>	<p>Wildagliptyna vs pochodna sulfonilomocznika <u>Koszty:</u> €14 409 vs €13 248 (różnica: €1 161) <u>Efekty kliniczne:</u> 5,7681 QALY vs 5,6401 QALY (różnica: 0,1279 QALY) <u>Współczynnik kosztów-efektywności (ICER):</u> 9 072 €/QALY</p> <p>Wyniki analizę ekonomicznych wskazują, że inhibitory DPP-4 w większości przypadków są wysoce opłacalne.</p>
Elmubark 2020	przegląd analiz kosztów-efektywności	<p>Celem przeglądu było porównanie bezpieczeństwa i obciążenia ekonomicznego inhibitorów DPP-4 z pochodnymi sulfonilomocznika u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie uzyskali kontroli glikemii podczas leczenia metforminą.</p> <p>W przeglądzie opisano wyniki porównania m. in. wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w terapii dodanej do metforminy na podstawie publikacji Kousoulakou 2017.</p>	<p>Stosowanie pochodnych sulfonilomocznika związane jest z istotnie większą częstością występowania hipoglikemii i wzrostu masy ciała w porównaniu do inhibitorów DPP-4.</p> <p>Wyniki analiz ekonomicznych wskazują na kosztową efektywność inhibitorów DPP-4 w porównaniu do pochodnych sulfonilomocznika w terapii dodanej do metforminy.</p>
Kousoulakou 2017	analiza kosztów-użyteczności	<p>Analizę kosztów-użyteczności dla porównania wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w terapii dodanej do metforminy w leczeniu cukrzycy typu 2 z perspektywy płatnika w Grecji przeprowadzono z wykorzystaniem zbudowanego modelu ekonomicznego w programie MS Excel. Porównano dwie strategie, w których w pierwszej linii pacjenci stosują metforminę, w drugiej odpowiednio wildagliptynę lub pochodną sulfonilomocznika, a w kolejnych liniach dodawana jest insulina bazowa, której dawka jest intensyfikowana.</p> <p>Model został zaprojektowany na podstawie równań ryzyka modelu UKPDS. Podczas każdego cyklu uwzględniono możliwość wystąpienia: choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego, zastoinowej niewydolności serca, niewydolności nerek, udaru, amputacji.</p>	<p>Dodanie wildagliptyny do metforminy zwiększa koszty zakupu leków w porównaniu do terapii glimepirydem w połączeniu z metforminą (€2 247 vs €2 853). Z uwzględnieniem kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych wildagliptyna jest terapią tańszą w porównaniu do glimepirydu (koszty łączne: €10 003 vs €10 077). Stosowanie wildagliptyny w porównaniu do glimepirydu przynosi korzyść kliniczną w postaci 0,11 QALY. Podsumowując, wildagliptyna jest terapią dominującą w porównaniu do glimepirydu w terapii dodanej do metforminy.</p>

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		<p>Dane kliniczne przyjęto w oparciu o bezpośrednie badanie kliniczne Ferrannini 2009 (uwzględnione w niniejszej analizie) oraz opublikowaną metaanalizę porównującą długodziałające analogi insuliny z insuliną NPH.</p> <p>W modelu uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty leczenia, które obejmowały koszty leków, koszty zdarzeń niepożądanych i koszty chorób współistniejących (aktualne na 2014 rok). Koszty leków oszacowano na podstawie danych z listy refundacyjnej, a dawkowanie przyjęto na podstawie ChPL. Pozostałe koszty oszacowano na podstawie odpowiednich danych dla kraju oraz danych literaturowych.</p> <p>Wartości użyteczności przyjęto na podstawie dostępnych danych literaturowych.</p> <p>Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy analizy, a koszty i wyniki zdrowotne dyskontowano (3,5% rocznie.)</p>	
Viriato 2014	analiza kosztów- użyteczności	<p>Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności miała na celu porównanie wildagliptyny z pochodną sulfonylomocznika w terapii dodanej do metforminy w leczeniu cukrzycy typu 2 z perspektywy płatnika w Portugalii.</p> <p>Model został zaprojektowany na podstawie równań ryzyka modelu UKPDS w celu przewidywania śmiertelności (całkowitej i specyficznej dla choroby) oraz powikłań mikro i makronaczyniowych w dożywotnim horyzoncie czasowym (40 lat). Szczegółowy opis modelu przedstawiony został w publikacji.</p> <p>Charakterystyka populacji pacjentów nieosiągających kontroli glikemii podczas stosowania metforminy została przyjęta na podstawie portugalskiego badania epidemiologicznego. Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodziły z bezpośredniego badania klinicznego Ferrannini 2009 (uwzględnione w niniejszej analizie).</p> <p>Ze względu na brak specyficznych wartości użyteczności dla Portugalii, początkową wartość użyteczności oszacowano na podstawie badania UKPDS, a wartości spadku użyteczności związane z powikłaniami przyjęto na podstawie badania UKPDS oraz danych literaturowych.</p>	<p>Wildagliptyna vs pochodna sulfonylomocznika</p> <p><u>Koszty powikłań:</u> €7 224 vs €7 400 (różnica: €-177)</p> <p><u>Koszty zdarzeń niepożądanych:</u> €422 vs €715 (różnica: €-293)</p> <p><u>Koszty leków:</u> €4 785 vs €2 837 (różnica: €1 948)</p> <p><u>Koszty monitorowania leczenia:</u> €1 978 vs €2 297 (różnica: €1 161)</p> <p><u>Efekty kliniczne:</u> 5,7681 QALY vs 5,6401 QALY (różnica: 0,1279 QALY)</p> <p><u>Współczynnik kosztów-efektywności (ICER):</u> 9 072€/QALY</p> <p>Z perspektywy systemu opieki zdrowotnej w Portugalii dodanie wildagliptyny do metforminy jest terapią opłacalną w porównaniu do pochodnej sulfonylomocznika.</p>

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		W modelu uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne (aktualne na 2013 rok).	

7.8.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 15.2.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. użyteczność podstawowa chorych z cukrzycą typu 2, spadek użyteczności związany z wystąpieniem hipoglikemii, ciężkiej hipoglikemii lub ze wzrostem/spadkiem masy ciała; lub zbliżone;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
 - w przypadkach braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 69 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Do 5 września 2022 r. włączono 39 opublikowanych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. opisujących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 - patrz rozdz. 15.2.

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 przedstawione w odnalezionych badaniach.

W niniejszej analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane z przeglądu Beaudet 2014, w którym przedstawiono wartości dla wszystkich uwzględnionych w modelu stanów zdrowia. Wartości te są w większości spójne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach wykonanego przeglądu systematycznego.

Tab. 11. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Badanie	Beaudet 2014*	Beaudet 2011	Capel 2020	Clarke 2006	Drummond 2018	Evans 2014	Grandy 2008	Harris 2014
Źródło/metoda pomiaru	wtórne	literatura	literatura	SF-6D	wtórne	wtórne (TTO)	EQ-5D	TTO
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,785	0,814	0,80	0,858	-	-	0,778	0,08631
Hipoglikemia ciężka	-0,047	-0,0121	-0,047	-	-0,062	-0,0565	-	-0,0726 / -0,0826**
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-0,014	-0,0052	-0,014	-	-0,005	-0,0041 / -0,0067*	-	-0,0028 / -0,0076**
BWl +1/-1	-0,006	-0,0038	-0,0472 / +0,0171	-0,002	-0,0061	-	-	-

*preferowane wartości użyteczności; **dzienna/nocna.

Tab. 12. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd.

Badanie	Huetson 2015	Jendle 2017	Kiadaliri 2014	Lane 2014	Lin 2019	Marrett 2011	Marret 2009	Matza 2007	Matza 2007b
Źródło/metoda pomiaru	literatura	TTO	wtórne	TTO	VAS/SG*	EQ-5D	EQ-5D	EQ-5D	EQ-5D/SG
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,785/0,850	0,56-0,74	0,817	-	-	0,86	-	0,75	0,76/0,77 (0,89**)
Hipoglikemia ciężka	-	-	-0,053	-	0,52/0,65	0,68	0,67	-	-
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-	-0,005	-	0,56/0,71	0,78	0,83	-0,44	-
BWl +1/-1	-0,0061	-	-0,006	-0,0472 / +0,0171	-	-	-	-0,27	-

*uwzględniono wyniki u osób, które nie oceniały żadnego stanu zdrowia jako gorszy od zgonu; **standard gamble adjusted.

Tab. 13. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd2.

Badanie	McGlone 2020	Mitchell 2013	Nauck 2019	Naumann 2014	Neuwahl 2021	Pawaskar 2018	Picot 2012	Pollock 2018	Pollock 2019
Źródło/metoda pomiaru	bd	EQ-5D	EQ-5	HUW	HUI-3	Literatura	Literatura	wtórne	Literatura

Badanie	McGlone 2020	Mitchell 2013	Nauck 2019	Naumann 2014	Neuwahl 2021	Pawaskar 2018	Picot 2012	Pollock 2018	Pollock 2019
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	0,71	0,79	0,738	0,74	0,785	-	0,81	0,785
Hipoglikemia ciężka	-	-	-	-	-	-0,0183 (dzienna: -0,055; nocna: -0,057)	-	-	-0,0743/-0,0205*
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-0,047	0,62	-	-	-0,001	-	-	-	-
BMI +1/-1	-	-	-	-	-	-	-0,0116	-0,0061	-0,0061

bd - brak danych; *wymagająca / niewymagająca opieki medycznej: -

Tab. 14. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd3.

Badanie	Pratipanawatr 2019	Ridderstråle 2016	Saunders 2014	Shafie 2018	Shao 2019	Sheu 2012
Źródło/metoda pomiaru	EQ-5D	TTO	Literatura	VAS/TTO	HUI-3*	TTO
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,79	0,85-0,91/0,71-0,80**	-	-	-	0,89
Hipoglikemia ciężka	0,58	-	-0,0575	dzienna: -0,2352/-0,1938, nocna: -0,2122/-0,2801	zdarzenie: 0,66/ wystąpienie w przeszłości: 0,66	0,87
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	0,62	-	-0,005	dzienna: -0,0226/-0,0283, nocna: -0,0221/-0,0234	zdarzenie: 0,64/ wystąpienie w przeszłości: 0,62	0,89 (hipoglikemia łagodna)/0,88 (hipoglikemia z objawami)
BMI +1/-1	-	-0,021/-0,012/-0,021^	-0,0061	-	-	-
Masa ciała +1/-1 kg	-	-0,0073/-0,0041/-0,0068	-	-	-	-

*The Health Utility Index Mark 3; **dobrze/źle kontrolowana cukrzyca; ^Wielka Brytania/Dania/Szwecja.

Tab. 15. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd4.

Badanie	Shingler 2015	Solli 2010	Tew 2021	Valentine 2022	Waugh 2010	Yfantopoulos 2020	Zhang 2020
Źródło/metoda pomiaru	Literatura/TTO	EQ-5D	Literatura	Literatura	Literatura	EQ-5D	EQ-5D

Badanie	Shingler 2015	Solli 2010	Tew 2021	Valentine 2022	Waugh 2010	Yfantopoulos 2020	Zhang 2020
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,80-0,84/0,92	0,85	0,785	-	-	0,709-0,717	0,87
Hipoglikemia ciężka	-0,77	-	-0,047	-	-	-0,050	-
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-	-0,014	-	-	-	-
BMI +1/-1	-	-	-0,006	-0,0047, -0,0060, -0,00027, -0,006, -0,0003, -0,002/+0,0171	-0,0061	-	-
Masa ciała, +1/±1 kg				-0,010, +0,008/0,0073, 0,0041, 0,0068			

7.9 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.9.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.9.2).

7.9.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: użyteczności stanów zdrowia, koszt pochodnej sulfonylomocznika, DDD pochodnych sulfonylomocznika, koszt insuliny bazowej.

Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych) uwzględnione w ramach analizy kosztów-użyteczności.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 16. Scenariusze analizy wrażliwości - porównanie WIL+MET vs SUL+MET.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
SA 1	koszt pochodnej sulfonilomocznika	średnia ważona z uwzględnieniem kosztu glimepirydu, gliklazynu, glipizydu	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL	koszt glimepirydu	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL	7.5.1
SA 2	DDD pochodnych sulfonilomocznika	glimepiryd: 3,3 mg, glipizyd: 16,5 mg, gliklazyn: 99,0mg	glimepiryd: publikacja Matthews 2010, pozostałe substancje proporcjonalnie do DDD zdefiniowanej przez WHO	glimepiryd: 2,0 mg, glipizyd: 10,0 mg, gliklazyn: 60,0 mg	WHO DDD	7.5.1
SA 3	zestaw użyteczności dla hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii	hipoglikemia: -0,0140, ciężka hipoglikemia: -0,0470	Beudet 2014, ERG/NICE 2012, zgodnie z AWA Trajenta 2014	hipoglikemia: -0,005, ciężka hipoglikemia: -0,0062	Drummond 2018	7.4
SA 4	zestaw użyteczności dla zmiany masy ciała	wzrost masy ciała (o 1 kg): -0,0022 spadek masy ciała (o 1 kg): 0,0000	Beudet 2014*, założenie	wzrost masy ciała (o 1 kg): -0,017 spadek masy ciała (o 1 kg): 0,0060	Lane 2014	7.4
SA 5	stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	7.6

Tab. 17. Scenariusze analizy wrażliwości - porównanie WIL+SUL vs INS+SUL i WIL+MET+SUL vs INS+MET+SUL.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
SA 1	koszt insuliny bazowej	średnia ważona z uwzględnieniem kosztów insuliny NPH i LAA	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL	średnia ważona z uwzględnieniem kosztów wszystkich refundowanych preparatów insulin	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL	7.5.1

7.9.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji).

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

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 100 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim analizowana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

W Tab. 18 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. Ze względu na brak danych dotyczących zmienności parametrów, założono błąd standardowy (ang. *standard error*, SE) na poziomie 10% wartości wyjściowej. Dobór rozkładów do poszczególnych parametrów przyjęto za autorami publikacji Briggs 2006, tj., żeby rozkład gamma stosować do kosztów, rozkład beta do użyteczności i parametrów, których wartość mieści się w przedziale od 0 do 1 (Briggs 2006).

Tab. 18. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów.

Rozkład	Parametr
Beta	Parametry z zakresu bezpieczeństwa leczenia - odsetki chorych z hipoglikemią/ciężką hipoglikemią, wartości użyteczności.
Gamma	Koszt technologii opcjonalnej, koszt terapii dodanej, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych
Log-normalny	Parametry z zakresu bezpieczeństwa leczenia - zmiana masy ciała

7.10 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia MZ z dnia 8 stycznia 2021 r. roku (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, w niniejszej analizie w przypadku analizy kosztów-użyteczności, oszacowano cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **166 758 PLN/QALY** (Komunikat Prezesa AOTMiT).

Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2021) wyniki analizy progowej w przypadku analizy minimalizacji kosztów (dla analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) należy przedstawić:

- w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero;
- w postaci urzędowej ceny zbytu (UCZ) technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, czyli UCZ WIL, przy której koszt stosowania IBR nie jest wyższy niż koszt poszczególnych komparatorów w każdej z analizowanym subpopulacji chorych.

Należy jednak zaznaczyć, że ze względu na wnioskowane finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej, w której podstawę stanowi inna substancja czynna, przyjęto niezmiennosc limitu refundacyjnego w czasie. Stąd nie obliczano cen progowych, jeśli osiągnięcie progu opłacalności wymagałoby zwiększenia ceny wildagliptyny w połączeniu z metforminą powyżej wielkości limitu.

8 WIL vs SUL (w połączeniu z metforminą)

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika u chorych z cukrzycą typu 2 i niewystarczająco kontrolowaną glikemią podczas stosowania metforminy.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.9) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.10).

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

8.1 Perspektywa NFZ

8.1.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczenie wildagliptyną w połączeniu z metforminą przynosi korzyść kliniczną w postaci [REDACTED] w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w terapii dodanej do metforminy. Jednocześnie stosowanie wildagliptyny w połączeniu z metforminą generuje w 2-letnim horyzoncie czasowym większe wydatki w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z metforminą (wyższe o [REDACTED]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu pochodnej sulfonilomocznika w terapii dodanej do metforminy przez wildagliptynę w połączeniu z metforminą wynosi [REDACTED].

Tab. 19. Wyniki kliniczne: WIL+MET vs SUL+MET. Analiza podstawowa.

Parametr	WIL+MET	SUL+MET	WIL+MET vs SUL+MET
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 20. Wyniki kosztowe: WIL+MET vs SUL+MET Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

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

Parametr	WIL+MET	SUL+MET	WIL+MET vs SUL+MET
Koszty łącznie, PLN (zdyskontowane)	██████	██████	██████

Tab. 21. Wyniki kosztów-użyteczności: WIL+MET vs SUL+MET. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

Parametr	ICUR, PLN/QALY
WIL+MET vs SUL+MET	██████

8.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.9.1.

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

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

Tab. 22. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: WIL+MET vs SUL+MET.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
BC	██████	██████	██████	██████
SA 1	██████	██████	██████	██████
SA 2	██████	██████	██████	██████
SA 3	██████	██████	██████	██████
SA 4	██████	██████	██████	██████
SA 5	██████	██████	██████	██████

8.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) w przedstawiono na Ryc. 1.

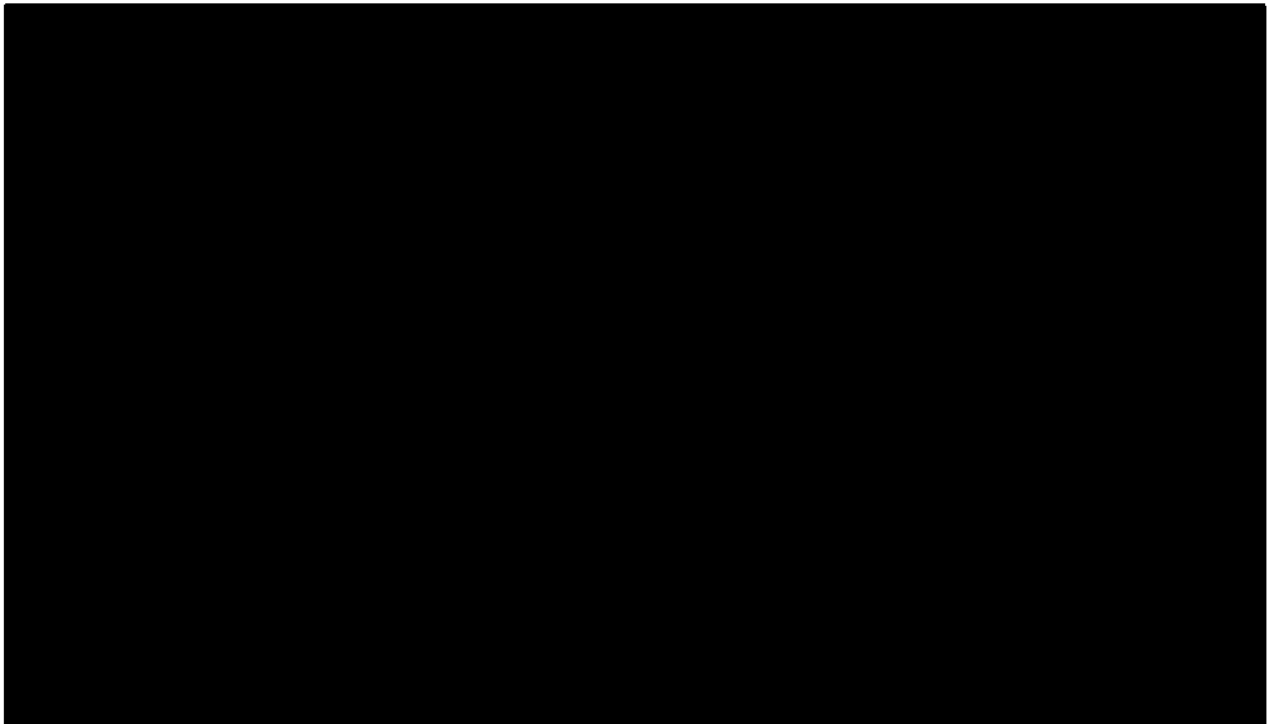
Na wykresie typu scatter plot przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Zdecydowana większość wyników mieści się w prawym górnym kwadracie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia wildagliptyną w połączeniu z metforminą w porównaniu ze stosowaniem pochodnej sulfonilomocznika w terapii dodanej do metforminy.

Ryc. 1. Wykres scatter plot: WIL+MET vs SUL+MET.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wildagliptyny w połączeniu z metforminą dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi ■■■ dla progu 166 758 PLN/QALY.

Ryc. 2. Krzywa akceptowalności: SITA+MET vs SUL+MET. Analiza z perspektywy NFZ.



8.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie wildagliptyny w połączeniu z metforminą, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 166 758 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

W wariancie podstawowym analizy dla porównania wildagliptyny z pochodną sulfonylomocznika (w terapii dodanej do metforminy), aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto [REDACTED]

Tab. 23. Wyniki analizy progowej: WIL+MET vs SUL+MET.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.*	Zmiana, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.2 Perspektywa wspólna

8.2.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczenie wildagliptyną w połączeniu z metforminą przynosi korzyść kliniczną w postaci [REDACTED] w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika w terapii dodanej do metforminy. Jednocześnie stosowanie wildagliptyny w połączeniu z metforminą generuje w 2-letnim horyzoncie czasowym większe wydatki w porównaniu do pochodnej sulfonylomocznika w połączeniu z metforminą (wyższe o [REDACTED]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu pochodnej sulfonylomocznika w terapii dodanej do metforminy przez wildagliptynę w połączeniu z metforminą wynosi [REDACTED].

Tab. 24. Wyniki kliniczne: WIL+MET vs SUL+MET. Analiza podstawowa.

Parametr	WIL+MET	SUL+MET	WIL+MET vs SUL+MET
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 25. Wyniki kosztowe: WIL+MET vs SUL+MET Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej.

Parametr	WIL+MET	SUL+MET	WIL+MET vs SUL+MET
Koszt zakupu substancji czynnych, PLN	██████	██████	██████
w tym koszt interwencji, PLN	██████	██████	██████
w tym koszt MET, PLN	██████	██████	██████
w tym koszt SUL, PLN	██████	██████	██████
Koszt podania i monitorowania leczenia, PLN	██████	██████	██████
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN	██████	██████	██████
Koszt związany ze wzrostem masy ciała (kg), PLN	██████	██████	██████
Koszt hipoglikemii, PLN	██████	██████	██████
Koszt ciężkiej hipoglikemii, PLN	██████	██████	██████
Koszty łącznie, PLN	██████	██████	██████
Koszty łącznie, PLN (zdyskontowane)	██████	██████	██████

Tab. 26. Wyniki kosztów-użyteczności: WIL+MET vs SUL+MET. Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej.

Parametr	ICUR, PLN/QALY
WIL+MET vs SUL+MET	██████

8.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.9.1.

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

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

Tab. 27. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: WIL+MET vs SUL+MET.

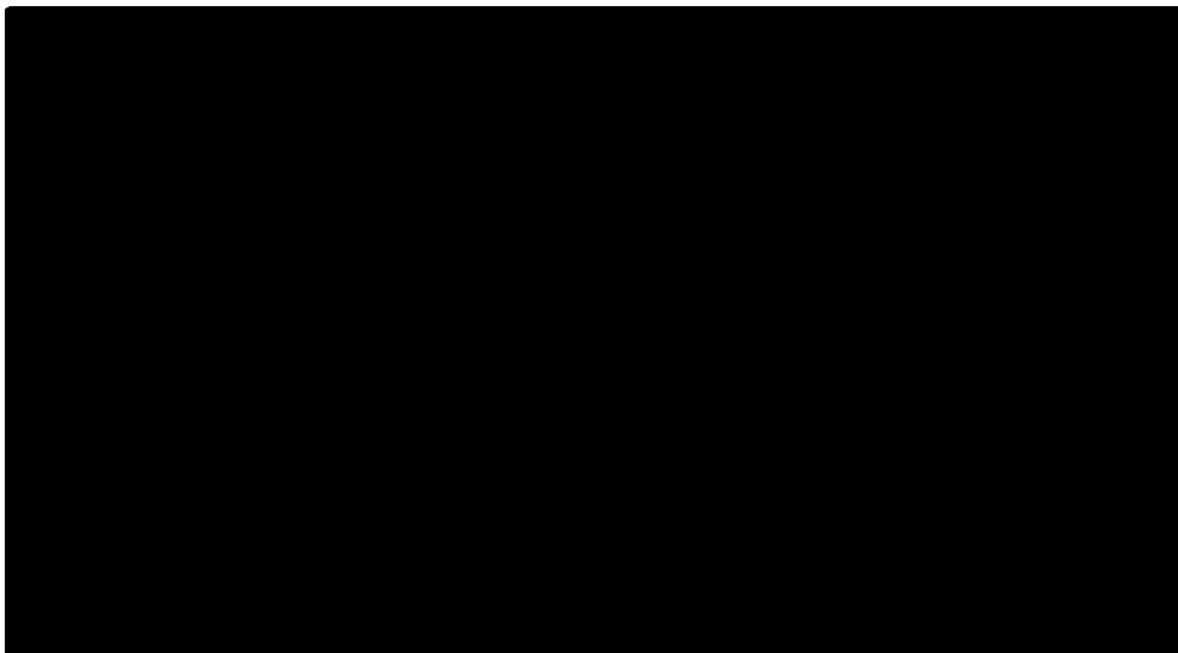
Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
BC	██████	██████	██████	██████
SA 1	██████	██████	██████	██████
SA 2	██████	██████	██████	██████
SA 3	██████	██████	██████	██████
SA 4	██████	██████	██████	██████
SA 5	██████	██████	██████	██████

8.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

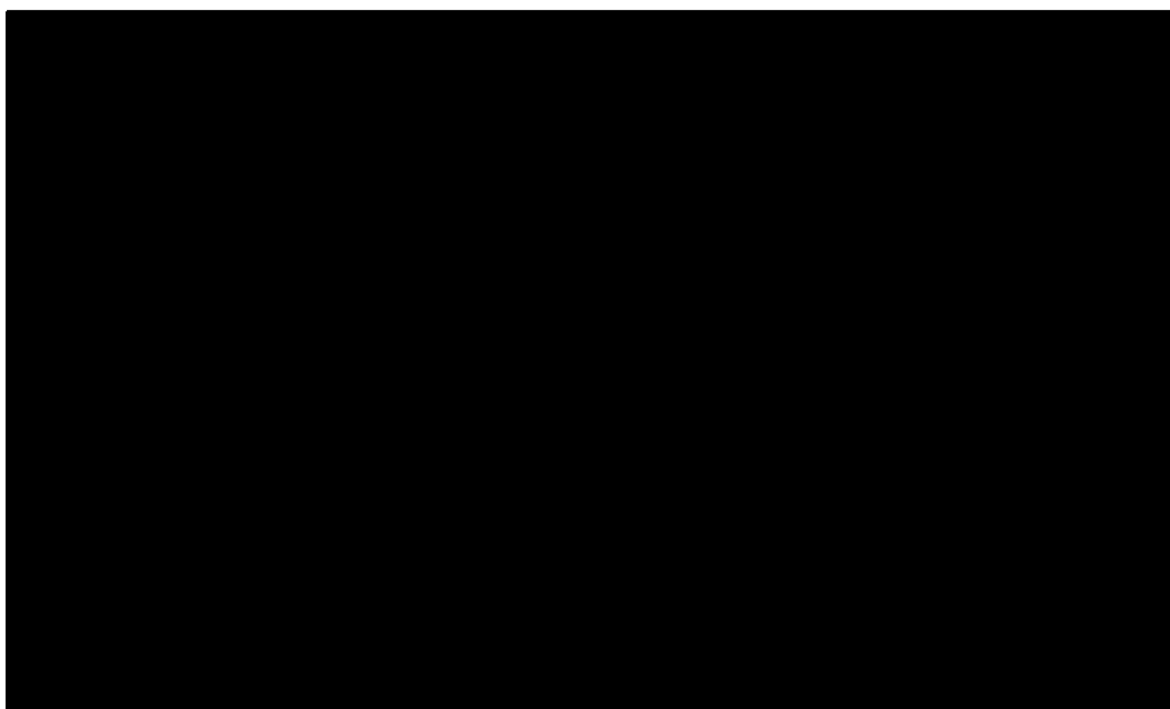
Na wykresie typu scatter plot przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Zdecydowana większość wyników mieści się w prawym górnym kwadracie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia wildagliptyną w porównaniu ze stosowaniem pochodnej sulfonylomocznika.

Ryc. 3. Wykres scatter plot: WIL+MET vs SUL+MET.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wildagliptyny w połączeniu z metforminą dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi ■■■■ dla progu 166 758 PLN/QALY.

Ryc. 4. Krzywa akceptowalności: SITA+MET vs SUL+MET. Analiza z perspektywy wspólnej.



8.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie wildagliptyny w połączeniu z metforminą, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 166 758 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

W wariantcie podstawowym analizy dla porównania wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika (w terapii dodanej do metforminy), aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto [redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Tab. 28. Wyniki analizy progowej: WIL+MET vs SUL+MET.

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

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.*	Zmiana, %
SA 4	■	■	■
SA 5	■	■	■

9 WIL vs INS (w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika)

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

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.9) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.10).

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

9.1 Perspektywa NFZ

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

Tab. 29. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa NFZ.

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

W analizie wrażliwości, w przypadku przyjęcia kosztu insuliny w oparciu o wszystkie preparaty (średnia ważona udziałem poszczególnych preparatów) koszt terapii WIL+MET+SUL jest ██████████ niż koszt terapii INS+MET+SUL.

Tab. 30. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa NFZ.

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

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

Tab. 31. Wyniki analizy progowej: WIL+MET+SUL vs INS+MET+SUL.

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

9.2 Perspektywa wspólna

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

Tab. 32. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa wspólna.

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

W analizie wrażliwości, w przypadku przyjęcia kosztu insuliny w oparciu o wszystkie preparaty (średnia ważona udziałem poszczególnych preparatów) koszt terapii WIL+MET+SUL jest ██████████ niż koszt terapii INS+MET+SUL.

Tab. 33. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa wspólna.

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

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

Tab. 34. Wyniki analizy progowej: WIL+MET+SUL vs INS+MET+SUL.

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

9.3 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych

Wyniki analizy kosztów i wyników zdrowotnych (analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 35. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa NFZ.

Wariant analizy	WIL+MET+SUL	INS+MET+SUL
Analiza podstawowa		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		██████
Współczynnik wyników do kosztów		██████
Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	██████	
SA 1		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		██████
Współczynnik wyników do kosztów		██████
Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	██████	

Tab. 36. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa wspólna.

Wariant analizy	WIL+MET+SUL	INS+MET+SUL
Analiza podstawowa		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność		██████
Współczynnik wyników do kosztów		██████
Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	██████	
SA 1		
Koszty łączne, PLN	██████	██████

Wariant analizy	WIL+MET+SUL	INS+MET+SUL
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	■	

10 WIL vs intensyfikacja INS

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

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.9) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.10).

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

10.1 Perspektywa NFZ

Z perspektywy NFZ roczny koszt terapii wildagliptyną w połączeniu z insuliną i metforminą w analizowanej populacji chorych oszacowano na [REDACTED]. W porównaniu do intensyfikacji leczenia insuliną w połączeniu z metforminą oszacowany koszt jest [REDACTED].

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

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

W przypadku analizy z perspektywy NFZ, aby różnica pomiędzy kosztem terapii WIL+INS+/-MET, a kosztem intensyfikacji leczenia insuliną z lub bez metforminy była równa zero, należałoby cenę zbytu netto [REDACTED].

Tab. 38. Wyniki analizy progowej: WIL+INS+/-MET vs intensyfikacja INS +/-MET.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %
BC	■	■	■

10.2 Perspektywa wspólna

Z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego) roczny koszt terapii wildagliptyną w połączeniu z insuliną i metforminą w analizowanej populacji chorych oszacowano na ■. W porównaniu do intensyfikacji leczenia insuliną w połączeniu z metforminą oszacowany koszt jest wyższy o ■.

Tab. 39. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa wspólna.

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

W przypadku analizy z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego), aby różnica pomiędzy kosztem terapii WIL+INS+/-MET, a kosztem intensyfikacji leczenia insuliną z lub bez metforminy była równa zero, należałoby cenę zbytu netto ■.

Tab. 40. Wyniki analizy progowej: WIL+INS+/-MET vs intensyfikacja INS +/-MET.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %
BC	■	■	■

10.3 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych

Wyniki analizy kosztów i wyników zdrowotnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 41. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa NFZ.

Wariant analizy	WIL+INS+MET	Intensyfikacja INS +MET
Analiza podstawowa		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	■	

Tab. 42. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych.

Wariant analizy	WIL+INS+/-MET	Intensyfikacja INS +/-MET
Analiza podstawowa		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność		■
Współczynnik wyników do kosztów		■
Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	■	

11 Ograniczenia

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym stanowiącym rozszerzenie już istniejącego wskazania refundacyjnego w niniejszej analizie populację docelową stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2:

1. u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo podawania jednego leku przeciwcukrzycowego;
2. u których glikemia jest niewystarczająco kontrolowana, pomimo stosowania dwóch leków przeciwcukrzycowych,
3. u których dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii.

Wnioskowane wskazanie dla wildagliptyny w połączeniu z metforminą jest spójne ze wskazaniami rejestracyjnymi dla preparatu (Vimetso®) zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Vimetso ChPL).

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

- u chorych leczonych metforminą: **pochodną sulfonylomocznika,**
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika: **insulinę bazową,**
- u chorych leczonych insuliną i metforminą: **intensyfikację leczenia insuliną.**

W niniejszej analizie ekonomicznej wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (patrz *Analiza kliniczna*). Do dnia 5 września 2022 r. zidentyfikowano 5 randomizowanych badań klinicznych dla wildagliptyny: 4 badania porównujące bezpośrednio stosowanie wildagliptyny z pochodną sulfonylomocznika w populacji chorych leczonych metforminą (badania Ferrannini 2009/ Matthews 2010, Filozof 2010, Dei Cas 2017 i Derosa 2014) oraz 1 badanie porównujące bezpośrednio stosowanie wildagliptyny z placebo w populacji chorych leczonych insuliną z metforminą lub bez (badanie Kothny 2013).

Badanie Kothny 2013 dotyczyły porównania wildagliptyny z placebo, a nie intensyfikacją leczenia insuliną, która stanowi komparator w populacji chorych leczonych insuliną w stałej dawce. W badaniu Kothny 2013 chorzy przyjmowali długodziałające analogi insuliny, analogi o pośrednim czasie działania lub mieszanki insulinowe (ponad 60%). Badanie Kothny 2013 włączono jako badanie przeprowadzone w populacji zbliżonej do wnioskowanej, w której ramię placebo w pewnym stopniu odpowiada intensyfikacji leczenia insuliną.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie wildagliptyny ze stosowaniem insuliny bazowej po nieskuteczności terapii metforminą w połączeniu z pochodną sulfonylomocznika. Przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie zidentyfikowanych badań bezpośrednich:

- badanie Lukashovich 2014 porównujące stosowanie wildagliptyny z placebo;
- badanie LEAD-5 (Russel-Jones 2009) porównujące stosowanie insuliny glargine z placebo.

W ramach porównania wildagliptyny z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych leczonych uprzednio metforminą przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, biorąc pod uwagę wykazane w ramach *Analizy klinicznej* na podstawie badań bezpośrednich przewagi na korzyść wildagliptyny w zakresie redukcji masy ciała w stosunku do wartości początkowej oraz częstości występowania hipoglikemii i hipoglikemii wymagającej pomocy medycznej.

W przypadku porównania z insuliną bazową i intensyfikacją leczenia insuliną przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych pochodzących z badań klinicznych nie jest możliwe wykazanie przewag w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa wildagliptyny w porównaniu do insuliny bazowej (w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika).

Wyniki porównania wildagliptyny z intensyfikacją leczenia insuliną wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść analizowanej interwencji w zakresie kontroli glikemii. Uznano jednak, że lepsza skuteczność wildagliptyny wynika z niewielkiej różnicy w przyjmowanej dawce insuliny pomiędzy ramionami, co może mieć wpływ na redukcję HbA_{1c}. W związku z powyższym, akceptując ograniczenia włączonego badania (tj. Kothny 2013; patrz opis powyżej), założono konserwatywnie brak różnic pomiędzy analizowanymi terapiami, tj. wildagliptyną i intensyfikacją leczenia insuliną.

W analizie wykorzystano model zbudowany na potrzeby niniejszej oceny, w którym wykorzystano dane pochodzące z przeprowadzonej *Analizy klinicznej*. Na podstawie dostępnych badań klinicznych o dość krótkim okresie obserwacji nie jest możliwe oszacowanie długoterminowych powikłań będących wynikiem stosowania analizowanych terapii oraz ich wpływu na kontrolę glikemii. Wydaje się więc, że modelowanie długoterminowe nie jest wskazane. W związku z tym model przygotowano w oparciu o dane dotyczące występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii, biorąc pod uwagę fakt, że analizowane leki zwiększają ryzyko zdarzeń niepożądanych wpływających na jakość życia. W analizie kosztów-użyteczności horyzont czasowy przyjęto na podstawie okresu obserwacji w dostępnym badaniu klinicznym, natomiast w analizach minimalizacji kosztów - roczny horyzont czasowy (założenie).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty terapii (koszty zakupu leków, koszty podania leków i koszty monitorowania leczenia) oraz koszty zdarzeń niepożądanych. Dawkowanie substancji czynnych przyjęto w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (wildagliptyna w połączeniu z metforminą), badania kliniczne (pochodne sulfonilomocznika, insulina bazowa, insulina podawana w ramach intensyfikacji leczenia) oraz dane WHO (metformina). Zużycie pasków i lancetów przyjęto w oparciu o Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD). W celu zachowania spójności pomiędzy wszystkimi analizami, pomimo uznania kosztów metforminy oraz pochodnych sulfonilomocznika (w populacji chorych leczonych uprzednio metforminą lub metforminą i pochodną sulfonilomocznika) oraz kosztów podania i monitorowania cukrzycy (w populacji chorych leczonych wcześniej metforminą lub insuliną w stałej dawce) jako nieróżnicujących, zostały one przedstawione w analizie.

Wartości użyteczności w analizach kosztów-użyteczności przyjęto na podstawie opracowania Beaudet 2014. Przyjęte wartości użyteczności są zgodne z wartościami użyteczności przyjętymi w opracowaniu ERG 2012 i analizie ekonomicznej dla insuliny detemir (CEA Levemir 2014), które zostały wykorzystane w obliczeniach przez analityków Agencji zgodnie

z analizą weryfikacyjną dla linagliptyny z 2014 r. (AWA Trajenta 2014). Wykorzystanie danych z jednego badania daje możliwość wiarygodnego porównania wyników dla różnych ocenianych w modelu leków.

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości w celu oceny parametrów mających krytyczny wpływ na wyniki oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (w analizach kosztów-użyteczności).

Nie zidentyfikowano innych ograniczeń dotyczących metodyki modelu oraz sposobu modelowania danych.

12 Dyskusja

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania wildagliptyny w połączeniu z metforminą (Vimetso®) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów we wskazaniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym dla preparatu Vimetso® (Vimetso ChPL).

Wnioskowane wskazanie (tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym) obejmuje stosowanie wildagliptyny w połączeniu z metforminą u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:

1. u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii po zastosowaniu chlorowodorku metforminy w monoterapii;
2. u pacjentów już leczonych wildagliptyną w skojarzeniu z chlorowodorkiem metforminy, w postaci oddzielnych tabletek;
3. **w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi** stosowanymi w leczeniu cukrzycy, **w tym z insuliną**, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.

Z uwagi na specyfikę leczenia cukrzycy w Polsce oraz zakres projektowanego wskazania refundacyjnego analizowaną populację ujęto schematycznie w ramach następujących subpopulacji: chorzy leczeni wcześniej metforminą, chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika, chorzy leczeni wcześniej metforminą i insuliną w stałej dawce. W analizie nie uwzględniono populacji chorych leczonych uprzednio innymi lekami przeciw cukrzycowymi, w tym agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksydomów typu gamma (PPAR γ) lub akarbozą, ze względu na brak refundacji i/lub niskie zużycie w Polsce.

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto:

- u chorych leczonych metforminą: **pochodną sulfonilomocznika**,
- u chorych leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika: **insulinę bazową**,
- u chorych leczonych insuliną i metforminą: **intensyfikację leczenia insuliną**.

Na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy klinicznej* dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto wyższą skuteczność wildagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika (w połączeniu z metforminą) w zakresie zmiany masy ciała i występowania hipoglikemii. W związku z powyższym, w zakresie omawianego porównania przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, której wyniki przedstawiono w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że leczenie wildagliptyną w połączeniu z metforminą przynosi korzyść kliniczną w postaci QALY przy wyższych kosztach całkowitych terapii (z perspektywy NFZ i wspólnej) w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w populacji chorych leczonych wcześniej metforminą. Redukcja kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania terapii wildagliptyną w połączeniu z metforminą nie jest wystarczająca na pokrycie różnicy kosztów zakupu leków (substancji czynnych). Wyniki analiz podstawowych zestawiono w rozdz. 14 (Tab. 43).

Zarówno, w przypadku analizy z perspektywy NFZ, jak i wspólnej prawdopodobieństwo opłacalności wildagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w odniesieniu do

kosztu dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest osiągane poniżej ustalonego przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji progu opłacalności dla leków.

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów kosztowych i użyteczności wykazała umiarkowaną niestabilność wyników. Bez względu na przyjęty wariant analizy wrażliwości wildagliptyna w połączeniu z metforminą jest terapią opłacalną, tj. przynosi korzyść kliniczną w postaci QALY w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika w terapii dodanej do metforminy przy wyższych całkowitych kosztach terapii, a otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest poniżej granicy opłacalności procedur medycznych wyznaczonej przez 3-krotność produktu krajowego brutto *per capita*.

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej są zgodne z wynikami odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych, w których wykazano większą korzyść kliniczną w postaci QALY podczas stosowania wildagliptyny w porównaniu do pochodnej sulfonylomocznika w terapii dodanej do metforminy. Zidentyfikowane analizy kosztów-użyteczności wykazały również, że wildagliptyna w połączeniu z metforminą jest terapią opłacalną (kosztowo efektywną), na co wskazują wyniki niniejszej analizy.

W związku z powyższym, pomimo zidentyfikowanych ograniczeń i naturalnej niepewności modelowanych danych wyniki charakteryzują się dużą spójnością i konsekwentnie wskazują na kosztową efektywność wildagliptyny.

W przypadku porównania wildagliptyny z insuliną bazową (w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) oraz z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych z cukrzycą typu 2 leczonych wcześniej insuliną bazową w stałej dawce założono podobną skuteczność przy zbliżonym profilu bezpieczeństwa.

Wyniki przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów wskazują, że stosowanie wildagliptyny związane jest z [REDAKTOWANO] kosztami całkowitymi niż stosowanie insuliny bazowej w populacji chorych leczonych uprzednio pochodną sulfonylomocznika lub metforminą i pochodną sulfonylomocznika, zarówno w przypadku analizy z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, co wynika z [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Stosowanie insuliny bazowej w porównaniu do wildagliptyny, zgodnie z wytycznymi PTD z 2022 r. (PTD 2022) wymaga bowiem większej ilości pomiarów glikemii.

Wprowadzenie finansowania wildagliptyny w połączeniu z metforminą, pozwoli na wdrożenie terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej. Stosowanie wildagliptyny w połączeniu z metforminą, jako inhibitora DPP-4, jest zalecane m.in. w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2022 r. na kolejnych etapach leczenia cukrzycy typu 2 w terapii dwu- lub trzylekowej, w wytycznych NICE 2020 - w terapii dwu- i trzylekowej, w wytycznych AACE/ACE 2020 - na 2, 3 oraz 4 etapie leczenia przeciwcukrzycowego i innych (ESC/EASD 2019, ACP 2017, SIFN 2017). Objęcie refundacją wildagliptyny w połączeniu z metforminą we wnioskowanym wskazaniu (zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym) zapewni chorym dostęp do leczenia zgodnego z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej.

W wyniku wprowadzenia refundacji wildagliptyny w połączeniu z metforminą spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z dostępu do alternatywnej, skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej, zwłaszcza w zakresie zmiany masy ciała i występowania hipoglikemii, co pozwoli wydłużyć czas trwania tańszej i wygodniejszej dla

pacjentów terapii doustnej w porównaniu do insulinoterapii, a także umożliwi lekarzom indywidualizację terapii u chorych z cukrzycą typu 2. Otrzymane wyniki analizy ekonomicznej stanowią przesłankę do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wildagliptyny w połączeniu z metforminą.

13 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analiz dla porównania wildagliptyny z wybranymi komparatorami u chorych z cukrzycą typu 2.

Wyniki dla wildagliptyny (WIL) w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika (SUL) u chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemii podczas stosowania metforminy (MET):

- perspektywa NFZ:
 - Stosowanie wildagliptyny w połączeniu z metforminą w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika w terapii dodanej do metforminy przynosi korzyść kliniczną w postaci [REDACTED] przy kosztach wyższych o [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED].
 - Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazywały, że w każdym z rozważanych przypadków, wildagliptyna w połączeniu z metforminą była terapią opłacalną wobec pochodnej sulfonylomocznika. Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [REDACTED].
- perspektywa wspólna:
 - Stosowanie wildagliptyny w połączeniu z metforminą w porównaniu z pochodną sulfonylomocznika w terapii dodanej do metforminy przynosi korzyść kliniczną w postaci [REDACTED] przy kosztach wyższych o [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED].
 - Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazywały, że w każdym z rozważanych przypadków, wildagliptyna w połączeniu z metforminą była terapią opłacalną wobec pochodnej sulfonylomocznika. Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [REDACTED].

Wyniki dla wildagliptyny (WIL) w porównaniu z insuliną bazową (INS) u chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemii podczas stosowania metforminy i pochodnej sulfonylomocznika (MET+SUL):

- perspektywa NFZ:
 - W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii WIL+MET+SUL wiązałoby się [REDACTED] w porównaniu do kosztu terapii INS+MET+SUL.
 - W przypadku analizy wrażliwości, tj. przyjęcia kosztu insuliny w oparciu o wszystkie preparaty (średnia ważona udziałem poszczególnych preparatów) koszt terapii WIL+MET+SUL jest [REDACTED] niż koszt terapii INS+MET+SUL.

- perspektywa wspólna:
 - W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii WIL+MET+SUL wiązałoby się [REDACTED] w porównaniu do kosztu terapii INS+MET+SUL.
 - W przypadku analizy wrażliwości, tj. przyjęcia kosztu insuliny w oparciu o wszystkie preparaty (średnia ważona udziałem poszczególnych preparatów) koszt terapii WIL+MET+SUL jest [REDACTED] niż koszt terapii INS+MET+SUL.

Wyniki dla wildagliptyny (WIL) w porównaniu z intensyfikacją leczenia insuliną u chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemii podczas stosowania stałej dawki insuliny bazowej (INS):

- perspektywa NFZ:
 - W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii WIL+INS+/-MET wiązałoby się [REDACTED] w porównaniu do kosztu intensyfikacji leczenia insuliną +/-MET.
- perspektywa wspólna:
 - W przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii WIL+INS+/-MET wiązałoby się [REDACTED] w porównaniu do kosztu intensyfikacji leczenia insuliną +/-MET.

14 Podsumowanie i wnioski końcowe

Cukrzyca zaliczana jest do chorób społecznych. Każdego roku na świecie odnotowuje się miliony nowych zachorowań na cukrzycę. Miliony chorych umiera też z powodu jej powikłań (WHO 2021).

Inhibitory DDP-4 to grupa doustnych leków przeciwcukrzycowych, których mechanizm działania opiera się na zwiększaniu stężenia inkretyn poprzez hamowanie enzymu rozkładającego te hormony (Medycyna Praktyczna 2020).

Stosowanie wildagliptyny w połączeniu z metforminą, jako inhibitora DPP-4, jest zalecane m.in. w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2022 r. zarówno w monoterapii (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy), jak również na kolejnych etapach leczenia cukrzycy typu 2 w terapii dwu- lub trzylekowej, w wytycznych NICE 2020 - w terapii dwu- i trzylekowej oraz kiedy metformina jest niewskazana, w wytycznych AACE/ACE 2020 - na 2, 3 oraz 4 etapie leczenia przeciwcukrzycowego i innych (ESC/EASD 2019, ACP 2017, SIGN 2017).

W wyniku wprowadzenia refundacji wildagliptyny w połączeniu z metforminą **spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z dostępu do alternatywnej, skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej**, zwłaszcza w zakresie zmiany masy ciała i występowania hipoglikemii, **co pozwoli wydłużyć czas trwania tańszej i wygodniejszej dla pacjentów terapii doustnej w porównaniu do insulinoterapii**, a także umożliwi lekarzom indywidualizację terapii u chorych z cukrzycą typu 2.

W celu oceny ekonomicznej stosowania wildagliptyny w leczeniu cukrzycy typu 2 bez względu na linię leczenia zastosowano model zbudowany na potrzeby niniejszej oceny, w oparciu o dane pochodzące z przeprowadzonej *Analizy klinicznej*. Zastosowany model uwzględnia parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia poszczególnymi terapiami, tj. zmianę masy ciała w określonym horyzoncie czasowym oraz częstość występowania hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii. Pozwala na oszacowanie QALY i całkowitych kosztów leczenia populacji. Model sparametryzowano w oparciu o polskie dane kosztowe i parametry kliniczne.

Z uwagi na specyfikę leczenia cukrzycy w Polsce oraz zakres projektowanego wskazania refundacyjnego analizowane populacje ujęto schematycznie w ramach następujących subpopulacji:

- chorzy leczeni wcześniej metforminą;
- chorzy leczeni wcześniej metforminą i pochodną sulfonilomocznika;
- chorzy leczeni wcześniej insuliną w stałej dawce.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w horyzoncie czasowym wynikającym z dostępnych badań klinicznych (analiza kosztów-użyteczności) lub w rocznym horyzoncie czasowym (analiza minimalizacji kosztów; założenie).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu Vimetso® (Vimetso ChPL) podawana dawka powinna zapewniać dostarczanie 50 mg wildagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 100 mg) oraz przyjmowanej już dawki metforminy lub dawki metforminy podobnej do dawki przyjmowanej poprzednio.

Wprowadzenie finansowania wildagliptyny w połączeniu z metforminą, refundowanej już w wielu krajach na świecie, we wnioskowanym wskazaniu (zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym) pozwoli na wdrożenie terapii o udowodnionej skuteczności klinicznej oraz zapewni chorym dostęp do leczenia zgodnego z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej.

Populacja chorych leczonych wcześniej metforminą

W ramach analizy kosztów-użyteczności wildagliptynę porównywano z pochodną sulfonylomocznika. Pochodna sulfonylomocznika dodawana była do leczenia metforminą 1,5 g/d lub 2 g/d (w zależności od dawki w preparacie Vimetso). Średnią dawkę dobową glimepirydu przyjęto na podstawie badania Matthews 2010 (dla pozostałych pochodnych sulfonylomocznika proporcjonalnie wyższą w porównaniu do dawki dobowej zdefiniowanej przez WHO; analiza podstawowa) lub WHO (analiza wrażliwości). Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii przyjęto na podstawie badania klinicznego Ferrannini 2009 (Matthews 2010 - przedłużona obserwacja).

Populacja chorych leczonych wcześniej metforminą i pochodną sulfonylomocznika

Wildagliptynę porównywano z insuliną bazową. W ramieniu komparatora insulina bazowa dodawana była do leczenia metforminą 1,5 g/d lub 2 g/d (w zależności od dawki w preparacie Vimetso). W obu ramionach dodawano pochodną sulfonylomocznika w dawce 4,0 mg/d dla glimepirydu - założenie na podstawie danych z badania Lukashevich 2014; dla pozostałych pochodnych sulfonylomocznika proporcjonalnie w porównaniu do dawki dobowej zdefiniowanej przez WHO). Średnią dawkę dobową insuliny bazowej przyjęto na podstawie LEAD-5 (Russel-Jones 2009).

Dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu interwencji przyjęto na podstawie badania Lukashevich 2014. Ze względu na zbliżony profil bezpieczeństwa analizowanych terapii, co wykazano w ramach porównania pośredniego (patrz: *Analiza kliniczna*), dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu komparatora przyjęto jak w ramieniu interwencji (analiza minimalizacji kosztów).

Populacja chorych leczonych wcześniej insuliną w stałej dawce

Wildagliptynę w połączeniu z insuliną porównywano z intensyfikacją leczenia insuliną. W ramieniu komparatora, tj. intensyfikacji leczenia insuliną, chorzy stosowali dodatkowo metforminę w dawce 1,5 g/d lub 2 g/d (w zależności od dawki w preparacie Vimetso). Średnią dawkę dobową insuliny w ramieniu interwencji, tj. podczas stosowania wildagliptyny, oraz w ramieniu komparatora, tj. w przypadku intensyfikacji leczenia insuliną, przyjęto na podstawie badania Kothny 2013 po 24 tygodniach odpowiednio na poziomie 38,9 IU i 41,9 IU.

Dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu interwencji przyjęto na podstawie badania Kothny 2013. Biorąc pod uwagę konserwatywne założenie o braku różnic pomiędzy analizowanymi terapiami, tj. wildagliptyną i intensyfikacją leczenia insuliną, w populacji chorych leczonych uprzednio insuliną, dane dotyczące bezpieczeństwa w ramieniu komparatora przyjęto jak w ramieniu interwencji (analiza minimalizacji kosztów).

Wnioskowane jest włączenie wildagliptyny w połączeniu z metforminą (Vimetso) do istniejącej grupy limitowej 258.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%. Wnioskowana cena zbytu netto wildagliptyny w połączeniu z metforminą (Vimetso) wynosi XXXXXXXXXX

z [REDACTED] kosztami niż intensyfikacja leczenia insuliną w wariacie analize z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

Otrzymane wyniki analize ekonomicznej stanowią przesłankę do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wildagliptyny w połączeniu z metforminą.

15 Aneks

15.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia wildagliptyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika (w terapii dodanej do metforminy), insuliną bazową (w terapii dodanej do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) lub wildagliptyny w połączeniu z insuliną w porównaniu z intensyfikacją leczenia insuliną (w terapii dodanej do metforminy) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych chorych.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (EMBASE.com), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 5 września 2022 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████

Zidentyfikowano 4 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

Tab. 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla wildagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 05.09.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	259 723
#2	Cost allocation [mh]	2 0215
#3	Cost-benefit analysis [mh]	90 473
#4	Cost control [mh]	34 040
#5	Cost savings [mh]	12 614
#6	Cost of illness [mh]	32 324
#7	Cost sharing [mh]	4 723
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	259 723
#9	vildagliptin [mh]	734
#10	vildagliptin [tw] or NVP-LAF237 [tw]	1 257
#11	#9 OR #10	1 257
#12	Diabetes Mellitus, Type 2 [mh]	160 870
#13	"type 2 diabetes mellitus"[tw] OR "diabetes mellitus, type 2"[tw]	180 749
#14	#12 OR #13	180 937
#15	#8 AND #11 AND #14	9

Tab. 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla wildagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 05.09.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	91 320
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	170 890
#3	'Cost of illness'/exp	20 631
#4	'Cost control'/exp	73 800
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 822
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	326 907
#7	'vildagliptin'/exp	4 427
#8	vildagliptin	4 638
#9	#7 OR #8	4 638
#10	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	309 777
#11	'diabetes mellitus, type 2' or 'type 2 diabetes mellitus'	89 697
#12	#10 OR #11	320 131
#13	#6 AND #9 AND #12	114

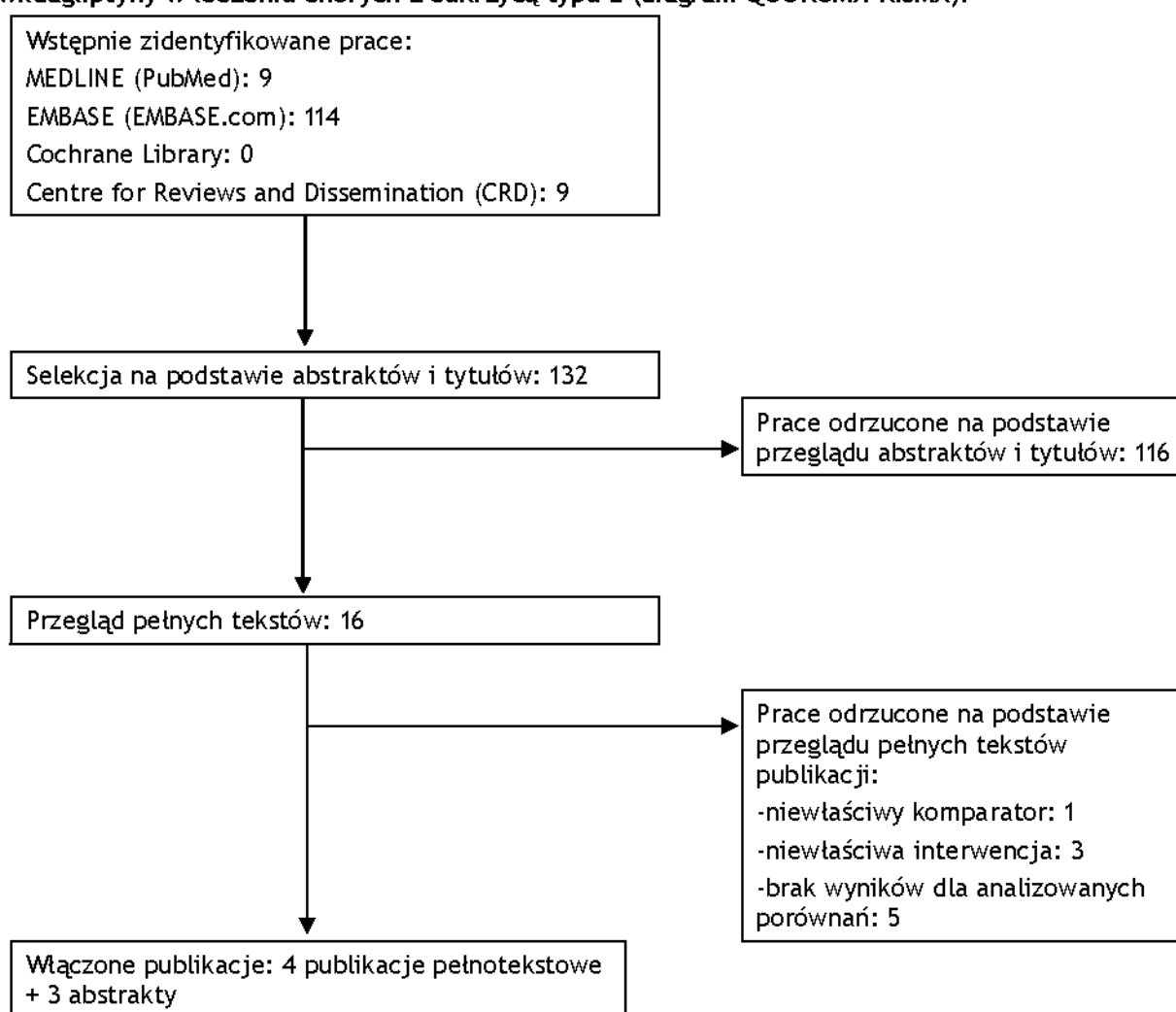
Tab. 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla wildagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 05.09.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	11 534
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	7 780
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	608
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	452
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	865
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	43
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	11 534
#8	MeSH descriptor: [Vildagliptin] explode all trees	339
#9	vildagliptin or NVP-LAF237	778
#10	#8 OR #9	778
#11	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	20 214
#12	'type 2 diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus, type 2'	60 150
#13	#11 OR #12	60 150
#14	#7 AND #10 AND #13	0

Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla wildagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 05.09.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	vildagliptin	32
#2	cost*	24 376
#3	#1 AND #2	9

Ryc. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla wildagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 48. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Baptista 2017	<u>Publikacja pełnotekstowa:</u> Baptista, A., et al., The place of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of diabetes type 2: a systematic review of cost-effectiveness studies. European Journal of Health Economics, 2017, 18(8): 937-965. <u>Abstrakt:</u> Baptista, A., et al., The place of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of diabetes type 2: A systematic review of cost-effectiveness studies. Value in Health, 2014, 17(7): A347.
2	Elmubark 2020	Elmubark, A., et al., Comparison of safety and economic burden of dipeptidyl peptidase-4-inhibitor versus sulfonylureas in type 2 diabetes patients inadequately controlled with metformin; a narrative review. Indian Journal of Public Health Research and Development, 2020, 11(7): 1116-1122.
3	Kousoulakou 2017	<u>Publikacja pełnotekstowa:</u> Kousoulakou, H., et al., Cost effectiveness of vildagliptin versus glimepiride as add-on treatment to metformin for the treatment of diabetes mellitus type 2 patients in Greece. Cost effectiveness and Resource Allocation, 2017, 15(1). <u>Abstrakt:</u> Kousoulakou, H., et al., Cost-effectiveness analysis of vildagliptin vs. Glimepiride as add-on to metformin in the management of type 2 diabetes mellitus in Greece, Value in Health, 2015, 18(7): A608.
5	Viriato 2014	<u>Publikacja pełnotekstowa:</u> Viriato, D., et al., Cost-effectiveness of metformin plus vildagliptin compared with metformin plus sulphonylurea for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: A Portuguese healthcare system perspective. Journal of Medical Economics, 2014, 17(7): 499-507. <u>Abstrakt:</u> Viriato, D., et al., 2014, Cost-effectiveness of metformin plus vildagliptin versus metformin plus sulphonylurea for the treatment of type 2 diabetes patients in Portugal. Diabetologia, 2014, 57(1): S328.

Tab. 49. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Ali Baig, M. A., Gautam G. K., Assessment of current prescribing pattern and cost analysis of oral anti-diabetic drugs in elderly population from Punganur region of Andhra Pradesh. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2021, 13(7): 32-39.	Niewłaściwa interwencja
2	Cazarim, M. D. S., et al. Cost-effectiveness analysis of different dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor drugs for treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews, 2017, 11: S859-S865.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
3	Chakravarty, A., et al., Comparison of costs and outcomes of dapagliflozin with other glucose-lowering therapy classes added to metformin using a short-term cost-effectiveness model in the US setting. Journal of Medical Economics, 2018, 21(5): 497-509.	Niewłaściwa interwencja.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
4	De Oliveira, G. L., et al., Cost-effectiveness of vildagliptin for people with type 2 diabetes mellitus in Brazil; findings and implications. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> , 2017, 17(2): 109-119.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
5	Farr, A. M., et al., Healthcare Costs Among Adults with Type 2 Diabetes Initiating DPP-4 Inhibitors. <i>Advances in Therapy</i> , 2016, 33(1): 68-81.	Brak wyników dla analizowanych porównań.
6	Gu, S., et al., Choice across 10 pharmacologic combination strategies for type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. <i>BMC Medicine</i> , 2020, 18(1).	Brak wyników dla analizowanych porównań.
7	Lin, W. Q., et al., Cost-Effectiveness of Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitors Added to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes in China. <i>Frontiers in Endocrinology</i> , 2021, 12.	Niewłaściwy komparator.
8	Permsuwan, U., et al., Cost-effectiveness of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor monotherapy in elderly type 2 diabetes patients in Thailand. <i>ClinicoEconomics and Outcomes Research</i> , 2016, 8: 521-529.	Niewłaściwa interwencja (monoterapia).
9	Shahnaz, S., et al., Cost-effectiveness analysis of oral hypoglycemic drugs for the treatment of type-ii diabetes mellitus in a tertiary care setup Karachi. <i>International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research</i> , 2020 61(1): 46-51.	Brak wyników dla analizowanych porównań.

15.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu bazy danych MEDLINE (*PubMed*) - Tab. 50. Strategia zostały zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

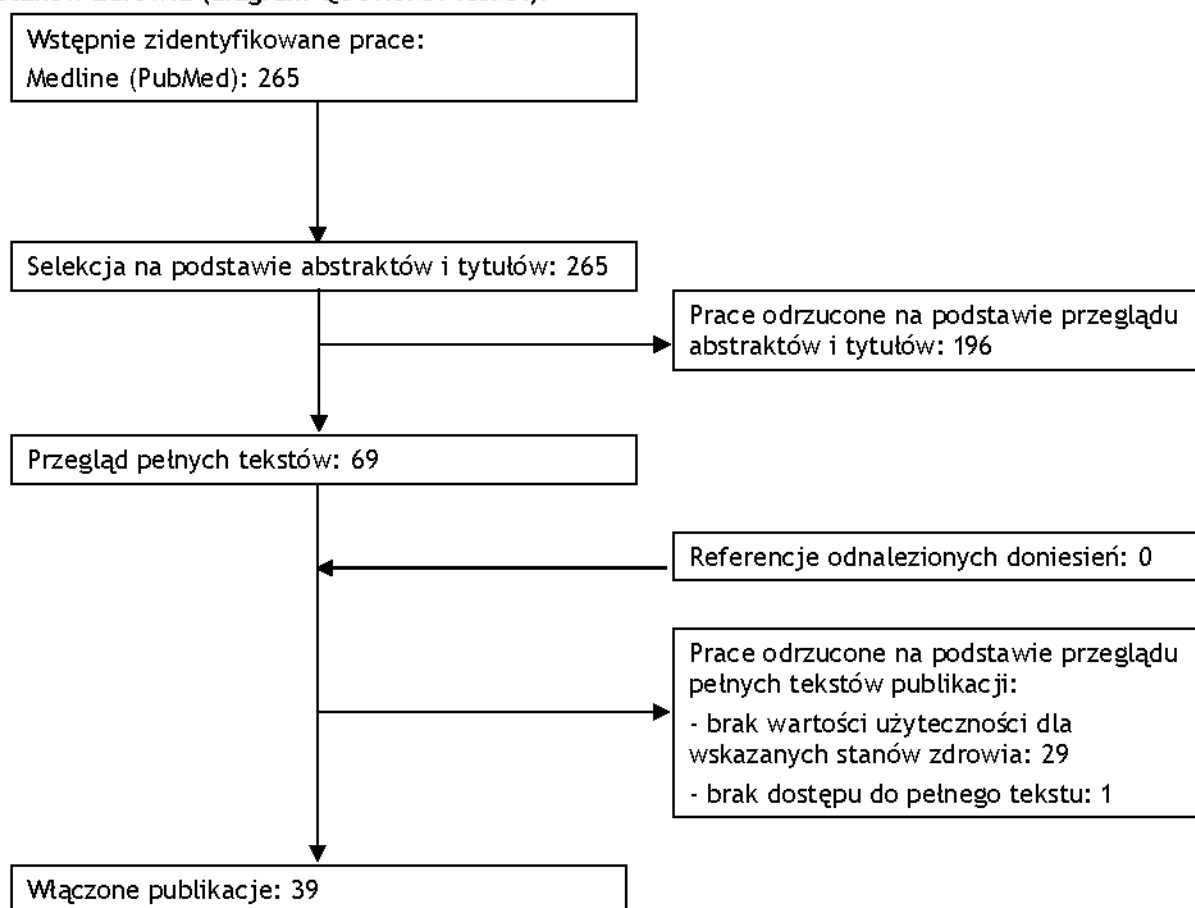
Przeszukiwanie wykonano z datą odcięcia do 5 września 2022 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████

Tab. 50. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 05.09.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	650 731
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating	127 960

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	
#3	diabetes[TIAB] AND "type 2"[TIAB]	165 525
#4	hypoglycaemia [TIAB] OR hypoglycaemia [TIAB] OR hypoglycemia [TIAB]	45 321
#5	"body mass index" [TIAB] OR BMI [TIAB] OR weight [TIAB]	1 137 553
#6	reduction OR increase OR decrease OR gain OR loss OR lost	8 955 869
#7	#5 AND #6	667 170
#8	#4 OR #7	706 643
#9	#1 AND #2 AND #3 AND #8	265

Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 51. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Beaudet 2014	Beaudet, A., et al., Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. <i>Value Health</i> , 2014, 17(4): 462-470.
2	Beaudet 2011	Beaudet, A., et al., Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK. <i>J Med Econ</i> , 2011, 14(3): 357-366.
3	Capel 2020	Capel, M., et al., Cost-Effectiveness Analysis of Exenatide versus GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Pharmacoecon Open</i> , 2020, 4(2): 277-286.
4	Clarke 2006	Clarke, P. M., et al., Assessing the impact of visual acuity on quality of life in individuals with type 2 diabetes using the short form-36. <i>Diabetes Care</i> , 2006 29(7): 1506-1511.
5	Drummond 2018	Drummond, R., et al., The management of type 2 diabetes with fixed-ratio combination insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus basal-bolus therapy (insulin glargine U100 plus insulin aspart): A short-term cost-effectiveness analysis in the UK setting. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2018, 20(10):
6	Evans 2014	Evans, M., et al., Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2014, 11: 90.
7	Grandy 2008	Grandy, S., Fox K. M., EQ-5D visual analog scale and utility index values in individuals with diabetes and at risk for diabetes: Findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2008, 6: 18.
8	Harris 2014	Harris, S., et al., The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey. <i>Can J Diabetes</i> , 2014, 38(1): 45-52.
9	Huetson 2015	Huetson, P., et al., Cost-effectiveness of once daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide compared to bolus insulin both in combination with basal insulin for the treatment of patients with type 2 diabetes in Norway. <i>J Med Econ</i> , 2015, 18(8): 573-585.
10	Jendle 2017	Jendle, J., et al., A utility valuation study assessing the impact of postprandial glucose control on quality of life of individuals with type 1 or type 2 diabetes. <i>J Patient Rep Outcomes</i> , 2017, 2(1): 20.
11	Kiadaliri 2014	Kiadaliri, A. A., et al., Cost-utility analysis of glucagon-like Peptide-1 agonists compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors or neutral protamine hagedorn Basal insulin as add-on to metformin in type 2 diabetes in sweden. <i>Diabetes Ther</i> , 2014, 5(2): 591-607.
12	Lane 2014	Lane, S., et al., The impact on utilities of differences in body weight among Canadian patients with type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin</i> , 2014, 30(7): 1267-1273.
13	Lin 2019	Lin, Y. J., et al., Patient preferences for diabetes-related complications in Taiwan. <i>Curr Med Res Opin</i> , 2019, 35(1): 7-13.
14	Marrett 2011	Marrett, E., et al., Assessment of severity and frequency of self-reported hypoglycemia on quality of life in patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents: A survey study. <i>BMC Res Notes</i> , 2011, 4: 251.
15	Marret 2009	Marrett, E., et al., Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2009, 11(12): 1138-1144.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
16	Matza 2007	Matza, L. S., et al., Validation of two generic patient-reported outcome measures in patients with type 2 diabetes. <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2007, 5: 47.
17	Matza 2007b	Matza, L. S., et al., Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. <i>Qual Life Res</i> , 2007, 16(7): 1251-1265.
18	McGlone 2020	McGlone, E. R., et al., Bariatric surgery for patients with type 2 diabetes mellitus requiring insulin: Clinical outcome and cost-effectiveness analyses. <i>PLoS Med</i> , 2020, 17(12): e1003228.
19	Mitchell 2013	Mitchell, B. D., et al., Hypoglycaemic events in patients with type 2 diabetes in the United Kingdom: associations with patient-reported outcomes and self-reported HbA1c. <i>BMC Endocr Disord</i> , 2013, 13: 59.
20	Nauck 2019	Nauck, M. A., et al., Health-related quality of life in people with type 2 diabetes participating in the LEADER trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2019, 21(3): 525-532.
21	Naumann 2014	Neumann, A., et al., Health-related quality of life for pre-diabetic states and type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in Västerbotten Sweden. <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2014, 12: 150.
22	Neuwahl 2021	Neuwahl, S. J., et al., Patient Health Utility Equations for a Type 2 Diabetes Model. <i>Diabetes Care</i> , 2021, 44(2): 381-389.
23	Pawaskar 2018	Pawaskar, M., et al., Impact of the severity of hypoglycemia on health - Related quality of life, productivity, resource use, and costs among US patients with type 2 diabetes. <i>J Diabetes Complications</i> , 2018, 32(5): 451-457.
24	Picot 2012	Picot, J., et al., Weight loss surgery for mild to moderate obesity: a systematic review and economic evaluation. <i>Obes Surg</i> , 2012, 22(9): 1496-1506.
25	Pollock 2018	Pollock, R. F., et al., Evaluating the cost-effectiveness of insulin detemir versus neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes in the UK using a short-term modeling approach. <i>Diabetes Metab Syndr Obes</i> , 2018, 11: 217-226.
26	Pollock 2019	Pollock, R. F., et al., Short-term cost-utility of degludec versus glargine U100 for patients with type 2 diabetes at high risk of hypoglycaemia and cardiovascular events: A Canadian setting (DEVOTE 9). <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2019, 21(7): 1706-1714.
27	Pratipanawatr 2019	Pratipanawatr, T., et al. Impact of Hypoglycemia on Health-Related Quality of Life among Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study in Thailand. <i>J Diabetes Res</i> , 2019: 5903820.
28	Ridderstråle 2016	Ridderstråle, M., et al., Estimating the impact of changes in HbA1c, body weight and insulin injection regimen on health related quality-of-life: a time trade off study. <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2016, 14: 13.
29	Saunders 2014	Saunders, R., et al., The cost-effectiveness and budget impact of stepwise addition of bolus insulin in the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the FullSTEP trial. <i>J Med Econ</i> , 2014, 17(12): 827-836.
30	Shafie 2018	Shafie, A. A., et al., Estimating the utility value of hypoglycaemia according to severity and frequency using the visual analogue scale (VAS) and time trade-off (TTO) survey. <i>J Diabetes Metab Disord</i> , 2018, 17(2): 269-275.
31	Shao 2019	Shao, H., et al., Estimating Quality of Life Decrements Due to Diabetes Complications in the United States: The Health Utility Index (HUI) Diabetes Complication Equation. <i>Pharmacoeconomics</i> , 2019, 37(7): 921-929.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
32	Sheu 2012	Sheu, W. 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. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> , 2012, 96(2): 141-148.
33	Shingler 2015	Shingler, S., et al., Utilities for treatment-related adverse events in type 2 diabetes. <i>J Med Econ</i> , 2015, 18(1): 45-55.
34	Solli 2010	Solli, O., et al., Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2010, 8: 18.
35	Tew 2021	Tew, M., et al., Exploring Structural Uncertainty and Impact of Health State Utility Values on Lifetime Outcomes in Diabetes Economic Simulation Models: Findings from the Ninth Mount Hood Diabetes Quality-of-Life Challenge. <i>Med Decis Making</i> , 2021, 272989x211065479.
36	Valentine 2022	Valentine, W., et al., Evaluating the Impact of Therapy on Quality of Life in Type 2 Diabetes: A Literature Review of Utilities Associated with Treatment-Related Attributes. <i>Patient Relat Outcome Meas</i> , 2022, 13: 97-111.
37	Waugh 2010	Waugh, N., et al., Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> , 2010, 14(36): 1-248.
38	Yfantopoulos 2020	Yfantopoulos, J., Chantzaras A., Health-related quality of life and health utilities in insulin-treated type 2 diabetes: the impact of related comorbidities/complications. <i>Eur J Health Econ</i> , 2020, 21(5): 729-743.
39	Zhang 2020	Zhang, Y., et al., EQ-5D-3L Decrements by Diabetes Complications and Comorbidities in China. <i>Diabetes Ther</i> , 2020, 11(4): 939-950.

Tab. 52. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Ackroyd, R., et al., Cost-effectiveness and budget impact of obesity surgery in patients with type-2 diabetes in three European countries. <i>Obes Surg</i> , 2006, 16(11): 1488-1503.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
2	Albader, A. S., et al., Measuring Quality of Life in Type 2 Diabetic Patients at the Al-Wazarat Healthcare Center in Riyadh. <i>Cureus</i> , 2019, 11(12): e6474.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
3	Alvarez-Guisasola, F., et al., Association of hypoglycemic symptoms with patients' rating of their health-related quality of life state: a cross sectional study. <i>Health Qual Life Outcomes</i> , 2010, 8: 86.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
4	Anselmino, M., et al., Cost-effectiveness and budget impact of obesity surgery in patients with type 2 diabetes in three European countries(II). <i>Obes Surg</i> , 2009, 19(11): 1542-1549.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
5	Boels, A. M., et al., Effectiveness of diabetes self-management education via a smartphone application in insulin treated type 2 diabetes patients - design of a randomised controlled trial (TRIGGER study). <i>BMC Endocr Disord</i> , 2018, 18(1): 74.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
6	Borisenko, O., et al., Bariatric Surgery can Lead to Net Cost Savings to Health Care Systems: Results from a Comprehensive European Decision Analytic Model. <i>Obes Surg</i> , 2015, 25(9): 1559-1568.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
7	Boye, K. S., et al., Health state utilities associated with weight loss in type 2 diabetes and obesity. <i>J Med Econ</i> , 2022, 25(1): 14-25.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
8	Brändle, M., et al., Exenatide versus insulin glargine: a cost-effectiveness evaluation in patients with Type 2 diabetes in Switzerland. <i>Int J Clin Pharmacol Ther</i> , 2009, 47(8): 501-515.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
9	Davis, R. E., et al., Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin</i> , 2005 21(9): 1477-1483.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
10	Eckert, K., Impact of physical activity and bodyweight on health-related quality of life in people with type 2 diabetes. <i>Diabetes Metab Syndr Obes</i> , 2012, 5: 303-311.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
11	Hunger, M., et al., Estimation of the relationship between body mass index and EQ-5D health utilities in individuals with type 2 diabetes: evidence from the population-based KORA studies. <i>J Diabetes Complications</i> , 2012, 26(5): 413-418.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
12	Lee, A. J., et al., Evaluation of the association between the EQ-5D (health-related utility) and body mass index (obesity) in hospital-treated people with Type 1 diabetes, Type 2 diabetes and with no diagnosed diabetes. <i>Diabet Med</i> , 2005, 22(11): 1482-1486.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
13	Lee, W. C., et al., Results of a model analysis of the cost-effectiveness of liraglutide versus exenatide added to metformin, glimepiride, or both for the treatment of type 2 diabetes in the United States. <i>Clin Ther</i> , 2010, 32(10): 1756-1767.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
14	Malkin, S. J. P., et al., Once-Weekly Semaglutide Versus Once-Daily Liraglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Long-Term Cost-Effectiveness Analysis in Estonia. <i>Diabetes Ther</i> , 2019, 10(1): 159-176.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
15	Malkin, S. J. P., et al., The Management of Type 2 Diabetes with Once-Weekly Semaglutide Versus Dulaglutide: A Long-Term Cost-Effectiveness Analysis in Slovakia. <i>Adv Ther</i> , 2019, 36(8): 2034-2051.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
16	Matza, L. S., et al., Obese versus non-obese patients with type 2 diabetes: patient-reported outcomes and utility of weight change. <i>Curr Med Res Opin</i> , 2007, 23(9): 2051-2062.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
17	Nguyen, H. V., et al., Incremental cost-effectiveness of algorithm-driven genetic testing versus no testing for Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) in Singapore. <i>J Med Genet</i> , 2017, 54(11): 747-753.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
18	Picot, J., et al., The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and	Brak wartości użyteczności dla

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	economic evaluation. Health Technol Assess, 2009, 13(41): 1-190, 215-357, iii-iv.	poszukiwanych stanów zdrowia.
19	Polster, M., et al., A comparison of preferences for two GLP-1 products--liraglutide and exenatide--for the treatment of type 2 diabetes. J Med Econ, 2010, 13(4): 655-661.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
20	Radcliff, T. A., et al., Cost-Effectiveness of Three Doses of a Behavioral Intervention to Prevent or Delay Type 2 Diabetes in Rural Areas. J Acad Nutr Diet, 2020, 120(7): 1163-1171.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
21	Rajan, N., et al., Utilities for Type 2 Diabetes Treatment-Related Attributes in a South Korean and Taiwanese Population. Value Health Reg Issues, 2016, 9: 67-71.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
22	Rondags, S. M., et al., HypoAware-a brief and partly web-based psycho-educational group intervention for adults with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes and problematic hypoglycaemia: design of a cost-effectiveness randomised controlled trial. BMC Endocr Disord, 2015, 15: 43.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
23	Ruof, J., et al., Orlistat in responding obese type 2 diabetic patients: meta-analysis findings and cost-effectiveness as rationales for reimbursement in Sweden and Switzerland. Int J Obes (Lond), 2005, 29(5): 517-523.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
24	Samyshkin, Y., et al., Long-term cost-utility analysis of exenatide once weekly versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes patients in the US. J Med Econ, 2012, 15 Suppl 2: 6-13.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
25	Shi, L., et al., Is hypoglycemia fear independently associated with health-related quality of life? Health Qual Life Outcomes, 2014, 12: 167.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
26	Tabaei, B. P., et al., Glycemia and the quality of well-being in patients with diabetes. Qual Life Res, 2004, 13(6): 1153-1161.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
27	Tu, Y., et al., Cost-Utility of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass in Chinese Patients with Type 2 Diabetes and Obesity with a BMI \geq 27.5 kg/m ² : a Multi-Center Study with a 4-Year Follow-Up of Surgical Cohort. Obes Surg, 2019, 29(12): 3978-3986.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
28	Wentworth, J. M., et al., Cost-effectiveness of gastric band surgery for overweight but not obese adults with type 2 diabetes in the U.S. J Diabetes Complications, 2017, 31(7): 1139-1144.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
29	Williams, S. A., et al., The burden of hypoglycemia on healthcare utilization, costs, and quality of life among type 2 diabetes mellitus patients. J Diabetes Complications, 2012, 26(5): 399-406.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
30	Zhang, P., et al., Impact of intensive lifestyle intervention on preference-based quality of life in type 2 diabetes: Results from the Look AHEAD trial. Obesity (Silver Spring), 2016, 24(4): 856-864.	Brak wartości użyteczności dla

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
		poszukiwanych stanów zdrowia.

15.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1.1, 8.2.1, 9.1, 9.2, 10.1, 10.2	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3, 9.1, 9.2, 10.1, 10.2	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.8.115.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8.1.1, 8.2.1, 9.1, 9.2, 10.1, 10.2	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8.1.1, 8.2.1, 9.1, 9.2, 10.1, 10.2	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8.1.1, 8.2.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8.1.1, 8.2.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8.1.1, 8.2.1	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	8.1.4, 8.2.4, 9.1, 9.2, 10.1, 10.2	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.2, 7.5, 7.7	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	5, 6, 7.2, 7.5, 7.7	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	9.1, 9.2, 10.1, 10.2	tak
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	9.1, 9.2, 10.1, 10.2	tak
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,		
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?		
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	9.3, 10.3	tak
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	9.3, 10.3	tak
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	9.3, 10.3	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	6, 7.6, 8.1.2, 8.2.2	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	7.8.2, 15.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.9.1	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.9.1	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3, 9.1, 9.2, 10.1, 10.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	8.1, 9.1, 10.1,	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	8.2, 9.2, 10.2	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	6	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	15.1, 15.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	13
Tab. 2. Kalkulacja cen dla wildagliptyny w połączeniu z metforminą (Vimetso®).....	19
Tab. 3. Zestawienie badań klinicznych wykorzystanym w analizie ekonomicznej.	25
Tab. 4. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem uwzględniono w modelu.	27
Tab. 5. Podstawowa użyteczność chorych z cukrzycą typu 2 oraz wartości spadku użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.	28
Tab. 6. Koszty leków przeciwcukrzycowych, igieł oraz pasków i nakłuwaczy do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystane w niniejszej analizie.	32
Tab. 7. Koszty (PLN/DDD) leków przeciwcukrzycowych, igieł oraz pasków i nakłuwaczy do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystane w niniejszej analizie.	33
Tab. 8. Koszt zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem.	34
Tab. 9. Podsumowanie parametrów.	35
Tab. 10. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.	38
Tab. 11. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	42
Tab. 12. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd.....	42
Tab. 13. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd2.	42
Tab. 14. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd3.	43
Tab. 15. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd4.	43
Tab. 16. Scenariusze analizy wrażliwości - porównanie WIL+MET vs SUL+MET.	46
Tab. 17. Scenariusze analizy wrażliwości - porównanie WIL+SUL vs INS+SUL i WIL+MET+SUL vs INS+MET+SUL.....	46
Tab. 18. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów.	47
Tab. 19. Wyniki kliniczne: WIL+MET vs SUL+MET. Analiza podstawowa.	49
Tab. 20. Wyniki kosztowe: WIL+MET vs SUL+MET Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.....	49
Tab. 21. Wyniki kosztów-użyteczności: WIL+MET vs SUL+MET. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.....	50
Tab. 22. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: WIL+MET vs SUL+MET.	50
Tab. 23. Wyniki analizy progowej: WIL+MET vs SUL+MET.	52
Tab. 24. Wyniki kliniczne: WIL+MET vs SUL+MET. Analiza podstawowa.	52
Tab. 25. Wyniki kosztowe: WIL+MET vs SUL+MET Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej.	53
Tab. 26. Wyniki kosztów-użyteczności: WIL+MET vs SUL+MET. Analiza podstawowa z perspektywy wspólnej.	53
Tab. 27. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: WIL+MET vs SUL+MET.	53
Tab. 28. Wyniki analizy progowej: WIL+MET vs SUL+MET.	55
Tab. 29. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa NFZ.....	57

Tab. 30. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa NFZ.	58
Tab. 31. Wyniki analizy progowej: WIL+MET+SUL vs INS+MET+SUL.	58
Tab. 32. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa wspólna.	58
Tab. 33. Różnica kosztów terapii 1 chorego. Analiza wrażliwości - perspektywa wspólna.	59
Tab. 34. Wyniki analizy progowej: WIL+MET+SUL vs INS+MET+SUL.	59
Tab. 35. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa NFZ.	59
Tab. 36. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa wspólna.	59
Tab. 37. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa NFZ.	61
Tab. 38. Wyniki analizy progowej: WIL+INS+/-MET vs intensyfikacja INS +/-MET.	62
Tab. 39. Zestawienie kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa - perspektywa wspólna.	62
Tab. 40. Wyniki analizy progowej: WIL+INS+/-MET vs intensyfikacja INS +/-MET.	62
Tab. 41. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych - perspektywa NFZ.	63
Tab. 42. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych.	63
Tab. 43. Zestawienie wyników analiz podstawowych dla analizowanych porównań w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY) lub różnicy kosztów (PLN).	74
Tab. 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla wildagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 05.09.2022 r.	76
Tab. 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla wildagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 05.09.2022 r.	77
Tab. 46. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla wildagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 05.09.2022 r.	77
Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla wildagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 05.09.2022 r.	78
Tab. 48. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	79
Tab. 49. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	79
Tab. 50. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 05.09.2022 r.	80
Tab. 51. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	82
Tab. 52. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	84

Spis rycin

Ryc. 1. Wykres scatter plot: WIL+MET vs SUL+MET.	51
Ryc. 2. Krzywa akceptowalności: SITA+MET vs SUL+MET. Analiza z perspektywy NFZ.	51
Ryc. 3. Wykres scatter plot: WIL+MET vs SUL+MET.	54
Ryc. 4. Krzywa akceptowalności: SITA+MET vs SUL+MET. Analiza z perspektywy wspólnej.	55
Ryc. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla wildagliptyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 (diagram QUOROM/PRISMA).	78
Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).	81

Filozof 2010	Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. <i>Diabet Med.</i> 2010 Mar;27(3):318-26.
Kania 2017	Kania L., Hipoglikemia w cukrzycy typu 1, <i>Post N Med.</i> , 2017, 2, 95-98.
Komunikat DGL	Raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-maj 2022 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8244.html [dostęp: 30.08.2022 r.]
Lane 2014	Lane S., et al., The impact on utilities of differences in body weight among Canadian patients with type 2 diabetes. <i>Current Medical Research and Opinion</i> , 2014, 30:7, 1267-1273.
Lukashevich 2014	Lukashevich V., et al., Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2014, 16: 403-409.
Komunikat Prezesa AOTMiT	Komunikat Prezesa AOTMiT w/s obowiązującej od dnia 30 października 2020 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologie-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-30-pazdziernika-2020-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/ [dostęp: 14.10.2021 r.]
Kothny 2013	Kothny W. et al., Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2013, 15: 252-257.
Matthews 2010	Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, Zinman B. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2010 Sep;12(9):780-9.
Medycyna Praktyczna 2020	Medycyna Praktyczna. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1 [dostęp: 06.09.2022 r.]
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline. https://www.nice.org.uk/guidance/ng28 [dostęp: 14.06.2022 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2022 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2022-r [dostęp: 30.08.2022 r.]
Otto-Buczowska 2017	Otto-Buczowska E., Hipoglikemia u chorych z cukrzycą typu 2 - czy jest problemem? (<i>Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes - is it a problem?</i>), <i>Forum Medycyny Rodzinnej</i> , 2017, 11, 6, 237-244.
PTD 2022	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2022, <i>Current Topic in Diabetes</i> , 2022, 2(1), 1-134.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. 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 wskazaniami.

- <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> [dostęp: 14.10.2021 r.]
- Rozporządzenie RM 15.09.2020 r.** Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 15 września 2020 r. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20200001596/O/D20201596.pdf> [dostęp: 19.11.2021 r.]
- Russel-Jones 2009 (LEAD-5)** Russell-Jones D., Vaag A., et al.; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2046-55.
- Scheen 2000** Scheen A. J., Lefévre P. J., Leczenie chorych na cukrzycę z nadwagą (*Management of the obese diabetic patient*), *Diabetologia Praktyczna* 2000, tom 1, nr 1.
- SIGN 2017** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 154. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. A national clinical guideline. 2017. <https://www.sign.ac.uk/media/1090/sign154.pdf> [dostęp: 14.06.2022 r.]
- SIGN** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/> [dostęp: 14.10.2021r.]
- Tigbe 2013** Tigbe WW., Briggs AH., Lean ME. A patient-centred approach to estimate total annual healthcare cost by body mass index in the UK Counterweight programme. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Aug;37(8):1135-9.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- Vimetso ChPL** Wildagliptyna w połączeniu z metforminą (Vimetso®). Charakterystyka produktu leczniczego. <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp: 13.12.2021 r.]
- WHO 2021** World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> [dostęp: 23.05.2021 r.].
- Zarządzenia Prezesa NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Zarządzenia Prezesa NFZ. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/> [dostęp: 30.08.2022 r.]