

Jardiance[®] (empagliflozyna)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego

Analiza ekonomiczna (AE)

Wersja 1.0

Kraków 2017

Wykonawca:

Aestimo s.c.

Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

[Redacted names of authors]

Konflikt interesów:

Opracowanie zostało wykonane na zlecenie i sfinansowane przez firmę:

Boehringer Ingelheim Sp. z o. o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 23 stycznia 2017 r.

Dodatkowa aktualizacja wyników z uwzględnieniem nowego Obwieszczenia MZ i danych DGL NFZ – 29 marca 2017 r.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Streszczenie | 7 |
| Zgodność z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r. | 11 |
| Wykaz skrótów..... | 13 |
| 1. Analiza ekonomiczna..... | 16 |
| 1.1 Cel analizy..... | 17 |
| 1.2 Problem decyzyjny | 17 |
| 1.2.1 Populacja | 17 |
| 1.2.2 Interwencja i komparatory..... | 18 |
| 1.2.3 Punkty końcowe / efekty zdrowotne | 19 |
| 1.2.4 Aktualny sposób finansowania leku Jardiance® i wnioskowane warunki objęcia refundacją..... | 20 |
| 1.3 Metodyka | 22 |
| 1.3.1 Strategia analityczna | 22 |
| 1.3.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna | 23 |
| 1.3.3 Perspektywa analizy | 24 |
| 1.3.4 Horyzont czasowy..... | 24 |
| 1.3.5 Dyskontowanie | 25 |
| 1.3.6 Model farmakoekonomiczny..... | 25 |
| 1.3.7 Dane wejściowe modelu | 29 |
| 1.3.7.1 Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów..... | 30 |
| 1.3.7.2 Skuteczność kliniczna | 31 |
| 1.3.7.2.1 Analiza dodatkowa – skuteczność w podgrupie pacjentów nieleczonych insuliną | 38 |
| 1.3.7.3 Umieralność z innych przyczyn..... | 42 |
| 1.3.7.4 Użyteczności stanów zdrowia..... | 43 |
| 1.3.7.4.1 Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej | 44 |
| 1.3.7.4.2 Użyteczności przyjęte w analizie wrażliwości..... | 46 |
| 1.3.7.5 Ocena kosztów | 48 |
| 1.3.7.5.1 Koszty leków przeciwcukrzycowych..... | 49 |
| 1.3.7.5.1.1 Empagliflozyna | 49 |
| 1.3.7.5.1.2 Koszt pozostałych leków przeciwcukrzycowych | 51 |
| 1.3.7.5.2 Koszty powikłań cukrzycy | 53 |
| 1.3.8 Podsumowanie głównych założeń modelu | 54 |

| | | |
|-----------|--|----|
| 1.3.9 | Walidacja modelu..... | 55 |
| 1.3.9.1 | Walidacja wewnętrzna | 55 |
| 1.3.9.2 | Walidacja konwergencji | 56 |
| 1.3.9.3 | Walidacja zewnętrzna | 56 |
| 1.3.9.3.1 | Ocena projekcji modelu ekonomicznego w porównaniu z wynikami badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> | 56 |
| 1.3.9.3.2 | Ocena projekcji modelu ekonomicznego w porównaniu z wynikami innych badań 57 | |
| 1.4 | Analiza podstawowa..... | 63 |
| 1.4.1 | Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych | 63 |
| 1.4.1.1 | Zestawienie kosztów | 64 |
| 1.4.1.1.1 | Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka..... | 64 |
| 1.4.1.1.2 | Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka | 65 |
| 1.4.1.2 | Zestawienie wyników zdrowotnych | 65 |
| 1.4.2 | Wyniki analizy kosztów-użyteczności..... | 70 |
| 1.4.2.1 | Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) | 71 |
| 1.4.2.2 | Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) | 73 |
| 1.4.3 | Wyniki analizy kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia | 75 |
| 1.4.3.1 | Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) | 75 |
| 1.4.3.2 | Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) | 75 |
| 1.4.4 | Analiza progowa | 76 |
| 1.4.5 | Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej | 77 |
| 1.4.6 | Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej..... | 81 |
| 1.5 | Analiza dodatkowa w populacji pacjentów nieleczonych insuliną..... | 84 |
| 1.5.1 | Wyniki analizy kosztów-użyteczności | 84 |
| 1.5.1.1 | Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) | 84 |
| 1.5.1.2 | Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) | 85 |
| 1.5.2 | Wyniki analizy kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia | 86 |
| 1.5.2.1 | Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) | 86 |
| 1.5.2.2 | Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) | 86 |
| 1.5.3 | Analiza progowa | 87 |
| 1.6 | Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności..... | 89 |
| 1.6.1 | Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości (AW)..... | 89 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 1.6.2 | Zestawienie rozkładów parametrów w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA)... | 96 |
| 1.6.3 | Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości | 101 |
| 1.6.3.1 | Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)..... | 101 |
| 1.6.3.2 | Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) | 107 |
| 1.6.4 | Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości | 112 |
| 1.6.4.1 | Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) | 112 |
| 1.6.4.2 | Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) | 116 |
| 1.7 | Analiza ekonomiczna – podsumowanie wyników | 120 |
| 1.8 | Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych..... | 122 |
| 1.8.1 | Metodyka..... | 122 |
| 1.8.1.1 | Cel..... | 122 |
| 1.8.1.2 | Wyszukiwanie danych źródłowych..... | 122 |
| 1.8.1.3 | Źródła danych | 122 |
| 1.8.1.1 | Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych..... | 123 |
| 1.8.2 | Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych | 123 |
| 1.9 | Dyskusja..... | 134 |
| 1.10 | Ograniczenia analizy | 138 |
| 1.11 | Wnioski końcowe | 139 |
| 2. | Piśmiennictwo | 140 |
| 3. | Załączniki..... | 148 |
| 3.1 | Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia..... | 149 |
| 3.2 | Definicje punktów końcowych związanych ze zdarzeniami klinicznymi w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i> | 164 |
| 3.3 | Analiza statystyczna czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych | 167 |
| 3.3.1 | Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | 169 |
| 3.3.2 | Zawał serca niezakończony zgonem..... | 170 |
| 3.3.3 | Udar mózgu niezakończony zgonem..... | 171 |
| 3.3.4 | Hospitalizacja z powodu niewydolności serca..... | 173 |
| 3.3.5 | Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej..... | 174 |
| 3.3.6 | Rewaskularyzacja mięśnia sercowego..... | 175 |
| 3.3.7 | Przemijający napad niedokrwienny mózgu (TIA) | 177 |
| 3.3.8 | Uszkodzenie nerek..... | 178 |
| 3.3.9 | Rozwinięcie makroalbuminurii | 179 |
| 3.3.10 | Niewydolność nerek (konieczność rozpoczęcia terapii nerkozastępczej)..... | 180 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 3.4 | Współczynniki regresji parametrycznych modeli ryzyka zdarzeń klinicznych..... | 182 |
| 3.5 | Macierze kowariancji współczynników regresji w modelach czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych (PSA)..... | 185 |
| 3.6 | Analiza wrażliwości kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia..... | 192 |
| 3.6.1 | Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)..... | 192 |
| 3.6.2 | Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) | 196 |
| 3.7 | Koszty leczenia powikłań cukrzycy typu 2 – przegląd i dobór źródeł..... | 200 |
| 3.7.1 | Zawał serca niezakończony zgonem..... | 201 |
| 3.7.2 | Udar mózgu niezakończony zgonem..... | 202 |
| 3.7.3 | Niestabilna dławica piersiowa..... | 204 |
| 3.7.4 | Niewydolność serca..... | 205 |
| 3.7.5 | Przemijający napad niedokrwienności mózgu..... | 207 |
| 3.7.6 | Rewaskularyzacja mięśnia sercowego..... | 207 |
| 3.7.7 | Zgon z powodów sercowo-naczyniowych..... | 208 |
| 3.7.8 | Rozwinięcie się makroalbuminurii..... | 210 |
| 3.7.9 | Uszkodzenie nerek..... | 210 |
| 3.7.10 | Niewydolność nerek (leczenie nerkozastępcze)..... | 211 |
| 3.7.11 | Koszty powikłań uwzględnione w modelu | 213 |
| 3.7.12 | Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (<i>GUS CPI 2016</i>) | 215 |
| 3.8 | Koszty innych leków przeciwcukrzycowych – analiza wrażliwości..... | 217 |
| 3.8.1 | Ceny refundowanych leków przeciwcukrzycowych (MZ 23/02/2017) | 223 |
| 3.8.2 | Udziały sprzedażowe leków przeciwcukrzycowych (NFZ DGL 23/03/2017) | 232 |
| 3.8.3 | Średnia cena za DDD – leki refundowane | 240 |
| 3.8.4 | Wycena apteczna nierefundowanych leków przeciwcukrzycowych..... | 240 |
| 3.8.5 | Średnia cena za DDD – leki nierefundowane | 243 |
| 3.8.6 | DDD – leki przeciwcukrzycowe..... | 246 |
| 3.9 | Trwanie życia w Polsce w 2015 r. | 247 |
| 3.10 | Wkład autorów w opracowanie raportu..... | 249 |
| 3.11 | Spis tabel | 250 |
| 3.12 | Spis wykresów | 255 |

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca, lub niestabilna dławica piersiowa, lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii, lub testami wysiłkowymi, lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych).

Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, firmy Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Metodyka

Analizę ekonomiczną empagliflozyny przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego udostępnionego przez Firmę Zlecającą. Model adaptowano do warunków polskich w zakresie: kosztów leków przeciwcukrzycowych i leczenia powikłań, stóp dyskontowania, wartości progowej opłacalności w warunkach polskich oraz oszacowania parametrów klinicznych w subpopulacji pacjentów nieleczonych insuliną. Przeprowadzono także niezależny przegląd systematyczny badań użyteczności stanów zdrowia w cukrzycy, na podstawie którego wybrano zestawy użyteczności w analizie podstawowej i wariantach analizy wrażliwości. Ze względu na specyfikę wytycznych przeprowadzania HTA oraz minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy w warunkach polskich, model rozszerzono o kilka dodatkowych funkcjonalności (kalkulacja progowej ceny netto leku Jardiance®, wykres krzywej akceptowalności, analiza w podgrupie chorych nieleczonych insuliną, jednokierunkowa analiza wrażliwości).

Kontekst kliniczny badanej technologii sprecyzowano w oparciu o wykonaną analizę problemu

decyzyjnego (*Jardiance APD 2017*), posługując się schematem PICO.

Populację docelową dla produktu leczniczego Jardiance® stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych).

Empagliflozyna stanowi terapię dodaną do aktualnego leczenia przeciwcukrzycowego, w związku z czym właściwym komparatorem dla wnioskowanej interwencji w badaniach klinicznych jest kontynuacja dotychczasowej, standardowej terapii przeciwcukrzycowej. Badanie z randomizacją *EMPA-REG OUTCOME*, w którym komparatorem dla produktu Jardiance® było zastosowanie placebo wraz z dotychczasowym leczeniem przeciwcukrzycowym w populacji chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, stanowiło zatem najbardziej odpowiednie źródło danych o skuteczności interwencji i komparatora w modelu ekonomicznym. W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* uczestniczyli zarówno pacjenci nieleczeni insuliną (n=3633; 52% populacji całkowitej badania), jak i stosujący insuliny (n=3387; 48%), przy czym wyniki dla najważniejszych punktów końcowych przedstawiono również w subpopulacjach ze względu na status leczenia insuliną. W badaniu wykazano zbliżoną skuteczność empagliflozyny w podgrupach chorych leczonych i nieleczonych insuliną (nieistotny test na interakcję dla kluczowych punktów końcowych). Na tej podstawie można uznać, że populacja badania klinicznego jest wysoce zgodna z wnioskowaną populacją refundacyjną. W związku z powyższym, analizę podstawową przeprowadzono w oparciu o dane skuteczności empagliflozyny w populacji ITT badania *EMPA-REG OUTCOME*, natomiast w ramach analizy dodatkowej przyjęto – w dwóch oddzielnych wariantach – skorygowane parametry

skuteczności empagliflozyny w populacji ściśle zgodnej z wnioskowaną (pacjenci nieleczeni insuliną).

Cukrzyca typu 2 jest chorobą przewlekłą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia. W związku z tym w analizie podstawowej kosztów-żyteczności przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zalecany przez polskie wytyczne oceny technologii medycznych w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 2016). Efekty zdrowotne w modelu mierzono za pomocą lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz zyskanych lat życia (LYG). W analizie podstawowej przyjęto roczną stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Wykorzystany model farmakoekonomiczny jest zaadaptowaną wersją modelu globalnego wnioskodawcy skonstruowanego w programie Microsoft Office Excel, opartego na symulacji zdarzeń dyskretnych (DES, ang. *discrete event simulation*). Symulacje przeprowadzono dla 5 000 indywidualnych pacjentów, których charakterystyki wyjściowe losowano z bazy profilów pacjentów uczestniczących w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*.

W modelu uwzględniono następujące punkty końcowe, wykorzystane w modelowaniu długookresowej efektywności porównywanych interwencji: zawał serca niezakończony zgonem; udar mózgu niezakończony zgonem; hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej; hospitalizacja z powodu niewydolności serca; przemijający napad niedokrwienności mózgu; rewaskularyzacja mięśnia sercowego; zgon sercowo-naczyniowy; makroalbuminuria; uszkodzenie nerek; niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej). Na podstawie danych indywidualnych pacjentów z badania *EMPA-REG OUTCOME* wyznaczono - metodami analizy przeżycia - wieloczynnikowe modele regresji, na podstawie których projektowano czas do wystąpienia poszczególnych zdarzeń w horyzoncie dalszego życia chorego.

Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto za opakowanie produktu Jardiance® 10 mg 28 tabletek powlekanych wynosi [REDACTED]

W oparciu o przepisy Ustawy o refundacji leków (Ustawa 2011) zakłada się, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją, produkt leczniczy Jardiance® zostanie zakwalifikowany do nowej, odrębnej grupy limitowej [REDACTED]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. W analizie podstawowej uwzględniono koszty empagliflozyny oraz koszty leczenia powikłań cukrzycy. Koszty innych leków przeciwcukrzycowych, zaczerpnięte z aktualnego wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (MZ 23/02/2017) oraz z aptek internetowych, uwzględniano w wariantach analizy wrażliwości. Koszty powikłań cukrzycy oszacowano na podstawie opublikowanych badań, w których oceniono koszty leczenia danego powikłania w warunkach polskich, jak również analiz kosztów, dostępnych w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT jako element analiz ekonomicznych farmakoterapii cukrzycy (zlecenia Ministra Zdrowia z lat 2013 - 2016), a następnie skorygowano o wskaźnik towarów i usług konsumpcyjnych (CPI).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016), zestaw użyteczności stanów zdrowotnych wyróżnionych w modelu określono w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny badań użyteczności. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności uzyskanych przy po-

mocy kwestionariusza EQ-5D. W analizie podstawowej wykorzystano zestaw użyteczności z badania Sullivan 2016.

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową (CUA i CEA), analizę progową dla ceny produktu Jardiance®, analizę dodatkową w podgrupie pacjentów niestosujących insuliny oraz analizę wrażliwości: deterministyczną i probabilistyczną. W opracowaniu uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOT-MiT 2016) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012).

Wyniki

Analiza podstawowa

Analiza z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z dodania produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) do standardowej terapii przeciwcukrzycowej, wynosi [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego (PPP), przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Zastosowanie empagliflozyny zamiast leczenia standardowego prowadzi do zwiększenia całkowitych kosztów leczenia cukrzycy typu 2 u jednego pacjenta: o [REDACTED] z perspektywy wspólnej oraz o [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowy efekt przypadający na jednego chorego leczonego produktem Jardiance® wynosi [REDACTED] QALY, licząc w wartościach dyskontowanych.

W analizie kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia, ICER wynosi odpowiednio [REDACTED]

Analiza bez uwzględnienia RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z dodania produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) do standardowej terapii przeciwcukrzycowej, wynosi **21 198 zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz **13 440 zł** z perspektywy płatnika publicznego (PPP), bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla ocenianej interwencji.

Zastosowanie empagliflozyny zamiast leczenia standardowego prowadzi do zwiększenia całkowitych kosztów leczenia cukrzycy typu 2 u jednego pacjenta: o [REDACTED] z perspektywy wspólnej oraz o [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego.

W analizie kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia, ICER wynosi odpowiednio 16 023 zł/LYG (PPP+P) oraz 10 159 zł/LYG (PPP).

Analiza dodatkowa - skuteczność EMPA w populacji nieleczonej insuliną

Analiza z uwzględnieniem RSS

W obu wariantach analizy dodatkowej uzyskano [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Koszt uzyskania dodatkowego QALY dla strategii z zastosowaniem empagliflozyny wyniósł (w zależności od wariantu) [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego, tj. był [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Analiza bez uwzględnienia RSS

Koszt uzyskania dodatkowego QALY dla strategii z zastosowaniem Jardiance® wyniósł (w zależności

od wariantu) 19 484 - 20 761 zł (PPP+P) oraz 12 208 - 13 655 zł (PPP), tj. był niższy od wartości podstawowej o 2-8% z perspektywy wspólnej oraz niższy o 9% (Wariant 2) lub wyższy o 1% (Wariant 1) z perspektywy płatnika publicznego.

Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości, niezależnie od przyjętej perspektywy oraz uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika w wyniku dodania empagliflozyny do leczenia standardowego, a koszt uzyskania QALY nie przekraczał progu opłacalności (130 002 zł).

Największa niepewność wyników analizy związana jest z oszacowaniem skuteczności empagliflozyny w zakresie redukcji powikłań makro- i mikronaczyniowych. W najbardziej pesymistycznych scenariuszach ICUR [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Założenie maksymalnej skuteczności empagliflozyny prowadziło do [REDAKTOWANE]

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W każdym podstawowym wariantie PSA, niezależnie od przyjętej perspektywy kosztów i uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, prawdopodobieństwo, że strategia z zastosowaniem empagliflozyny w terapii dodanej

do leczenia standardowego cukrzycy jest kosztowo-efektywna przy gotowości do płacenia w wysokości 130 002 zł/QALY, wynosi [REDAKTOWANE]. Średnie wartości ICUR w analizie probabilistycznej były zbliżone do oszacowań w analizie podstawowej, a górne granice 95% CI nie przekraczały progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Wnioski

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Jardiance® w terapii dodanej do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jest strategią wysoce efektywną kosztowo względem leczenia standardowego, niezależnie od przyjętej perspektywy kosztów i uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Jardiance®. Wyniki analizy wrażliwości jednoznacznie potwierdzają opłacalność empagliflozyny nawet przy najbardziej pesymistycznych scenariuszach skuteczności klinicznej. Należy podkreślić, że wyniki skuteczności klinicznej ocenianych interwencji opierają się na udowodnionym w ramach dużego badania RCT, istotnym klinicznie i statystycznie wpływie empagliflozyny na istotne klinicznie punkty końcowe (w szczególności zmniejszenie ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego), co znacznie zwiększa wiarygodność projekcji modelu i wyników analizy ekonomicznej.

Wprowadzenie produktu Jardiance® na wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu pozwoli na wydłużenie przeżycia całkowitego i skorygowanego o jakość chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

Zgodność z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

| Kryterium | Miejsce w dokumencie |
|---|---|
| § 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera: | |
| 1) analizę podstawową; | Rozdział 1.4 |
| 2) analizę wrażliwości; | Rozdział 1.6 |
| 3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku. | Rozdział 1.8 |
| 2. Analiza podstawowa zawiera: | |
| 1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: | Rozdział 1.4.1 |
| a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii, | Rozdział 1.4.1.1 |
| b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii; | Rozdział 1.4.1.2 |
| 2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią; | Rozdział 1.4.2 |
| 3) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2; | Nie dotyczy / Rozdział 1.4.3 |
| 4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy; | Rozdział 1.4.4 |
| 5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3; | Rozdział 1.4.5 |
| 6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3; | Rozdział 1.4.6; szerzej w Rozdziale 1.3 |
| 7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii. | Załączono arkusz kalkulacyjny programu Microsoft Office Excel |
| 3. 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. | Nie dotyczy |
| 4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4. | Nie dotyczy |
| 5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach: | |
| 1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; | Rozdział 1.4.1.1.1, Rozdział 1.4.2.1, Rozdział 1.4.3.1, Rozdział 1.4.4, Rozdział 1.4.6 |

| Kryterium | Miejsce w dokumencie |
|--|--|
| 2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. | Rozdział 1.4.1.1.2, Rozdział 1.4.2.2, Rozdział 1.4.3.2, Rozdział 1.4.4, Rozdział 1.4.6 |
| 6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera: | |
| 1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia; | Nie dotyczy |
| 2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; | Nie dotyczy |
| 3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. | Nie dotyczy |
| 7. 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. | Rozdział 1.3.5 |
| 8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby. | Rozdział 3.1 |
| 9. Analiza wrażliwości zawiera: | |
| 1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5; | Rozdział 1.6.1, Rozdział 1.6.2 |
| 2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1; | Rozdział 1.6.1, Rozdział 1.6.2 |
| 3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej. | Rozdział 1.6.3, Rozdział 1.6.4 |
| 10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach: | |
| 1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; | Rozdział 1.4, Rozdział 1.6 |
| 2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. | Rozdział 1.4, Rozdział 1.6 |
| 11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej. | Rozdział 1.3.4, Rozdział 1.4.1, Rozdział 1.4.2, Rozdział 1.4.3, Rozdział 1.4.4 |
| 12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4. | Rozdział 1.8, Rozdział 3.1 |

Wykaz skrótów

| | |
|-----------------|---|
| 95% LCL | dolna granica 95% przedziału ufności (ang. <i>lower confidence limit</i>) |
| 95% UCL | górną granicę 95% przedziału ufności (ang. <i>upper confidence limit</i>) |
| ACAR | Akarboza |
| AIC | kryterium informacyjne Akaike (ang. <i>Akaike information criterion</i>) |
| AK | Analiza Efektywności Klinicznej |
| ALOG | alogliptyna |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APD | Analiza Problemu Decyzyjnego |
| AUD | dolar australijski |
| AW | analiza wrażliwości |
| bd. | brak danych |
| BIC | bayesowskie informacyjne Akaike Schwarza (ang. <i>Bayesian information criterion</i>) |
| BMI | wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>) |
| CABG | pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>Coronary artery bypass grafting</i>) |
| CADTH | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> |
| CANA | kanagliflozyna |
| CCHS | <i>Canadian Community Health Survey</i> |
| CEA | analiza kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>) |
| CEAC | krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (ang. <i>Cost Effectiveness Acceptability Curve</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CLAD | <i>Censored Least Absolute Deviations</i> |
| CMA | analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>) |
| CPI | Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (ang. <i>Consumer Price Index</i>) |
| CUA | analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>) |
| CV | (zdarzenia) sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular</i>) |
| CVD | choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i>) |
| DAPA | dapagliflozyna |
| DDD | dobowa dawka leku ustalona przez Światową Organizację Zdrowia |
| DES | symulacja zdarzeń dyskretnych (ang. <i>discrete event simulation</i>) |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| DPP-4i | inhibitor/y dipeptydylopeptydazy 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4 inhibitors</i> ; "gliptyny") |
| ECHO-T2M | <i>Economic and Health Outcomes Simulation Model of Type 2 Diabetes Mellitus</i> |
| eGFR | szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>) |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| EMPA | empagliflozyna |
| EQ-5D | standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i>) |

| | |
|------------------|---|
| ERG | Evidence Review Group |
| ESRD | schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end-stage renal disease</i>) |
| GLP-1 | glukagonopodobny peptyd-1 (ang. <i>Glucagon-like peptide-1</i>) |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HbA1c | hemoglobina glikowana (zawartość wyrażona jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny) |
| HF | Niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>) |
| HR | Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>) |
| HRQoL | jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>) |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) |
| HUI | Health Utility Index |
| ICER | inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>) |
| INS | insulina |
| ITT | analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>) |
| JADE | <i>Januvia Diabetes Economic model</i> |
| JGP | Jednorodne Grupy Pacjentów |
| LINA | linagliptyna |
| LY | Przeżycie całkowite |
| LYG | Zyskane lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i>) |
| MAH | podmiot odpowiedzialny (ang. <i>Marketing Authorisation Holder</i>) |
| MCAD | wielonaczyniowa choroba wieńcowa (ang. <i>multivessel coronary artery disease</i>) |
| MDRD | równanie MDRD (ang. <i>Modification of Diet in Renal Disease study equation</i>) |
| MEPS | <i>Medical Expenditure Panel Survey</i> |
| MET | metformina |
| MI | zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i>) |
| MXN | peso meksykańskie |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> |
| NICE MTA | <i>NICE Multiple Technology Appraisal</i> – jedna z możliwych ścieżek oceny technologii medycznych przez NICE, właściwa do oceny jednej lub wielu interwencji w jednym lub większej liczbie wskazań |
| NMA | metaanaliza sieciowa |
| NPH | ludzka insulina średnio długo-działająca (z ang. <i>Neutral Protamine Hagedorn</i>) |
| NS | nieistotne statystycznie |
| OAD, OADs | doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral antidiabetic drugs; oral glucose-lowering drugs</i>) |
| OLS | Regresja metodą najmniejszych kwadratów (ang. <i>ordinary least-squares regression</i>) |
| PAD | Choroba tętnic obwodowych (ang. <i>Peripheral Arterial Disease</i>) |
| PBAC | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> |
| PBO | Placebo |
| PCI | przezskórna interwencja wieńcowa (z ang. <i>Percutaneous Coronary Intervention</i>) |
| PDMAP | <i>Project Data Management and Analysis Plan</i> |

| | |
|------------------|--|
| PICO | <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> |
| PIO | pioglitazon |
| PKB | Produkt Krajowy Brutto |
| PPP | perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych |
| PPP+P | perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów |
| PSA | probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>) |
| PTCA | Angioplastyka |
| PTD | Polskie Towarzystwo Diabetologiczne |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>) |
| QALYG | Zyskana liczba lat życia skorygowana jego jakością (z ang. <i>quality-adjusted life year gain</i>) |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>) |
| Rev | Rewaskularyzacja mięśnia sercowego (ang. <i>revascularization</i>) |
| RF | Niewydolność nerek (ang. <i>renal failure</i>) |
| RI | Uszkodzenie nerek (ang. <i>renal injury</i>) |
| RR | ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>) |
| RRT | leczenie nerkozastępcze |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>) |
| SAXA | Saksagliptyna |
| SBP | skurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>) |
| SD | odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) |
| SE | błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>) |
| SG | Metoda loterii (z ang. <i>standard gamble</i>) |
| SGLT-2i | inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (ang. <i>sodium-glucose transport proteins</i> ; „flozyny”) |
| SITA | sitagliptyna |
| SITA | sitagliptyna |
| SMC | <i>Scottish Medicines Consortium</i> |
| SoC | Leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i>) |
| STD | Standardowe leczenie cukrzycy |
| SU | pochodna sulfonilomocznika (ang. <i>sulfonylurea</i>) |
| SVCAD | jednonaczyniowa choroba wieńcowa (ang. <i>single-vessel coronary artery disease</i>) |
| T2DM | cukrzyca typu 2 (ang. <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>) |
| TIA | Przemijający napad niedokrwienny (ang. <i>Transient ischemic attack</i>) |
| TTO | Metoda handlowania czasem pomiaru użyteczności (ang. <i>time trade-off</i>) |
| TZD | tiazolidynedion/y („glitazony”) |
| UA | Niestabilna dławica piersiowa (ang. <i>Unstable angina</i>) |
| UKPDS | <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i> |
| UKPDS OM1 | <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study Outcomes Model 1</i> |
| USD | Dolar amerykański |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>) |
| WTP | gotowość do zapłaty (ang. <i>willingness to pay</i>) |

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1 Cel analizy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych).

Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, firmy Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. w związku z planowanym złożeniem wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jardiance® 10 mg tabletki powlekane w wyżej wymienionym wskazaniu.

1.2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*Jardiance APD 2017*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Jardiance® ze środków publicznych.

1.2.1 Populacja

Populację docelową dla produktu leczniczego Jardiance® stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych). Populacja uwzględniona w analizie jest zgodna ze wskazaniem refundacyjnym określonym we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jardiance® 10 mg tabletki powlekane.

W badaniu klinicznym z randomizacją *EMPA-REG OUTCOME*, stanowiącym podstawowe źródło danych o skuteczności porównywanych interwencji w modelu ekonomicznym (główna publikacja: *Zinman 2015*), uczestniczyli pacjenci z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, u których dotychczasowe postępowanie nie było wystarczające do uzyskania kontroli glikemii, z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Do badania włączano zarówno pacjentów nieleczonych insuliną (n=3633; 52% populacji całkowitej badania), jak i stosujących insuliny (n=3387; 48%), przy czym wyniki dla najważniejszych punktów końcowych przedstawiono również – w ramach analizy podgrup – w subpopulacjach ze względu na status leczenia insuliną.

W badaniu wykazano zbliżoną skuteczność empagliflozyny w podgrupach chorych leczonych i nieleczonych insuliną, zarówno w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego (wystąpienie poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, pierwszego wystąpienia zawału serca lub niezakończonego zgonem udaru mózgu) jak i punktu drugorzędowego (śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych); *p-value* dla testu interakcji odpowiednio 0,28 i 0,92. Na tej podstawie można uznać, że populacja badania klinicznego jest wysoce zgodna z wnioskowaną populacją refundacyjną.

1.2.2 Interwencja i komparatory

Rozważaną interwencją stanowi zastosowanie produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych). Zalecana dawka empagliflozyny wynosi 10 mg raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi włącznie z insuliną (*ChPL Jardiance 2017*, aktualizacja z dnia 19 stycznia 2017 r.).

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie, polskie wytyczne HTA (*AOTMiT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. Istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

W chwili obecnej w Polsce leczenie cukrzycy oparte jest o wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, które rekomendują wieloaspektowe podejście do terapii, obejmujące zarówno modyfikację stylu życia chorych, jak i wprowadzaną stopniowo farmakoterapię. Eksperci zalecają rozpoczynanie farmakoterapii od monoterapii metforminą (jeśli u pacjenta nie występują przeciwwskazania lub nietolerancja), a następnie dodanie innych leków (w tym insuliny) w schematach dwu- lub trójlekowych (*PTD 2016*). Spośród nich, finansowaniem ze środków publicznych objęte są akarboza, pochodne sulfonilomocznika, metformina i insuliny (*MZ 23/02/2017*). Zgodnie z kryteriami refundacyjnymi rozpatrywanymi w niniejszych analizach, empagliflozyna nie może być zastosowana u chorych poddawanych insulinoterapii, zatem w populacji docelowej istniejącą praktykę stanowi zastosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych w monoterapii lub skojarzeniu.

Empagliflozyna stanowi terapię dodaną do aktualnego leczenia przeciwcukrzycowego, w związku z czym odpowiednim komparatorem dla wnioskowanej interwencji w badaniach klinicznych jest kontynuacja dotychczasowej terapii przeciwcukrzycowej (z ewentualną dalszą modyfikacją lub intensyfikacją leczenia zależnie od osiągnięcia celów glikemicznych). Na tej podstawie należy uznać, że badanie *EMPA-REG OUTCOME*, w którym komparatorem dla produktu Jardiance® było zastosowanie placebo wraz z dotychczasowym leczeniem przeciwcukrzycowym, stanowi najbardziej odpowiednie źródło danych o skuteczności interwencji i komparatora w modelu ekonomicznym.

Dobór komparatorów dla empagliflozyny w analizie ekonomicznej został omówiony szeroko w analizie problemu decyzyjnego (*Jardiance APD 2017*).

1.2.3 Punkty końcowe / efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące punkty końcowe, wykorzystane w modelowaniu długookresowej efektywności porównywanych interwencji:

- Zawał serca niezakończony zgonem;
- Udar mózgu niezakończony zgonem;
- Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej;
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca;
- Przemijający napad niedokrwienny mózgu;

- Rewaskularyzacja mięśnia sercowego;
- Zgon sercowo-naczyniowy;
- Progresa do makroalbuminurii;
- Uszkodzenie nerek;
- Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej).

Uwzględnione w modelu zdarzenia oparto na punktach końcowych rozważanych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*. Szczegółowe definicje zdarzeń klinicznych przedstawiono w Rozdziale 3.1.

Badanie kliniczne dla rozważanej interwencji, wykorzystane jako źródło oszacowań parametrów skuteczności w modelu (*EMPA-REG OUTCOME*), dostarczało danych dotyczących istotnych klinicznie (twardych) punktów końcowych, m. in. częstości występowania odległych powikłań cukrzycy i śmiertelności związanej z powikłaniami. Efektywność porównywanych strategii leczenia w horyzoncie długookresowym modelowano poprzez ekstrapolację wyników klinicznych z okresu obserwacji w badaniu klinicznym na horyzont dożywotni, bez konieczności – standardowego w przypadku modelowania skuteczności leczenia przeciwcukrzycowego – posługiwania się równaniami ryzyka opartymi na surogatach (np. poziom HbA1c, ciśnienie tętnicze).

Dla każdego schematu leczenia obliczono zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*) oraz zyskane lata życia (LYG, ang. *Life Years Gained*), miary efektu zdrowotnego rekomendowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ocenie technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) oraz odpowiadające minimalnym wymaganiom, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, określonym w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*).

1.2.4 Aktualny sposób finansowania leku Jardiance® i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Jardiance® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych. Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakłada się umieszczenie produktu Jardiance® w wykazie leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę.

Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (*Ustawa 2011, Art. 14*), [REDACTED]

Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Jardiance®.

| Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodnie z Ustawa 2011 | Kwalifikacja do kryterium |
|--|--|
| <p><u>bezpłatnie</u> – 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</p> | <p>Nie spełnia kryterium. Odmienne wskazania.</p> |
| <p><u>Ryczałtowej</u> - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:</p> <p>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</p> | <p>Nie spełnia kryterium. Od dnia 1 stycznia 2017 r. ustala się minimalne wynagrodzenie za pracę w wysokości 2 000 zł, czyli 5 % minimalnego wynagrodzenia za pracę wynosi 100,00 zł. Dopłata świadczeniobiorcy za opakowanie leku wynosi [REDACTED]</p> |
| <p>zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo</p> | <p>Nie spełnia kryterium.</p> |
| <p>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;</p> | <p>Nie spełnia kryterium. Lek Jardiance® można stosować dłużej niż 30 dni.</p> |
| <p>50 % – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni</p> | <p>Nie spełnia kryterium. Lek Jardiance® można stosować dłużej niż 30 dni.</p> |
| <p>30 % – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1–3.</p> | <p>[REDACTED]</p> |

Biorąc pod uwagę:

- brak odpowiedników produktu Jardiance® refundowanych w rozważanym wskazaniu,
- brak refundowanych leków o zbliżonym do empagliflozyny działaniu terapeutycznym i mechanizmie działania,

na podstawie art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji, zgodnie z którym „do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania” założono, że w przypadku wydania decyzji o objęciu leku Jardiance® refundacją ze środków publicznych, zostanie utworzona nowa, odrębna grupa limitowa obejmująca empagliflozynę. Tym samym, podstawę limitu w grupie wyznaczać będzie cena hurtowa za DDD produktu leczniczego Jardiance® 10 mg tabletki powlekane.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Jardiance® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), [REDACTED]

Założenia dotyczące warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Jardiance® w leczeniu cukrzycy typu 2 podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Jardiance® w terapii cukrzycy typu 2.

| | |
|--|--|
| Cena zbytu netto | [REDACTED] za opakowanie Jardiance® 10 mg, 28 tabletek powlekanych |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Lek dostępny w aptece, wydawany na receptę |
| Poziom odpłatności | [REDACTED] |
| Grupa limitowa | Nowa, odrębna grupa limitowa |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | [REDACTED] |

1.3 Metodyka

1.3.1 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną empagliflozyny przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego wnioskodawcy, wykonanego przez firmę Evidera z przeznaczeniem do wykorzystania w różnych krajach i systemach ochrony zdrowia. Model adaptowano do warunków polskich w zakresie: kosztów leków przeciwcukrzycowych i leczenia powikłań, stóp dyskontowania, wartości progowej opłacalności w warunkach polskich oraz oszacowania parametrów klinicznych w subpopulacji pacjentów nieleczonych insuliną. Przeprowadzono także niezależny przegląd systematyczny badań użyteczności stanów zdrowia w cukrzycy, na podstawie którego wybrano zestawy użyteczności w analizie podstawowej i wariantach analizy wrażliwości (zob. Rozdział 3.1). Ze względu na specyfikę wytycznych przeprowadzania HTA oraz minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy w warunkach polskich, model rozszerzono o kilka dodatkowych funkcjonalności (kalkulacja progowej ceny netto leku Jardiance®,

wykres krzywej akceptowalności, analiza w podgrupie chorych nieleczonych insuliną, jednokierunkowa analiza wrażliwości).

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

W opracowaniu uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; *AOT-MiT 2016*) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

1.3.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

W przeprowadzonej analizie klinicznej (*Jardiance AK 2017*) wykazano istotne różnice w efektywności klinicznej między terapią dodaną z udziałem empagliflozyny a standardowym leczeniem przeciwcukrzycowym, w związku z powyższym w analizie ekonomicznej uwzględniono zarówno koszty jak i wyniki zdrowotne porównywanych strategii leczenia cukrzycy typu 2.

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją a komparatorem, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej empagliflozyny uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizę kosztów-efektywności (CEA).

Jednostkę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, interpretowanego jako koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (1 QALY) w przypadku zastosowania rozważanej interwencji zamiast komparatora. Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności dla porównania dwóch opcji terapeutycznych A i B stanowi iloraz różnicy kosztów (C_A i C_B) oraz wyników zdrowotnych (E_A i E_B) obu strategii, tj. wyraża się wzorem:

$$ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Lata życia skorygowane o jakość są standardowo stosowane w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego, i stanowią rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji miarę efektu w analizach ekonomicznych (AOTMiT 2016).

Równolegle przeprowadzono analizę kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia (LYG), obliczając inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia w wyniku zastąpienia komparatora przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY (LYG) nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca wysokość progu kosztowej efektywności wynosi 130 002 zł ($3 \times 43\,334$ zł; *GUS 31/10/2016*).

W ramach zestawienia kosztów i konsekwencji przedstawiono oszacowania kosztów (z wyszczególnieniem kosztów leków przeciwcukrzycowych i kosztów leczenia poszczególnych powikłań) oraz wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia.

1.3.3 Perspektywa analizy

W analizie przyjęto perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących kosztów pośrednich cukrzycy w warunkach polskich jak również wpływu poszczególnych interwencji na utratę produktywności, w analizie pominięto perspektywę społeczną. Biorąc pod uwagę zaawansowany, zbliżony do emerytalnego wiek wyjściowy modelowanej kohorty (63 lata) wydaje się, że koszty pośrednie nie stanowiłyby istotnych kosztów różniących, w związku z czym pominięcie perspektywy społecznej nie ogranicza wnioskowania z analizy.

1.3.4 Horyzont czasowy

Cukrzyca typu 2 jest chorobą przewlekłą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia. W związku z tym w analizie podstawowej kosztów-żyteczności przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zalecany przez polskie wytyczne HTA

w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 2016).

W analizie wrażliwości rozpatrywano także wariant uwzględniający pośredni horyzont czasowy 10 lat.

1.3.5 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości testowano scenariusz bez uwzględnienia dyskontowania kosztów i wyników (AOTMiT 2016).

1.3.6 Model farmakoekonomiczny

Zastosowany model jest zaadaptowaną wersją modelu globalnego wnioskodawcy skonstruowanego w programie Microsoft Office Excel, opartego na symulacji zdarzeń dyskretnych (DES, ang. *discrete event simulation*).

W odróżnieniu od standardowych modeli wykorzystujących technikę symulacji kohortowej, modele symulacji indywidualnej (mikrosymulacji przeprowadzonej z poziomu pacjenta) uwzględniają wpływ różnic w charakterystyce poszczególnych pacjentów na wyniki zdrowotne i koszty leczenia. Techniki mikrosymulacji znajdują szczególne zastosowanie w modelowaniu przebiegu cukrzycy, gdyż dostępne badania długookresowe wskazują jednoznacznie na obecność istotnych czynników ryzyka powikłań cukrzycy i zgonu sercowo-naczyniowego na poziomie pojedynczego pacjenta (np. wiek, BMI, stężenie HbA1c, historia powikłań).

Wykorzystany model ekonomiczny empagliflozyny ma strukturę modelu symulacji zdarzeń dyskretnych, który charakteryzuje się następującymi właściwościami:

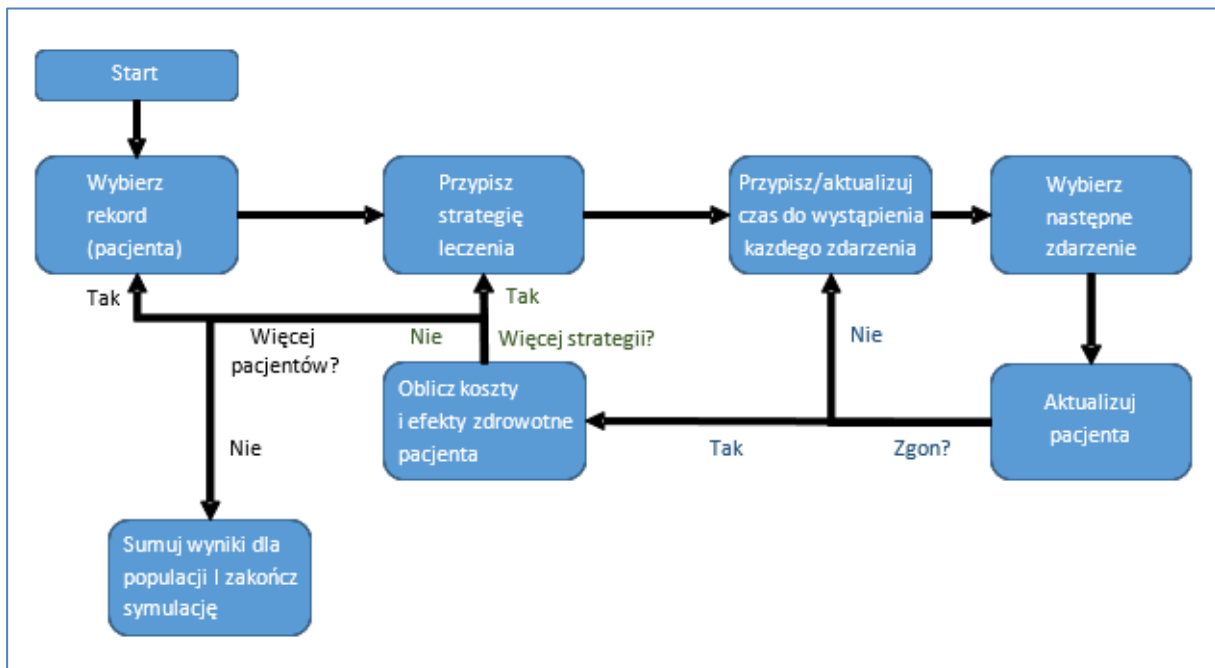
- W odróżnieniu od modeli Markowa nie występuje cykl o stałej długości, a czas pomiędzy kolejnymi zdarzeniami jest wyznaczany w sposób ciągły poprzez losowanie z rozkładów czasu do wystąpienia zdarzeń;
- Stany zdrowotne modelu są określone przez kolejne zdarzenia (*events*), np. powikłania cukrzycy oraz zgon. Stany modelu nie wykluczają się wzajemnie, tj. chorzy mogą znajdować się jednocześnie w kilku stanach (np. przebyty zawał i przebyty udar mózgu);
- W modelu DES kolejne zdarzenia występują sekwencyjnie, a w odróżnieniu od klasycznego modelu Markowa z brakiem pamięci zachowywana jest historia wcześniejszych zdarzeń. Możliwość śledzenia indywidualnych charakterystyk pacjenta, w szczególności historii klinicz-

nej chorego, ma bardzo istotne znaczenie w modelowaniu progresji cukrzycy, gdyż wiele parametrów z poziomu pacjenta stanowi czynniki ryzyka odległych powikłań (przykładowo, ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego jest wyższe u chorych z historią makroangiopatii). W przypadku zastosowania modelu z brakiem pamięci, zróżnicowanie ryzyka zgonu ze względu na status makroangiopatii wymagałoby znaczącej, mało praktycznej rozbudowy modelu wskutek konieczności definiowania dodatkowych stanów;

- Ze względu na specyfikę symulacji zdarzeń dyskretnych (brak określonej długości cyklu), modele DES nie wymagają korekty połowy cyklu.

Ogólny schemat działania modelu ekonomicznego produktu Jardiance® przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 1. Schemat działania modelu.



Model rozpoczyna się utworzeniem symulowanych profili pacjenta. Na każdy profil pacjenta składa się zestaw 16 parametrów ciągłych i dychotomicznych, określających wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną chorego:

- Wiek pacjenta (zmienna ciągła)
- Płeć pacjenta (zmienna dychotomiczna: 1 – kobieta, 0 – mężczyzna)
- Indeks masy ciała pacjenta (zmienna dychotomiczna: 1 jeśli BMI ≥ 30 kg/m² i 0 w przeciwnym przypadku)

- Historia powikłań sercowo-naczyniowych, kolejno: pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG), wielonaczyniowa choroba wieńcowa (MCAD), jednonaczyniowa choroba wieńcowa (SVCAD), choroba naczyń obwodowych (PAD) (zmienna dychotomiczna: 1 w przypadku obecności określonego powikłania i 0 w przeciwnym przypadku)
- Umiarkowane/ciężkie uszkodzenie nerek (zmienna dychotomiczna: 1 jeśli eGFR < 60 ml/min i w przeciwnym przypadku)
- Łagodne uszkodzenie nerek (zmienna dychotomiczna: 1 jeśli eGFR równe 60-90 ml/min i 0 w przeciwnym przypadku)
- Region geograficzny, kolejno: Afryka, Azja, Europa, Ameryka Łacińska (zmienna dychotomiczna: 1 w przypadku zamieszkania pacjenta w określonym regionie i 0 w przeciwnym przypadku).

W poniższej tabeli przedstawiono przykładowy profil pacjenta z badania *EMPA-REG OUTCOME*: mężczyzny z Europy w wieku 64 lat, z indeksem masy ciała powyżej 30 kg/m², stężeniem HbA1c ≥ 8,5, z chorobą naczyń obwodowych (i bez historii innych zdarzeń sercowo-naczyniowych) oraz łagodnym uszkodzeniem nerek.

Tabela 3. Przykładowy profil początkowy pacjenta z kohorty badania *EMPA-REG OUTCOME*.

| Parametr | Wartość parametru | Interpretacja wartości parametru |
|---|-------------------|--|
| Wiek | 64 | wiek wyjściowy w latach |
| Płeć żeńska | 0 | 0 – nie (mężczyzna), 1 – tak (kobieta) |
| BMI ≥ 30 | 1 | 0 – nie (BMI < 30), 1 – tak (BMI ≥ 30) |
| HbA1c ≥ 8,5 | 1 | 0 – nie (HbA1c < 8,5), 1 – tak (HbA1c ≥ 8,5) |
| BCV1 (historia udaru mózgu) | 0 | 0 – nie (bez historii udaru mózgu), 1 – tak (z historią udaru mózgu) |
| BCV2 (historia zawału serca) | 0 | 0 – nie (bez historii zawału), 1 – tak (z historią zawału) |
| BCV3 (CABG) | 0 | 0 – nie (bez historii CABG), 1 – tak (z historią CABG) |
| BCV4 (MCAD) | 0 | 0 – nie (brak MCAD), 1 – tak (obecność MCAD) |
| BCV5 (SVCAD) | 0 | 0 – nie (brak SVCAD), 1 – tak (obecność SVCAD) |
| BCV 6(PAD) | 1 | 0 – nie (brak PAD), 1 – tak (obecność PAD) |
| eGFR < 60 (umiarkowane/ciężkie uszkodzenie nerek) | 0 | 0 – nie (eGFR ≥ 60), 1 – tak (eGFR < 60) |
| eGFR od 60 do 90 (łagodne uszkodzenie nerek) | 1 | 0 – nie (eGFR < 60 lub eGFR ≥ 90), 1 – tak (eGFR 60-90) |

| Parametr | Wartość parametru | Interpretacja wartości parametru |
|---------------------------|-------------------|--|
| Region (Afryka) | 0 | 0 – nie (pacjent spoza Afryki), 1 – tak (pacjent z Afryki) |
| Region (Azja) | 0 | 0 – nie (pacjent spoza Azji), 1 – tak (pacjent z Azji) |
| Region (Europa) | 1 | 0 – nie (pacjent spoza Europy), 1 – tak (pacjent z Europy) |
| Region (Ameryka Łacińska) | 0 | 0 – nie (pacjent spoza Ameryki Łac.), 1 – tak (pacjent z Ameryki Łac.) |

W bazie modelu wprowadzono profile wszystkich n=7020 pacjentów uczestniczących w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*. W zależności od wyboru modelowanej populacji, baza profilów jest odpowiednio filtrowana – przykładowo, w analizie dla subpopulacji chorych z historią zawału serca, wykorzystane są wyłącznie rekordy dla których zmienna „BCV2 (historia zawału serca)” przyjmuje wartość 1. W analizie opartej na populacji ITT możliwe jest wylosowanie dowolnego pacjenta z bazy. W każdym powtórzeniu mikrosymulacji losowany jest profil jednego pacjenta (jeden rekord), który następnie – celem zapewnienia identycznej charakterystyki populacji w porównywanych grupach – jest klonowany i przyporządkowany dla obu strategii leczenia (empagliflozyny i leczenia standardowego). Następnie, dla każdego z 10 możliwych zdarzeń klinicznych (powikłań cukrzycy i zgonu) określany jest – poprzez losowanie z odpowiednich rozkładów parametrycznych – czas wystąpienia zdarzenia. Rozkłady czasu wystąpienia poszczególnych zdarzeń zostały dopasowane poprzez ekstrapolację wyników badania *EMPA-REG OUTCOME*, a ich szczegółowe omówienie przedstawiono w dalszej części raportu (zob. Rozdział 1.3.7.2). Pacjentowi zostaje przypisane to zdarzenie, którego czas do wystąpienia był najkrótszy spośród wszystkich możliwych zdarzeń. Obserwacja pacjenta w modelu przesuwana jest następnie do momentu wystąpienia nowego zdarzenia, tj. wydłuża (względem poprzedniego kroku) o czas do przewidywanego wystąpienia tego epizodu. Jeśli obserwowane zdarzenie jest śmiertelne (lub – w przypadku założenia horyzontu innego niż dożywni – osiągnięto maksymalny horyzont analizy), dotychczas uzyskane u pacjenta koszty, wyniki kliniczne i efekty zdrowotne są zliczane i zapisywane, a model przenosi się do kolejnej próby mikrosymulacji (kolejnego losowanego rekordu/pacjenta). Jeśli natomiast zdarzenie nie jest śmiertelne, ryzyka przyszłych zdarzeń są aktualizowane zgodnie z dotychczasową historią kliniczną pacjenta, i w oparciu o zaktualizowane równania ryzyka generowany jest zestaw czasów do wystąpienia następnego epizodu. Analogicznie jak poprzednio, jako kolejne zdarzenie wybierane jest to z najkrótszym czasem do wystąpienia, a cały proces jest powtarzany do momentu zaobserwowania zdarzenia zakończonego zgonem (lub – w przypadku horyzontu innego niż dożywni – osiągnięcia maksymalnego horyzontu analizy). W modelu założono, że u jednego pacjenta może wystąpić maksymalnie sześć zdarzeń niezakończonych zgonem – w takim przypadku,

w siódmym kroku symulacji uwzględniane są wyłącznie zdarzenia terminalne: zgony sercowo-naczyniowe i zgony z innych przyczyn.

Po ukończeniu symulacji dla wszystkich pacjentów i obu ramion leczenia, koszty i wyniki zdrowotne są sumowane w obrębie każdej z grup oraz wykonywane są obliczenia inkrementalnej analizy kosztów-efektywności (kosztów-użyteczności).

Symulacje we wszystkich analizach (poza probabilistyczną analizą wrażliwości) przeprowadzono dla 5 000 pacjentów (rekordów), co stanowiło racjonalny kompromis między błędem losowym symulacji a czasem obliczeniowym. Szacowana liczba prób symulacji dla dożywotniego horyzontu analizy, przy której uzyskiwana jest zbieżność symulacji, wynosi około 2 500 pacjentów.

1.3.7 Dane wejściowe modelu

Kluczowym źródłem danych klinicznych w modelu było randomizowane badanie *EMPA-REG OUTCOME*, na podstawie którego oszacowano długoletnie ryzyka powikłań cukrzycy dla porównywanych strategii leczenia oraz określono charakterystykę kliniczno-demograficzną populacji docelowej. Dane dotyczące umieralności ogólnej zaczerpnięto z publikacji Głównego Urzędu Statystycznego (*GUS 2016*). Zgodnie z wytycznymi HTA, użyteczności stanów zdrowotnych modelu określono w oparciu o przegląd systematyczny użyteczności (*AOTMiT 2016*). Koszty powikłań określono na podstawie przeglądu publikowanych badań kosztów oraz analiz HTA ocenianych przez AOTMiT we wskazaniu leczenia cukrzycy. Koszty leczenia przeciwcukrzycowego, w analizie podstawowej ograniczone do kosztu ocenianej interwencji, obliczono w oparciu o cenę produktu Jardiance® proponowaną przez Wnioskodawcę. Koszty innych leków przeciwcukrzycowych, uwzględnione w scenariuszach analizy wrażliwości, zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (dla leków refundowanych) oraz z aptek internetowych (dla leków nierefundowanych).

Tabela 4. Źródła danych dla kluczowych parametrów modelu ekonomicznego.

| Grupa parametrów modelu | Źródło danych |
|---|---|
| Charakterystyka populacji | Badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i> (główna publikacja: <i>Zinman 2015</i>), zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego (<i>Jardiance AK 2017</i>) |
| Czas do wystąpienia zdarzeń klinicznych (powikłania cukrzycy, śmiertelność z powodu powikłań) | Badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i> (główna publikacja: <i>Zinman 2015</i>), zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego (<i>Jardiance AK 2017</i>) |
| Śmiertelność z przyczyn niezwiązanych z cukrzycą | Trwanie życia w Polsce (publikacja GUS) |
| Koszty empagliflozyny | Informacja otrzymana od wnioskodawcy |

| Grupa parametrów modelu | Źródło danych |
|---------------------------------|--|
| Koszty powikłań cukrzycy | Na podstawie przeglądu publikowanych badań i analiz HTA (zob. Rozdział 1.3.7.5.2, Rozdział 3.7.11) |
| Użyteczności stanów zdrowia | Na podstawie przeglądu systematycznego publikowanych badań (zob. Rozdział 1.3.7.4, Rozdział 3.1) |
| Dyskontowanie kosztów i wyników | Wytyczne AOTMIIT 2016 |

Szczegółowe omówienie źródeł danych oraz metodyki oszacowania poszczególnych parametrów modelu przedstawiono w kolejnych podrozdziałach raportu.

1.3.7.1 Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów

Jak wspomniano w Rozdziale 1.3.6, w modelu symulowano indywidualne profile pacjentów z badania *EMPA-REG OUTCOME*. W analizie podstawowej, opartej na populacji całkowitej badania (ITT), w każdej próbie symulacji losowano jeden profil (rekord) z bazy $n = 7\,020$ pacjentów. Losowanie przeprowadzono ze zwracaniem, co oznacza, że każdy profil pacjenta mógł być użyty wielokrotnie w ramach symulacji. Ponieważ dostępne w modelu charakterystyki nie obejmowały wyjściowego statusu leczenia insuliną, nie było możliwe wyodrębnienie subpopulacji ściśle zgodnej z wnioskowanymi wskazaniem refundacyjnymi w Polsce, tj. chorych niestosujących insuliny. W związku z tym w dalszej analizie przyjmowano, że charakterystyka wyjściowa chorych nieleczonych insulinami nie odbiega istotnie od populacji całkowitej. W celu zbadania wpływu charakterystyki wyjściowej na wyniki analizy, w analizie wrażliwości testowano subpopulacje chorych po zawale serca, po udarze mózgu oraz kohortę pacjentów europejskich.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę kliniczno-demograficzną w populacji ITT badania *EMPA-REG OUTCOME* oraz charakterystykę $n = 5\,000$ pacjentów symulowanych w modelu. Zgodnie z oczekiwaniem, charakterystyka modelowanych pacjentów nie odbiegała od badania RCT, a niewielkie różnice liczbowe są wyłącznie wynikiem błędu z próby losowej.

Tabela 5. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów.

| Charakterystyka kliniczno-demograficzna | Badanie RCT (Zinman 2015) | Symulacja w modelu |
|--|------------------------------|--------------------|
| Liczba pacjentów | | |
| Liczba pacjentów / rekordów | 7 020 | 5 000 |
| Charakterystyka demograficzno-kliniczna | | |
| Wiek | ■ | ■ |

| Charakterystyka kliniczno-demograficzna | Badanie RCT (Zinman 2015) | Symulacja w modelu |
|---|------------------------------|--------------------|
| Odsetek kobiet | ■ | ■ |
| BMI ≥ 30 kg/m ² | ■ | ■ |
| HbA1c $\geq 8,5\%$ | ■ | ■ |
| Historia chorób sercowo-naczyniowych | | |
| BCV1 (historia udaru mózgu) | ■ | ■ |
| BCV2 (historia zawału serca) | ■ | ■ |
| BCV3 (pomostowanie aortalno-wieńcowe, CABG) | ■ | ■ |
| BCV4 (wielonaczyniowa choroba wieńcowa, MCAD) | ■ | ■ |
| BCV5 (jednonaczyniowa choroba wieńcowa, SVCAD) | ■ | ■ |
| BCV6 (choroba naczyń obwodowych, PAD) | ■ | ■ |
| Historia nefropatii | | |
| eGFR od 60 do 90 (łagodne uszkodzenie nerek) | ■ | ■ |
| eGFR < 60 (umiarkowane/ciężkie uszkodzenie nerek) | ■ | ■ |
| Region geograficzny | | |
| Afryka | ■ | ■ |
| Azja | ■ | ■ |
| Europa | ■ | ■ |
| Ameryka Łacińska | ■ | ■ |
| Ameryka Północna | ■ | ■ |

Indywidualne charakterystyki pacjentów wykorzystano w modelu przede wszystkim jako niezależne czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń klinicznych – powikłań cukrzycy i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, tj. zmienne niezależne równań ryzyka, w oparciu o które konstruowano rozkłady czasu do wystąpienia zdarzeń. Innymi słowy, rozkład czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych był obliczany dla każdego pacjenta na podstawie jego indywidualnego profilu czynników ryzyka. Przykładowo, w równaniu ryzyka niewydolności serca zmiennymi niezależnymi były między innymi zawał serca w wywiadzie i BMI ≥ 30 . W konsekwencji, przewidywany średni czas do wystąpienia HF różni się u chorych z historią i bez historii zawału, jak również u chorych z otyłością i BMI < 30.

1.3.7.2 Skuteczność kliniczna

Parametrami skuteczności porównywanych strategii leczenia w modelu były częstości zdarzeń klinicznych związanych z powikłaniami cukrzycy:

- Zawał serca niezakończony zgonem;
- Udar mózgu niezakończony zgonem;
- Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej;
- Hospitalizacja z powodu niewydolności serca;
- Przemijający napad niedokrwienny mózgu;
- Rewaskularyzacja mięśnia sercowego;
- Zgon sercowo-naczyniowy;
- Progresja do makroalbuminurii;
- Uszkodzenie nerek;
- Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej).

W modelu ekonomicznym nie uwzględniono niektórych bardzo rzadkich powikłań cukrzycy, takich jak utrata wzroku i amputacje. Częstość zdarzeń zaawansowanej mikroangiopatii była zbyt niska, aby możliwe było ich uchwycenie w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*. W niezależnych badaniach wykazano, że ryzyko zdarzeń mikronaczyniowych można przewidzieć poprzez zmiany poziomu HbA1c. Biorąc pod uwagę wykazany w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*, korzystny wpływ empagliflozyny w zakresie kontroli glikemii, pominięcie rzadkich powikłań mikroangiopatii najprawdopodobniej stanowi podejście konserwatywne.

W celu określenia długookresowego przebiegu choroby (sekwencji kolejnych zdarzeń klinicznych) u każdego symulowanego pacjenta w modelu, konieczne było wyznaczenie rozkładów czasu do wystąpienia każdego z rozważanych zdarzeń klinicznych. Rozkłady te estymowano metodami parametrycznymi analizy przeżycia, w oparciu o indywidualne dane przeżycia pacjentów z badania *EMPA-REG OUTCOME*.

W pierwszej kolejności, dla każdego z punktów końcowych (10 zdarzeń klinicznych związanych z powikłaniami cukrzycy) zidentyfikowano typ rozkładu parametrycznego, który w najlepszym stopniu opisuje przebieg występowania danego zdarzenia w czasie. W analitycznym procesie dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania RCT testowano następujące typy rozkładów: Gom-

pertza, Weibulla, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny, wykładniczy i uogólniony rozkład gamma. Wybór najlepiej dopasowanych rozkładów dla poszczególnych zdarzeń opierał się zarówno na formalnej ocenie statystycznej jakości dopasowania modelu do danych obserwacyjnych (kryteria informacyjne: Akaike i bayesowskie), ocenie wizualnej krzywych jak i zasadności biologicznej i klinicznej długookresowych projekcji modelu. Zastosowane podejście do dopasowania krzywych, opisane pokrótce poniżej, a szerzej m. in. w *Ishak 2013*, jest zgodne z zalecaniami NICE odnośnie modelowania przeżycia w ocenie technologii medycznych (*NICE DSU TSD14*).

1. Graficzna ocena dopasowania: wstępną ocenę dopasowania przeprowadzono na podstawie wykresów diagnostycznych związanych z każdym z uwzględnionych typów rozkładu (Gompertza, Weibulla, log-logistyczny, logarytmiczno-normalny, wykładniczy i uogólniony rozkład gamma). Przykładowo, liniowa zależność danych przeżycia ($t, S(t)$) na wykresie przedstawionym na skali $\log(t)$ vs $\log(-\log(S(t)))$ wskazuje na zasadność zastosowania modelu Weibulla. Graficzna ocena miała na celu wstępny wybór potencjalnych modeli do uwzględnienia w kolejnych krokach dopasowania.
2. Dopasowanie modeli: parametry rozkładów estymowano z wykorzystaniem procedury LIFE-REG w programie SAS oraz makra skonstruowanego na potrzeby dopasowania modelu Gompertza (który nie jest standardową opcją w SAS). Na tym etapie analizy, jako jedyną zmienną niezależną modelu uwzględniono rodzaj leczenia. Jakość dopasowania poszczególnych krzywych oceniano poprzez porównanie wartości kryteriów informacyjnych: Akaike (AIC) i bayesowskiego (BIC), przy czym niższe wartości AIC i BIC oznaczają lepszą jakość dopasowania do danych. Wizualnej oceny jakości dopasowania dokonano poprzez porównanie wykresów krzywych parametrycznych oraz krzywej empirycznej (estymatora Kaplana-Meiera).
3. Ocena klinicznej zasadności: projekcje modelu powinny zapewniać zarówno akceptowalne dopasowanie do obserwowanych danych w horyzoncie badania, jak i racjonalną ekstrapolację wyników poza okresem obserwacji w badaniu. Ocena jakości dopasowania w horyzoncie badania jest przeprowadzana w oparciu o kryteria informacyjne i została opisana w poprzednim punkcie. Ocena jakości dopasowania krzywych poza horyzontem badań klinicznych z konieczności opiera się na zasadności klinicznej długookresowych projekcji (ekstrapolacji) i może być przeprowadzona np. poprzez ocenę kształtu krzywej w długim horyzoncie („ogona” krzywej) oraz wartości krzywej w wybranych punktach czasowych (np. 20-letnie odsetki przeżyć bez zdarzenia). Oszacowania, które stoją w sprzeczności z logiką oraz klinicznym rozumieniem ocenianego zjawiska, wskazują na niewłaściwe dopasowanie modelu.

Szczegółowe omówienie procesu wyboru rozkładów czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych w modelu przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.3).

Po określeniu optymalnych rozkładów dla każdego z rozważanych punktów końcowych, w kolejnym kroku testowano wpływ potencjalnych czynników ryzyka (wyjściowych i zależnych od czasu) na czas występowanie poszczególnych zdarzeń. Przykładowo, w modelu czasu do wystąpienia niezakończono- nego zgonem zawału serca jako zmienne zależne od czasu analizowano obecność – w całym okresie obserwacji – innych zdarzeń sercowo-naczyniowych: niestabilnej dławicy piersiowej, niewydolności serca, TIA i rewaskularyzacji. Identyfikacja zmiennych istotnie powiązanych z czasem do wystąpienia zdarzeń posłużyła do skonstruowania wieloczynnikowych parametrycznych równań ryzyka. Ponieważ wszystkie modele wybrane do analizy podstawowej (wykładniczy, Weibulla, Gompertza) należą do klasy tzw. modeli proporcjonalnego hazardu, estymowane współczynniki regresji mogą być interpretowane jako logarytm hazardu względnego wystąpienia danego zdarzenia przy jednostkowym wzroście wartości zmiennej niezależnej. Przykładowo, wartość współczynnika regresji wynosząca [REDACTED] dla obecności niestabilnej dławicy piersiowej w modelu czasu do wystąpienia zawału serca niezakoń- czonego zgonem (zob. Tabela 69 w załączniku) oznacza, że hazard (ryzyko) MI nieprowadzącego do zgonu [REDACTED] wystąpieniu niestabilnej dławicy piersiowej.

Wieloczynnikowe, zależne od czasu parametryczne modele regresji (modele przeżycia proporcjonal- nego hazardu) skonstruowano z wykorzystaniem pakietu statystycznego R. Zmienne niezależne mo- deli regresji dla poszczególnych zdarzeń przedstawia Tabela 6. Proces doboru zmiennych wyjściowych oraz zależnych od czasu obejmował następujące kroki:

1. Każdy potencjalny czynnik predykcyjny testowano w jednoczynnikowym modelu regresji ce- lem oceny jego związku z punktem końcowym. Do kolejnego etapu zakwalifikowano zmienne istotnie związane z czasem przeżycia (przyjmując poziom istotności statystycznej $p < 0,2$) oraz kilka kluczowych zmiennych stanowiących znane czynniki ryzyka zdarzeń sercowo- naczyniowych bez względu na istotność statystyczną efektu.
2. Istotne zmienne połączono następnie w wieloczynnikowym modelu regresji, który następnie zredukowano usuwając zmienne nieistotne na poziomie $p < 0,2$. Ostateczny model zawiera je- dynie zmienne istotnie związane z czasem przeżycia oraz inne ważne czynniki o znaczącym efekcie. W każdym z modeli zachowano także zmienną określającą rodzaj leczenia, co jest uzasadnione celem niniejszej analizy (porównawcza ocena empagliflozyny i standardowej te- rapii przeciwcukrzycowej).

Tabela 6. Zestawienie wyjściowych oraz zależnych od czasu czynników ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń klinicznych.

| Punkt końcowy | Czynniki wyjściowe | Czynniki zależne od czasu |
|--|--|--|
| Zawał serca niezakończony zgonem | Wiek, płeć, wyjściowe BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowy poziom eGFR, położenie geograficzne, jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa) w wywiadzie, choroba tętnic obwodowych, przebyty udar mózgu niezakończony zgonem, przebyty zawał serca niezakończony zgonem pomostowanie aortalno-wieńcowe | Wystąpienie zdarzenia (tak/nie) podczas follow-up: udar mózgu niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca, przemijający napad niedokrwienny mózgu, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, makroalbuminuria, uszkodzenie nerek |
| Udar mózgu niezakończony zgonem | Wiek, płeć, wyjściowe BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowy poziom eGFR, położenie geograficzne, jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa) w wywiadzie, choroba tętnic obwodowych, przebyty udar mózgu niezakończony zgonem, przebyty zawał serca niezakończony zgonem pomostowanie aortalno-wieńcowe | Wystąpienie zdarzenia (tak/nie) podczas follow-up: zawał serca niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca, przemijający napad niedokrwienny mózgu, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, makroalbuminuria, uszkodzenie nerek |
| Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej | Wiek, płeć, wyjściowe BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowy poziom eGFR, położenie geograficzne, jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa) w wywiadzie, choroba tętnic obwodowych, przebyty udar mózgu niezakończony zgonem, przebyty zawał serca niezakończony zgonem pomostowanie aortalno-wieńcowe | Wystąpienie zdarzenia (tak/nie) podczas follow-up: udar mózgu niezakończony zgonem, zawał serca niezakończony zgonem, niewydolność serca, przemijający napad niedokrwienny mózgu, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, makroalbuminuria, uszkodzenie nerek |
| Hospitalizacja z powodu niewydolności serca | Wiek, płeć, wyjściowe BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowy poziom eGFR, położenie geograficzne, jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa) w wywiadzie, choroba tętnic obwodowych, przebyty udar mózgu niezakończony zgonem, przebyty zawał serca niezakończony zgonem pomostowanie aortalno-wieńcowe | Wystąpienie zdarzenia (tak/nie) podczas follow-up: udar mózgu niezakończony zgonem, zawał serca niezakończony zgonem, przemijający napad niedokrwienny mózgu, niestabilna dławica piersiowa, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, makroalbuminuria, uszkodzenie nerek |
| Przemijający napad niedokrwienny mózgu | Wiek, płeć, wyjściowe BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowy poziom eGFR, położenie geograficzne, jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa) w wywiadzie, choroba tętnic obwodowych, przebyty udar mózgu niezakończony zgonem, przebyty zawał serca niezakończony zgonem pomostowanie aortalno-wieńcowe | Wystąpienie zdarzenia (tak/nie) podczas follow-up: udar mózgu niezakończony zgonem, zawał serca niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, makroalbuminuria, uszkodzenie nerek |
| Rewaskularyzacja mięśnia sercowego | Wiek, płeć, wyjściowe BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowy poziom eGFR, położenie geograficzne, jednonaczyniowa choroba nie- | Wystąpienie zdarzenia (tak/nie) podczas follow-up: udar mózgu niezakończony zgonem, zawał serca niezakończony zgonem, niestabil- |

| Punkt końcowy | Czynniki wyjściowe | Czynniki zależne od czasu |
|--|--|--|
| | dokrwienna serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa) w wywiadzie, choroba tętnic obwodowych, przebyty udar mózgu niezakończony zgonem, przebyty zawał serca niezakończony zgonem pomostowanie aortalno-wieńcowe | na dławica piersiowa, niewydolność serca, przemijający napad niedokrwienny mózgu, makroalbuminuria, uszkodzenie nerek |
| Zgon sercowo-naczyniowy | Wiek, płeć, wyjściowe BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowy poziom eGFR, położenie geograficzne, jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa) w wywiadzie, choroba tętnic obwodowych, przebyty udar mózgu niezakończony zgonem, przebyty zawał serca niezakończony zgonem pomostowanie aortalno-wieńcowe | Wystąpienie zdarzenia (tak/nie) podczas follow-up: udar mózgu niezakończony zgonem, zawał serca niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca, przemijający napad niedokrwienny mózgu, rewaskularyzacja mięśnia sercowego, makroalbuminuria, uszkodzenie nerek |
| Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, (eGFR ≤45) | Wiek, płeć, wyjściowe BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowy poziom eGFR, położenie geograficzne, jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa) w wywiadzie, choroba tętnic obwodowych, przebyty udar mózgu niezakończony zgonem, przebyty zawał serca niezakończony zgonem pomostowanie aortalno-wieńcowe | Rozwinięcie się makroalbuminurii (Wartość wskaźnika albumina/kreatynina >300 mg/g.) |
| Progresja do makroalbuminurii (wartość wskaźnika albumina/kreatynina >300 mg/g.) | Wiek, płeć, wyjściowe BMI, wyjściowy poziom HbA1c, wyjściowy poziom eGFR, położenie geograficzne, jednonaczyniowa choroba niedokrwienna serca w wywiadzie, wielonaczyniowa choroba niedokrwienna serca (choroba wieńcowa) w wywiadzie, choroba tętnic obwodowych, przebyty udar mózgu niezakończony zgonem, przebyty zawał serca niezakończony zgonem pomostowanie aortalno-wieńcowe | Podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, (eGFR ≤45) |

Tabelaryczne zestawienie wartości współczynników regresji dla poszczególnych zmiennych niezależnych modeli czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 3.4, Tabela 69). Niezależny efekt ocenianej interwencji jest wyrażony poprzez wartość współczynnika regresji dla zmiennej „Terapia” kodującej rodzaj leczenia (0 – placebo, 1 – empagliflozyna), który można interpretować jako logarytm hazardu względnego danego zdarzenia dla porównania empagliflozyny ze standardową terapią przeciwcukrzycową. W przypadku, gdy współczynniki regresji są mniejsze od zera, zastosowanie EMPA powoduje zmniejszenie ryzyka wystąpienia danego zdarzenia (tj. HR < 1), a w przypadku gdy współczynniki regresji są dodatnie, dodanie empagliflozyny prowadzi do zwiększenia tego ryzyka (HR > 1). Zgodnie z wykonaną analizą regresji (zob. Tabela 69 w załączniku), zastosowanie empagliflozyny:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe statystyki dla parametrów skuteczności empagliflozyny w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Niezależny efekt empagliflozyny w zakresie redukcji ryzyka powikłań cukrzycy.

| Punkt końcowy | Współczynnik regresji | | | Hazard względny | |
|--|-----------------------|------------|------------|-----------------|------------|
| | średnia | SE | 95% CI | średnia | 95% CI |
| Zawał serca niezakończony zgonem | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Udar mózgu niezakończony zgonem | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Niestabilna dławica piersiowa | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Hospitalizacja z powodu niewydolności serca | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Przemijający napad niedokrwienności mózgu | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Rewaskularyzacja mięśnia sercowego | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Zgon sercowo-naczyniowy | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Progresja do makroalbuminurii | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Uszkodzenie nerek | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej) | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Wpływ empagliflozyny na poszczególne punkty końcowe jest zgodny z wynikami badania *EMPA-REG OUTCOME* (Jardiance AK 2017). [Redacted text]

[Redacted text block]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE].

W ramach analizy wrażliwości testowano następujące alternatywne scenariusze skuteczności empagliflozyny:

- minimalna i maksymalna skuteczność empagliflozyny w zakresie powikłań sercowo-naczyniowych (Zawał serca niezakończony zgonem; Udar mózgu niezakończony zgonem; Niestabilna dławica piersiowa; Hospitalizacja z powodu niewydolności serca; Przemijający napad niedokrwienności mózgu; Rewaskularyzacja mięśnia sercowego; Zgon sercowo-naczyniowy)
- minimalna i maksymalna skuteczność empagliflozyny w zakresie powikłań mikroangiopatii (Progresja do makroalbuminurii; Uszkodzenie nerek; Rozpoczęcie terapii nerkozastępczej)
- konserwatywny scenariusz [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

W wariantach minimalnej i maksymalnej skuteczności, wartości współczynników regresji dla empagliflozyny (zmienna „Terapia”) przyjmowano na poziomie odpowiednio górnej i dolnej granicy 95% CI (zob. Tabela 7).

W wariantach [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Tabelaryczne zestawienie wartości parametrów skuteczności empagliflozyny w omawianych wariantach AW zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 3.4, Tabela 70).

W ramach analizy dodatkowej testowano ponadto dwa scenariusze skuteczności EMPA w podgrupie pacjentów niestosujących insuliny. Szczegółowe omówienie założeń analizy dodatkowej przedstawiono w poniższym podrozdziale.

1.3.7.2.1 Analiza dodatkowa – skuteczność w podgrupie pacjentów nieleczonych insuliną

Wykorzystane w analizie podstawowej równania ryzyka powikłań, w oparciu o które symulowano czas do wystąpienia poszczególnych zdarzeń klinicznych w modelu, opierały się na danych przeżycia w populacji ITT badania *EMPA-REG OUTCOME*. Rodzaj leczenia (EMPA vs PBO) stanowił jedną ze zmiennych niezależnych modeli regresji, co oznacza, że również parametry skuteczności ocenianej interwencji odnoszą się do całkowitej populacji badania. Wnioskowane wskazania refundacyjne dla produktu Jardiance® obejmują leczenie chorych nieleczonych insuliną, zatem populacja refundacyjna jest częściowo zgodna z całkowitą populacją badania RCT (ogółem 52% chorych w badaniu nie stosowało wyjściowo insuliny). Pomimo niepełnej zgodności populacji refundacyjnej i populacji badania klinicznego, w analizie podstawowej uznano za zasadne wykorzystanie skuteczności empagliflozyny w szerszej populacji, opierając się na następujących przesłankach:

1. W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* wykazano zbliżoną skuteczność empagliflozyny w podgrupach chorych leczonych i nieleczonych insuliną, zarówno w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego (wystąpienie poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, pierwszego wystąpienia zawału serca lub niezakończonego zgonem udaru mózgu) jak i punktu drugorzędowego (śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych) – test interakcji był w obu przypadkach nieistotny (*p-value* dla testu odpowiednio 0,28 i 0,92; zob. Tabela 8).

Tabela 8. Wyniki kliniczne dla kluczowych punktów końcowych w *EMPA-REG OUTCOME* ze względu na status leczenia insuliną.

| Populacja | HR | (95% CI) | p-value dla testu interakcji |
|------------|------------|------------|------------------------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Na tej podstawie można uznać, że populacja badania klinicznego jest wysoce zgodna z wnioskowaną populacją refundacyjną. Należy przy tym podkreślić, że wartości hazardu względnego dla kluczowych punktów końcowych sercowo-naczyniowych były numerycznie niższe – tj. bardziej korzystne z punktu widzenia efektywności empagliflozyny – w populacji

docelowej (chorzy nieleczeni insuliną), zatem wykorzystanie wyników z szerszej populacji ITT w wariancie podstawowym można uznać za podejście konserwatywne.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W oparciu o powyższą argumentację, w analizie podstawowej zachowano wyniki skuteczności oszacowane dla całkowitej populacji badania *EMPA-REG OUTCOME*, natomiast w ramach analizy dodatkowej testowano dwa scenariusze ze skorygowanymi parametrami skuteczności w podgrupie zgodnej ze wskazaniami refundacyjnymi (chorzy nieleczeni wyjściowo insuliną). Korektę podstawowego efektu empagliflozyny, tj. wartości współczynnika regresji dla terapii empagliflozyną w modelu dla populacji ITT (zob. Rozdział 3.4), przeprowadzono w następujących etapach:

1. W publikacjach oraz w pełnym raporcie () z badania *EMPA-REG OUTCOME* wyszukano wyniki analizy w podgrupie ze względu na status leczenia insuliną dla punktów końcowych (zdarzeń klinicznych) uwzględnionych w modelu. Zestawienie zidentyfikowanych wyników skuteczności empagliflozyny w podgrupach ze względu na stosowanie insuliny (model regresji Coxa), zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Model regresji Coxa – analiza skuteczności EMPA w podgrupie ze względu na stosowanie insuliny (na podst. CTR *EMPA-REG OUTCOME*).

| Punkt końcowy | Parametr ^ | populacja nieleczona INS | populacja leczona INS | populacja ITT | populacja nieleczona INS vs populacja ITT *** |
|--|-----------------------|--------------------------|-----------------------|---------------|---|
| Zawał serca * | Współczynnik regresji | | | | |
| | Hazard względny (HR) | | | | |
| Udar mózgu * | Współczynnik regresji | | | | |
| | Hazard względny (HR) | | | | |
| Hospitalizacja z powodu niewydolności serca | Współczynnik regresji | | | | |
| | Hazard względny (HR) | | | | |
| Zgon sercowo-naczyniowy | Współczynnik regresji | | | | |
| | Hazard względny (HR) | | | | |
| Nowe wystąpienie lub pogorszenie nefropatii ** | Współczynnik regresji | | | | |
| | Hazard względny (HR) | | | | |
| Pierwszorzędowy punkt końcowy: zawał serca niezakończony zgonem, udar serca niezakończony zgonem lub zgon sercowo-naczyniowy | Współczynnik regresji | | | | |
| | Hazard względny (HR) | | | | |

^ współczynnik regresji i HR dla zmiennej: rodzaj leczenia (EMPA vs PBO)

* zakończony lub niezakończony zgonem

** wystąpienie jednego z następujących zdarzeń: makroalbuminuria, uszkodzenie nerek, rozpoczęcie terapii nerkozastępczej, zgon z powodu choroby nerek

*** odpowiednio: różnica współczynników regresji oraz iloraz HR w populacji nieleczonej insuliną i populacji ITT

Punkty końcowe, dla których dostępne były wyniki w podgrupie chorych nieleczonych insuliną, były częściowo zgodne z definicją zdarzeń w modelu, z poniższymi zastrzeżeniami:

- ✓ Analiza w podgrupach dla zawału serca i udaru mózgu obejmowała zarówno zdarzenia niezakończone i zakończone zgonem;
- ✓ Analizę w podgrupach dla powikłań nefropatii przeprowadzono jedynie dla złożonego punktu końcowego obejmującego wszystkie rozważane stadia choroby nerek (makroal-

buminuria, uszkodzenie nerek, leczenie nerkozastępcze) oraz dodatkowo zgon z przyczyn nerkowych, brak jednak wyników dla indywidualnych punktów końcowych;

- ✓ Wyniki w podgrupach były ponadto dostępne dla złożonego punktu końcowego obejmującego łącznie następujące zdarzenia: zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy badania *EMPA-REG OUTCOME*).

Obliczone zmiany współczynników regresji dla populacji nieleczonej insuliną względem populacji ITT (ostatnia kolumna tabeli powyżej) dodano następnie do współczynników regresji z modelu podstawowego, uzyskując skorygowane współczynniki w populacji nieleczonej insuliną. Działanie to – pomimo wspomnianych wcześniej ograniczeń metody – było uprawnione faktem, że wszystkie z rozważanych modeli (Coxa, Weibulla, wykładniczy i Gomperta) są modelami proporcjonalnego hazardu, tj. każdy ze współczynników regresji dla danej zmiennej może być interpretowany jako hazard względny wystąpienia zdarzenia przy jednostkowej zmianie wartości tej zmiennej.

Mając na uwadze niekompletność danych w podgrupach oraz różnice w definicjach punktów końcowych, analizę dodatkową przeprowadzono w dwóch wariantach:

- ✓ W wariantcie 1 uwzględniono wyłącznie wyniki analizy podgrup dostępne dla indywidualnych punktów końcowych: Zawał serca, Udar mózgu, Hospitalizacja z powodu niewydolności serca, Zgon sercowo-naczyniowy.
- ✓ W wariantcie 2 uwzględniono dodatkowo wyniki analizy podgrup dla złożonych punktów końcowych (zakładając taki sam efekt EMPA w populacji nieleczonej insuliną dla każdego ze zdarzeń stanowiących składową złożonego punktu końcowego), tj. pierwszorzędowego punktu końcowego dla oceny MI, udaru i zgonów CV oraz nowego wystąpienia lub pogorszenia nefropatii dla oceny makroalbuminurii, uszkodzenia nerek i niewydolności nerek (rozpoczęcia terapii nerkozastępczej).

W obu wariantach, w przypadku zdarzeń dla których nie było dostępnych wyników w podgrupach założono, że efekt EMPA jest identyczny jak w populacji ITT, tj. nie zależy od wyjściowego stosowania insuliny.

Skorygowane wartości współczynników regresji dla empagliflozyny w omawianych wariantach zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 3.4, Tabela 70).

1.3.7.3 Umieralność z innych przyczyn

Czas zgonu z innych przyczyn niż zdarzenia sercowo-naczyniowe modelowano na podstawie danych dotyczących trwania życia w Polsce w 2015 roku, publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2016). Do rocznych prawdopodobieństw zgonu zależnych od wieku (zob. Tabela 139 w Rozdziale 3.9) dopasowano – oddzielnie dla populacji kobiet i mężczyzn – krzywe o rozkładzie Gompertza, w oparciu o które losowano następnie czas do zgonu dla każdego pacjenta w mikrosymulacji. Postać skumulowanej funkcji przeżycia dla przyjętej parametryzacji modelu przedstawia się następująco:

$$S(t) = e^{\left(-\frac{\lambda}{\gamma}\right) \cdot (e^{\gamma t} - 1)},$$

gdzie λ i γ są odpowiednio parametrami skali i kształtu. Wartości parametrów dopasowanego rozkładu przedstawiono w poniższej tabeli.

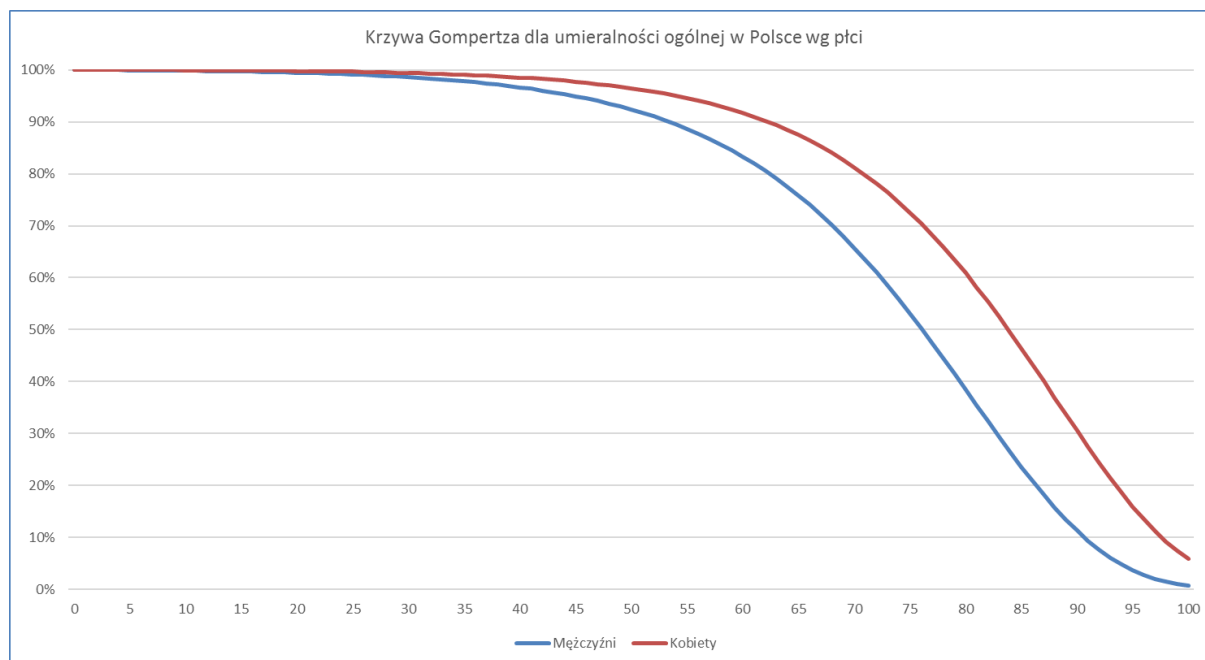
Tabela 10. Parametry rozkładu Gompertza dla umieralności z innych przyczyn.

| Populacja | Rozkład | Parametry rozkładu | |
|-----------|-----------|------------------------|--------------------|
| | | Lambda (λ) * | Gamma (γ) |
| Mężczyźni | Gompertza | 0,00011 | 0,08239 |
| Kobiety | Gompertza | 0,00004 | 0,08709 |

* w skali 1 roku

Przebieg funkcji przeżycia Gompertza dla kobiet i mężczyzn zobrazowano na poniższym wykresie

Wykres 1. Model Gompertza dla umieralności ogólnej w Polsce.



1.3.7.4 Użyteczności stanów zdrowia

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie było przeżycie skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY. Liczbę QALY uzyskanych w wyniku zastosowania każdej z porównywanych strategii obliczano poprzez ważenie czasu spędzonego w poszczególnych stanach zdrowia wartościami użyteczności poszczególnych stanów i zdarzeń klinicznych. Użyteczności określono w oparciu o wykonany przegląd systematyczny, opisany szczegółowo w Rozdziale 3.1. Wartości przyjęte w analizie podstawowej i analizie wrażliwości oraz sposób ich doboru omówiono w kolejnych podrozdziałach.

1.3.7.4.1 Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej

W analizie podstawowej przyjęto wartości użyteczności pochodzące z badania *Sullivan 2016*. Celem badania było oszacowanie użyteczności EQ-5D dla przewlekłych powikłań cukrzycy w oparciu o dane z reprezentatywnego badania ankietowego MEPS (*Medical Expenditure Panel Survey*). Użyteczności EQ-5D szacowano poprzez mapowanie z kwestionariusza SF-12 z użyciem wielomianowej regresji logistycznej w oparciu o dane MEPS z 2010-2011 roku. Wyniki EQ-5D uzyskano łącznie dla n = 20 705 badanych z cukrzycą. W modelu regresji uwzględniono marginalne wartości utraty użyteczności dla 17 powikłań i chorób współtowarzyszących cukrzycy oraz kategorii BMI z użyciem taryf z czterech krajów (USA, Wielkiej Brytanii, Francji i Hiszpanii). Wybór podstawowego źródła danych dotyczących użyteczności wynika z następujących przesłanek:

- W badaniu *Sullivan 2016* oceniano najszersze – spośród zidentyfikowanych badań użyteczności – spektrum chorób towarzyszących cukrzycy zgodnych z definicją stanów zdrowotnych modelu. Wybór badania *Sullivan 2016* odpowiada zatem zalecanemu w Wytycznych AOTMiT dążeniu do uwzględniania w modelu zestawu użyteczności pochodzących możliwie z jednego badania.
- Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, preferowane jest użycie użyteczności EQ-5D. W badaniu *Sullivan 2016*, użyteczności EQ-5D oszacowano co prawda technikami mapowania z innego kwestionariusza HRQoL (SF-12), jednak przeprowadzona analiza regresji z kontrolą na czynniki demograficzne, BMI i choroby towarzysząca była spójna z wcześniejszymi publikowanymi katalogami wartości EQ-5D w Stanach Zjednoczonych.
- Użyteczności z badania *Sullivan 2016* pochodzą z dużej (n = 20 705), reprezentatywnej na poziomie narodowym populacji chorych z cukrzycą.

Użyteczność wyjściową zaczerpnięto z badania *Clarke 2002* (wartość EQ-5D u chorych bez powikłań). Źródło to jest standardowo wykorzystywane w modelach ekonomicznych w cukrzycy dla stanu cukrzycy bez powikłań (tj. wartości bazowej, o którą pomniejszana jest użyteczność po wystąpieniu powikłań w modelu); w szczególności, przyjęta wartość jest rekomendowana do stosowania w analizach farmakoekonomicznych w cukrzycy przez autorów zidentyfikowanego przeglądu systematycznego użyteczności (*Beaudet 2014*).

Podstawowe użyteczności zestawiono w poniższej tabeli. Wartości ujemne oznaczają utratę użyteczności w stosunku do stanu bez obecności danego powikłania. Zgodnie z modelem regresji w badaniu *Sullivan 2016*, w analizie podstawowej uwzględniono zmianę użyteczności w przypadku obecności wielu (≥ 2) powikłań jednocześnie. Korekta ta odzwierciedla fakt, że ujemny wpływ pojedynczych zdarzeń na jakość życia zmniejszał się wraz z liczbą powikłań. Przykładowo, u pacjenta z zawałem serca i niewydolnością nerek, łączna zmiana użyteczności względem wartości bazowej (0,785) wynosi $-0,047 - 0,038 + 0,017 = -0,068$ (zob. Tabela 11).

Tabela 11. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie podstawowej.

| Stan zdrowotny lub zdarzenie | Wartość | Źródło |
|--|---------|----------------------|
| Użyteczność podstawowa | | |
| Cukrzyca typu 2 bez powikłań | 0,785 | <i>Clarke 2002</i> |
| Utrata użyteczności z powodu wystąpienia powikłań (zdarzeń klinicznych) | | |
| Zawał serca niezakończony zgonem | -0,047 | <i>Sullivan 2016</i> |

| Stan zdrowotny lub zdarzenie | Wartość | Źródło |
|---|------------|--------------------------------------|
| Udar mózgu niezakończony zgonem | -0,060 | <i>Sullivan 2016</i> |
| Niestabilna dławica piersiowa | -0,047 * | <i>Sullivan 2016</i> |
| Hospitalizacja z powodu niewydolności serca | -0,050 | <i>Sullivan 2016</i> |
| Przemijający napad niedokrwienności mózgu | -0,070 | <i>Sullivan 2016</i> |
| Rewaskularyzacja mięśnia sercowego | -0,030 ** | <i>Glasziou 2007, Wermeling 2012</i> |
| Progresja do makroalbuminurii | -0,038 *** | <i>Sullivan 2016</i> |
| Uszkodzenie nerek | -0,038 *** | <i>Sullivan 2016</i> |
| Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkoza- stępczej) | -0,038 *** | <i>Sullivan 2016</i> |
| Korekta użyteczności w przypadku wystąpienia wielu powikłań jednocześnie | | |
| Obecność 2 powikłań | 0,017 | <i>Sullivan 2016</i> |
| Obecność 3 powikłań | 0,042 | <i>Sullivan 2016</i> |
| Obecność 4 powikłań | 0,070 | <i>Sullivan 2016</i> |
| Obecność ≥5 powikłań | 0,087 | <i>Sullivan 2016</i> |
| Cukrzyca typu 2 bez powikłań | 0,785 | <i>Sullivan 2016</i> |

* przyjęto jak dla zawału serca

** Średnia z oszacowań odnalezionych w PS: -0,01, -0,02 (*Glasziou 2007*), -0,06 (*Wermeling 2012*)

*** w modelu *Sullivan 2016* wyróżniono wspólny stan dla wszystkich faz powikłań nerkowych („nefropatia, łącznie z ESRD”)

Utratę użyteczności związaną z powikłaniami naliczano w modelu długookresowo, tj. od momentu wystąpienia danego zdarzenia klinicznego do zgonu chorego.

1.3.7.4.2 Użyteczności przyjęte w analizie wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano trzy alternatywne scenariusze użyteczności związanych z powikłaniami cukrzycy:

W dwóch wariantach skrajnych testowano minimalne oraz maksymalne wartości utraty użyteczności, przyjęte na poziomie odpowiednio górnych i dolnych granic 95% CI dla zmiany użyteczności związanej z poszczególnymi zdarzeniami w modelu *Sullivan 2016*. Użyteczności przyjęte w omawianych wariantach AW zestawiono w poniższej tabeli. W obu analizach zachowano podstawowe oszacowanie użyteczności bez obecności powikłań zaczerpnięte z badania *Clarke 2002* (0,785).

Tabela 12. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie wrażliwości (warianty minimalnej i maksymalnej utraty użyteczności).

| Stan zdrowotny lub zdarzenie | Wariant minimalnej utraty użyteczności | Wariant maksymalnej utraty użyteczności |
|--|--|---|
| Zawał serca niezakończony zgonem | -0,036 | -0,057 |
| Udar mózgu niezakończony zgonem | -0,046 | -0,074 |
| Niestabilna dławica piersiowa | -0,036 | -0,057 |
| Hospitalizacja z powodu niewydolności serca | -0,036 | -0,064 |
| Przemijający napad niedokrwienny mózgu | -0,008 | -0,131 |
| Progresja do makroalbuminurii | -0,016 | -0,059 |
| Uszkodzenie nerek | -0,016 | -0,059 |
| Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkoza- stępcej) | -0,016 | -0,059 |
| Obecność 2 powikłań | 0,029 | 0,004 |
| Obecność 3 powikłań | 0,064 | 0,019 |
| Obecność 4 powikłań | 0,104 | 0,037 |
| Obecność ≥ 5 powikłań | 0,130 | 0,044 |

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych *AOTMiT 2016*, w ramach AW testowano także zestaw użyteczności pochodzący z zewnętrznego źródła danych. W wyniku wyszukiwania użyteczności zidentyfikowano niedawno opublikowany przegląd systematyczny *Beaudet 2014*, mający na celu zidentyfikowanie analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów w jakich może znaleźć się pacjent z cukrzycą typu 2. W ramach badania *Beaudet 2014* przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie medycznej MEDLINE, Medline In-Process, Embase, EconLIT oraz National Health Service Economic Evaluation Database, włączając publikacje od najstarszej dostępnej do opublikowanych do maja 2012 roku. Dodatkowymi kryteriami włączenia były zgodność metodologii badania z wytycznymi NICE, populacja docelowa powyżej 18 roku życia oraz język angielski publikacji. Do przeglądu zostało włączonych 21 badań oceniających użyteczność lub zmianę użyteczności wywołaną powikłaniami cukrzycy typu 2. W oparciu o przeprowadzony przegląd, autorzy badania *Beaudet 2014* opracowali zestawienie preferowanych wartości użyteczności związanych z powikłaniami cukrzycy typu 2. Zestaw ten testowano w wariacie analizie wrażliwości (zob. Tabela 13), przy czym użyteczności dla zdarzeń nieuwzględnionych w przeglądzie *Beaudet 2014* przyjęto na poziomie z analizy podstawowej.

Tabela 13. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie wrażliwości (zestaw użyteczności na podstawie Beaudet 2014).

| Stan zdrowotny lub zdarzenie | Wartość | Źródło pierwotne oszacowania użyteczności |
|---|------------|---|
| Cukrzyca typu 2 bez powikłań | 0,785 | Clarke 2002 |
| Zawał serca niezakończony zgonem | -0,055 | Clarke 2002 |
| Udar mózgu niezakończony zgonem | -0,164 | Clarke 2002 |
| Niestabilna dławica piersiowa | -0,090 * | Clarke 2002 |
| Niewydolność serca | -0,108 | Clarke 2002 |
| Progresja do makroalbuminurii | -0,048 ** | Bagust 2005 |
| Uszkodzenie nerek | -0,048 ** | Bagust 2005 |
| Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkoza- stępczej) | -0,184 *** | Wasserfallen2004 |

* przyjęto użyteczność dla stanu „choroba niedokrwienność serca”

** przyjęto użyteczność dla stanu „proteinuria”

*** przyjęto średnią z utraty użyteczności dla hemodializy (-0,164) i dializy otrzewnowej (-0,204)

W dodatkowym wariancie analizy wrażliwości za użyteczność stanu wyjściowego przyjęto wartość wyznaczoną na podstawie badania *Golicki 2015* przeprowadzonego w polskiej próbie chorych na cukrzycę typu 2 (n=274). W badaniu *Golicki 2015* podano wartość indeksu EQ-5D w podziale na grupy wiekowe. Na potrzeby modelu obliczono średnią użyteczność ważoną odsetkami chorych w poszczególnych grupach wiekowych (zob. Tabela 14).

Tabela 14. Wyliczenie użyteczności stanu wyjściowego w analizie wrażliwości na podstawie danych z badania *Golicki 2015*.

| Grupa wiekowa [zakres lat] | n (%) | Użyteczność (EQ-5D index) |
|----------------------------|-------------|---------------------------|
| 32 - 44 | 11 (4,0%) | 0,902 |
| 45 - 54 | 47 (17,2%) | 0,855 |
| 55 - 64 | 105 (38,3%) | 0,809 |
| 65+ | 111 (40,5%) | 0,739 |
| Średnia ważona | 274 (100%) | 0,792 |

Badanie *Golicki 2015* wybrano jako najbardziej aktualne badanie oceniające użyteczność stanu zdrowia polskich diabetyków za pomocą indeksu EQ-5D. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano także badanie *Dudzińska 2013*, w którym podano EQ-5D index w próbie chorych na cukrzycę typu 2 o tej samej liczebności, z podziałem na mieszkańców terenów miejskich i wiejskich.

Uzyskane wartości użyteczności były bardzo zbliżone do wartości 0,792 obliczonej na podstawie danych z publikacji *Golicki 2015* (mieszkańcy miast: 0,80; mieszkańcy wsi: 0,79; różnica ns).

1.3.7.5 Ocena kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP),
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne ponoszone w związku z leczeniem cukrzycy typu 2. Nie zidentyfikowano kosztów niemedyceńskich istotnych z punktu widzenia analizowanego problemu zdrowotnego. Nie rozważano także perspektywy społecznej jako mało istotnej w procesie formułowania rekomendacji dla podmiotu podejmującego decyzję o finansowaniu wnioskowanej technologii.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe leków objętych refundacją oparto na aktualnym obwieszczeniu Ministerstwa Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r. (*MZ 23/02/2017*).

W procesie leczenia cukrzycy typu 2 wyróżniono następujące składowe koszty:

- koszty leków przeciwcukrzycowych
- koszty leczenia powikłań cukrzycy.

Szczegóły dotyczące źródeł danych i kalkulacji poszczególnych kategorii kosztów w modelu przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

1.3.7.5.1 Koszty leków przeciwcukrzycowych

1.3.7.5.1.1 Empagliflozyna

Produkt leczniczy Jardiance® 10 mg (28 tabletek powlekanych) nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych. Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie produktu leczniczego Jardiance® 10 mg (tabletki powlekane) w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w kategorii A 1. „Leki refundowane do-

stępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazanym określonym stanem klinicznym”.

Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto za opakowanie jednostkowe, w przypadku umieszczenia leku Jardiance® 10 mg 28 tabletek powlekanych w wykazie leków refundowanych dostępnych w sprzedaży aptecznej, wynosi [REDACTED]

Zakłada się, że w sytuacji wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Jardiance® refundacją ze środków publicznych zostanie utworzona nowa odrębna grupa limitowa, w której podstawę limitu będzie wyznaczać cena jedyne produktu leczniczego w grupie – Jardiance 10 mg, 28 tabletek (zob. Rozdział 1.2.4).

W poniższej tabeli przedstawiono kalkulację ceny urzędowej produktu leczniczego Jardiance® przy proponowanych warunkach refundacji.

Tabela 15. Proponowana cena produktu Jardiance® w scenariuszu nowym (bez RSS).

| Kategoria | Proponowana cena |
|-----------------------------|-----------------------------|
| Cena producenta | [REDACTED] |
| Urzędowa cena zbytu | [REDACTED] |
| Cena hurtowa | [REDACTED] |
| Grupa limitowa | Nowa odrębna grupa limitowa |
| Poziom odpłatności | [REDACTED] |
| Cena detaliczna | [REDACTED] |
| Limit | [REDACTED] |
| Dopłata NFZ | [REDACTED] |
| Maksymalny dopłata pacjenta | [REDACTED] |
| Koszt za jednostkę [tabl.] | [REDACTED] |

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Jardiance® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), [REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Jardiance® (*ChPL Jardiance 2017*, aktualizacja z dnia 19 stycznia 2017 r.), zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę, a u pacjentów tolerujących tę dawkę, z wartością eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę (dawka maksymalna).

W badaniu klinicznym *EMPA-REG OUTCOME*, przeprowadzonym w populacji zgodnej z wnioskowanymi wskazaniami refundacyjnymi, empagliflozynę stosowano w dziennej dawce 10 lub 25 mg. W badaniu nie obserwowano efektu dawki w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych – wartości względnego hazardu zgonu, zdarzeń sercowo-naczyniowych, wyników związanych z niewydolnością serca i nefropatii były zbliżone u chorych przyjmujących empagliflozyną w dawce 10 i 25 mg dziennie. W związku z powyższym, oraz biorąc pod uwagę, że wniosek o refundację dotyczy wyłącznie opakowania zawierającego tabletki o mocy 10 mg, w analizie założono, że chory będzie otrzymywał dawkę równą 10 mg empagliflozyny dziennie. W poniższej tabeli przedstawiono dzienny koszt terapii empagliflozyną w wariantcie bez proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz w wariantcie uwzględniającym RSS.

Tabela 16. Dzienny koszt terapii empagliflozyną (bez RSS/ z RSS) z PPP oraz PPP+P.

| RSS ↓ / Perspektywa → | PPP | PPP+P |
|-----------------------|------------|------------|
| Bez RSS | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Z RSS | [REDACTED] | [REDACTED] |

W wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dzienny koszt terapii empagliflozyną wynosi [REDACTED]. W przypadku uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka, dzienny koszt leczenia empagliflozyną [REDACTED].

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant z założeniem dziennej dawki empagliflozyny na poziomie DDD określonej przez WHO (17,5 mg). Należy podkreślić, że w rozważanym wskazaniu le-

czenia pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego standardowo stosowana będzie dawka 10 mg, zapewniająca równoważny efekt kliniczny jak dawka maksymalna. W związku z powyższym, wariant z założeniem dobowej dawki EMPA w wysokości 17,5 mg należy traktować jako skrajnie konserwatywny i mało realistyczny w praktyce.

1.3.7.5.1.2 Koszt pozostałych leków przeciwcukrzycowych

Populacja chorych włączonych do badania *EMPA-REG OUTCOME* składała się w zdecydowanej większości z chorych objętych wyjściowo farmakologicznym leczeniem hipoglikemizującym [REDACTED]. Po upływie pierwszych 12 tygodni fazy randomizowanej, lekarz prowadzący mógł dowolnie modyfikować farmakoterapię stosowaną jako leczenie podstawowe, zgodnie z obowiązującymi lokalnymi standardami. W średnio 3-letnim okresie obserwacji odnotowano zmniejszone zapotrzebowanie na dodanie kolejnego leku hipoglikemizującego w grupie leczonej empagliflozyną względem grupy kontrolnej (19,5% vs 31,5%). W analizie podstawowej, zgodnie z założeniem globalnego modelu farmakoekonomicznego nie uwzględniono kosztów innych (niż empagliflozyna) leków przeciwcukrzycowych, co – biorąc pod uwagę wykazaną w badaniu redukcję zużycia leków w ramieniu EMPA – można uznać za podejście konserwatywne. W ramach analizy wrażliwości testowano natomiast dwa warianty kosztów innych leków hipoglikemizujących, uwzględniając:

- wszystkie grupy leków przeciwcukrzycowych stosowanych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*, bez względu na ich status refundacyjny w Polsce (Wariant 1):
 - Metformina
 - Pochodna sulfonilomocznika
 - Tiazolidynedion (glitazon)
 - Agonista PPAR- γ (akarboza)
 - Glinid
 - Inhibitor DPP-4
 - Agonista GLP-1
 - Insulina;
- wyłącznie refundowane w Polsce leki stosowane w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* (Wariant 2):
 - Metformina
 - Pochodna sulfonilomocznika
 - Agonista PPAR- γ (akarboza)
 - Insulina.

Wykorzystanie zużycia leków z badania *EMPA-REG OUTCOME* uznano za akceptowalne źródło danych ze względu na możliwość uwzględnienia zmian w zużyciu innych leków w trakcie leczenia empagliflozyną oraz spójność polskich zaleceń dotyczących leczenia przeciwcukrzycowego ze standardami międzynarodowymi (*PTD 2016*).

Zestawienie oszacowanych dziennych kosztów standardowego leczenia hipoglikemizującego w ramionach EMPA i placebo zamieszczono w poniższej tabeli. Szczegółowe omówienie źródeł danych i metodyki kalkulacji kosztów przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.8).

Tabela 17. Dzienny koszt leczenia hipoglikemizującego w wariantach AW; EMPA vs PBO.

| Wariant | PPP+P [zł/dzień] | | PPP [zł/dzień] | |
|---|------------------|------|----------------|------|
| | PBO | EMPA | PBO | EMPA |
| <u>Wariant 1</u> : z uwzględnieniem leków refundowanych i nierefundowanych w Polsce | ■ | ■ | ■ | ■ |
| <u>Wariant 2</u> : z uwzględnieniem wyłącznie leków refundowanych w Polsce | ■ | ■ | ■ | ■ |

Dzienny koszt z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oszacowano na ■■■■■ w wariantcie z uwzględnieniem kosztu leków refundowanych i nierefundowanych, oraz ■■■■■ w wariantcie z uwzględnieniem wyłącznie leków refundowanych. Z perspektywy płatnika publicznego, koszty w obu wariantach są z oczywistych względów jednakowe i wynoszą ■■■■■

W analizie nie uwzględniano kosztów innych (poza hipoglikemizującymi) leków stosowanych w przebiegu leczenia cukrzycy, w szczególności farmakoterapii choroby sercowo-naczyniowej (leków hipotensyjnych, hipolipemizujących i przeciwzakrzepowych). W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* wykazano, że dodanie empagliflozyny do leczenia standardowego prowadziło do istotnego zmniejszenia zużycia leków hipotensyjnych i przeciwzakrzepowych (odsetek pacjentów, u których wprowadzono nowy lek hipotensyjny: EMPA – 40,6% vs PBO – 47,4%; przeciwzakrzepowy: EMPA – 25,2% vs PBO – 26,7%; *Zinman 2015*). W związku z tym, pominięcie w analizie kosztów innego leczenia można traktować jako podejście konserwatywne.

1.3.7.5.2 Koszty powikłań cukrzycy

W modelu uwzględniono koszty zdarzeń klinicznych ocenianych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* (definicje poszczególnych punktów końcowych: zob. Rozdział 3.1). W ocenie kosztów leczenia powikłań korzystano z opublikowanych badań, w których oceniono koszty leczenia danego zdarzenia w warunkach polskich (data publikacji: 2000 – 2016), jak również analiz kosztów, dostępnych

w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT jako element analiz ekonomicznych (zlecenia Ministra Zdrowia z lat 2013 - 2016).

Zgodnie z założeniem modelu globalnego, koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych w analizie podstawowej naliczono jednorazowo (w momencie wystąpienia epizodu), nie uwzględniano natomiast długookresowych (>1 rok) kosztów zdarzeń. Podejście to jest uzasadnione tym, że oszacowania kosztów długookresowych mogą uwzględniać ryzyko wystąpienia powtórnych epizodów w przyszłości, a ponieważ poszczególne zdarzenia sercowo-naczyniowe mogły wystąpić w modelu wielokrotnie, uwzględnienie kosztów długookresowych wiązało się z ryzykiem podwójnego naliczania kosztu. Wariant analizy z uwzględnieniem kosztów długookresowych testowano w analizie wrażliwości.

Jedynym zdarzeniem klinicznym, w przypadku którego uwzględniono koszty długookresowe, była niewydolność nerek, gdyż z definicji jest to zdarzenie wymagające wprowadzenia przewlekłego leczenia nerkozastępczego (np. hemodializy). Ponadto zgodnie z konstrukcją modelu, powikłanie to mogło wystąpić tylko raz w modelu i trwało aż do zgonu chorego, zatem w odróżnieniu od epizodów sercowo-naczyniowych, uwzględnienie kosztów długookresowych nie rodziło problemów podwójnego naliczania kosztu.

Koszty powikłań uwzględnione w modelu w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli. Wartości testowane w analizie wrażliwości omówiono w załączniku (zob. Rozdział 3.7).

Tabela 18. Koszty powikłań uwzględnione w modelu.

| Powikłanie cukrzycy typu 2 | Koszt epizodu * | |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| | PPP | PPP+P |
| Zawał serca niezakończony zgonem | 11 861,55 zł | 11 963,93 zł |
| Udar mózgu niezakończony zgonem | 17 357,52 zł | 17 361,90 zł |
| Niestabilna dławica piersiowa | 824,49 zł | 848,64 zł |
| Niewydolność serca | 5 602,40 zł | 5 605,82 zł |
| Przemijający napad niedokrwienności mózgu | 3 304,73 zł | 3 304,73 zł |
| Rewaskularyzacja mięśnia sercowego | 7 758,32 zł | 7 758,32 zł |
| Zgon z powodów sercowo-naczyniowych | 4 827,85 zł | 4 827,85 zł |
| Rozwinięcie się makroalbuminurii | 0 zł | 0 zł |
| Uszkodzenie nerek | 2 168,91 zł | 2 168,91 zł |
| Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej) | 77 741,85 zł (Rok 1); | 77 741,85 zł (Rok 1); |
| | 75 035,73 zł (Kolejne lata) | 75 035,73 zł (Kolejne lata) |

* Koszt jednorazowy, za wyjątkiem niewydolności nerek, która wymaga leczenia przewlekłego do końca życia chorego

Przeprowadzony przegląd badań kosztów, zidentyfikowane źródła danych oraz sposób doboru danych kosztowych do oceny kosztów powikłań cukrzycy w analizie podstawowej i analizie wrażliwości zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 3.7).

1.3.8 Podsumowanie głównych założeń modelu

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe założenia modelu globalnego.

Tabela 19. Podsumowanie założeń modelu ekonomicznego.

| Założenie | Uzasadnienie / źródło |
|---|---|
| Częstość występowania poszczególnych zdarzeń klinicznych w praktyce klinicznej będzie odzwierciedlała częstość ich występowania w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i> | Konstrukcja badania uwzględni standardową praktykę kliniczną w kontrolowaniu poziomu HbA1c oraz pozostałych czynników ryzyka, zgodną z aktualnymi wytycznymi polskimi i międzynarodowymi (<i>PTD 2016</i>), w związku z czym warunki badania eksperymentalnego nie odbiegały znacząco od warunków rzeczywistych |
| Efekt starzenia się oraz niemodelowanych chorób współistniejących zostały uwzględnione w kształcie ekstrapolacji statystycznych | Efekty te powinny być skorelowane ze starzeniem się, co zostało wyraźnie uwzględnione w rozkładach czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych. Rola jakichkolwiek czynników zakłócających poza wpływem empagliflozyny będzie zrównoważona pomiędzy ramionami, zmniejszając wpływ na wszelkie nieuwzględnione efekty. |
| Efekty związane z rzadko występującymi powikłaniami cukrzycy, takimi jak ślepotą czy amputacje, są niewielkie | Częstość zdarzeń zaawansowanej mikroangiopatii była zbyt niska, by możliwe było ich uchwycenie w badaniu <i>EMPA-REG OUTCOME</i> (<i>Zinman 2015</i>). W niezależnych badaniach wykazano (m.in. <i>UKPDS 1998</i>), że ryzyko zdarzeń mikronaczyniowych można przewidzieć poprzez zmiany poziomu HbA1c, który był zbliżony w obydwu ramionach badania, ograniczając możliwy wpływ zdarzeń na wyniki inkrementalne. |
| Efekty i koszty związane z zakażeniem dróg moczowych oraz z zakażeniem narządów płciowych są niewielkie | W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej empagliflozyny (<i>Jardiance AK 2017</i>), te zdarzenia niepożądane były raportowane jako przemijające i łagodne. Ponadto, dla porównania empagliflozyny w dawce 10 mg (zgodnej z dawką w modelu) z placebo, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości zdarzeń związanych z zakażeniami dróg moczowych oraz zakażeniami narządów płciowych. |
| Zdarzenia kliniczne sercowo-naczyniowe skutkują jedynie jednorazowym kosztem | Założenie upraszczające. Wykazano, że występowanie zdarzeń klinicznych ma wpływ na długoterminowe koszty, jednakże koszty te obejmują zwiększone ryzyko przyszłych zdarzeń, co zostało uwzględnione w modelu. W celu uniknięcia ryzyka podwójnego naliczenia odległych kosztów powikłań, długoterminowe koszty związane z każdym zdarzeniem klinicznym zostały ustawione na 0 zł. |
| Efekt leczenia empagliflozyną w każdym rodzaju zdarzeń utrzymuje się w obrębie subpopulacji | Założenie upraszczające. W analizowanych subpopulacjach z badania, istotny związek ze skutecznością leczenia dla pierwszorzędkowych punktów końcowych wykazano jedynie dla wyjściowego poziomu HbA1c, a zróżnicowanie skuteczności leczenia w ocenie zgonów sercowo-naczyniowych – dla wyjściowej wartości BMI. |

1.3.9 Walidacja modelu

1.3.9.1 Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła deterministyczna analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariantcie AW wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY);
- założenie pośredniego horyzontu czasowego prowadziło do zmniejszenia całkowitych kosztów i efektów;
- nieuwzględnienie dyskontowania kosztu (efektu) prowadziło do zwiększenia całkowitego kosztu (efektu zdrowotnego);
- w wariantach AW dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się;
- modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.6.3.

1.3.9.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania empagliflozyny we wskazaniu leczenia cukrzycy

typu 2. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 1.8, a odniesienie do niniejszej analizy – w dyskusji wyników (Rozdział 1.9).

1.3.9.3 Walidacja zewnętrzna

1.3.9.3.1 Ocena projekcji modelu ekonomicznego w porównaniu z wynikami badania *EMPA-REG OUTCOME*

W celu walidacji, czy wykorzystane w modelu modelowane równania ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych wiarygodnie odtwarzają częstości zdarzeń obserwowane w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*, przeprowadzono obliczenia modelu w horyzoncie 3-letnim, odpowiadającym średniemu okresowi obserwacji w tym badaniu klinicznym. Symulację wykonano dla większej niż w analizie podstawowej liczby prób ($n=10\ 000$), gdyż ze względu na krótki horyzont i wynikające z tego niewielkie liczby zdarzeń, wyniki walidacji były bardziej wrażliwe na zmienność losową towarzyszącą mikrosymulacji. Wyniki walidacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki walidacji modelu ekonomicznego.

| Zdarzenie | Badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i> : Liczba zdarzeń / 100 osobolat | | | Model ekonomiczny: Liczba zdarzeń / 100 osobolat | | |
|---|--|-----|---------------------|---|-----|---------------------|
| | EMPA | PBO | RR (EMPA vs PBO) | EMPA | PBO | RR (EMPA vs PBO) |
| Zawał serca niezakończony zgonem | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Udar mózgu niezakończony zgonem | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Niestabilna dławica piersiowa | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Niewydolność serca | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Przemijający napad niedokrwienności mózgu | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Rewaskularyzacja mięśnia sercowego | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Zgon sercowo-naczyniowy | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Generalnie stwierdzono wysoką zgodność wyników badania z projekcjami modelu, zarówno w ocenie bezwzględnych częstości zdarzeń w obu ramionach leczenia, jak i ryzyka względnego dla empagliflozyny.

1.3.9.3.2 Ocena projekcji modelu ekonomicznego w porównaniu z wynikami innych badań

Walidację zewnętrzną przeprowadzono ponadto poprzez porównanie projekcji modelu z wynikami innych (nie będących źródłem danych w modelu) badań długookresowych:

- w pierwszej kolejności: badań przeprowadzonych w populacji zgodnej z wnioskowaną (chorzy na T2DM ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową)
- dodatkowo: badań długookresowych przeprowadzonych w populacji szerszej od wnioskowanej (chorzy na T2DM z obecnością lub bez obecności choroby sercowo-naczyniowej).

W ramach szybkiego przeglądu zidentyfikowano pięć dużych badań randomizowanych oceniających skuteczność leków przeciw cukrzycowym (inhibitorów DPP-4, agonistów GLP-1 oraz tiazolidynodionów) w porównaniu z leczeniem standardowym w populacji chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego: *SAVOR-TIMI 53* (główna publikacja *Scirica 2013*), *EXAMINE* (*White 2013*), *TECOS* (*Green 2015*), *PROactive* (*Dormandy 2005*) i *LEADER* (*Marso 2016*). Charakterystykę tych badań w zestawieniu z *EMPA-REG OUTCOME* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Badania RCT w populacji chorych na cukrzycę typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

| Charakterystyka badania / populacji | <i>SAVOR-TIMI 53</i> | <i>EXAMINE</i> | <i>TECOS</i> | <i>PROactive</i> | <i>LEADER</i> | <i>EMPA-REG OUTCOME / model</i> |
|---|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------|--|
| komparatory | Saksagliptyna vs placebo (+ STD) | Alogliptyna vs placebo (+ STD) | Sitagliptyna vs placebo (+ STD) | Pioglitazon vs placebo (+ STD) | Liraglutyd vs placebo (+STD) | Empagliflozyna vs placebo (+ STD) |
| N | 16492 | 5380 | 14671 | 5238 | 9340 | 7020 |
| średni wiek [lata] | 65 | 61 | 65 | 62 | 64 | 63 |
| odsetek kobiet | 33% | 32% | 29% | 34% | 36% | 29% |
| średni czas trwania cukrzycy [lata] | 10 | 7 | 12 | 8 | 13 | >10 (mediana) |
| odsetek leczonych insuliną | bd | 30% | 23,0% | 34% | 45% | 48% |
| odsetek ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym | 78% | 100% | 100% | 100% | 82% | 100% |
| wyjściowa wartość HbA1c | 8,0% | 8,0% | 7,2% | 7,9% | 8,7% | 8,1% |
| horyzont (mediana/średnia) [lata] | 2,1 | 1,5 | 3 | 2,875 | 3,8 | 3 |
| maksymalna obserwacja [lata] | 2,9 | 3,3 | 5,7 | 3 | 5 | 4 (badanie) / dożywotni (projekcje modelu) |
| zawał + udar + zgon z przyczyn sercowo- | Tak (max | Tak (max obs. 30 | Tak (max obs. | Tak (max obs. 36 | Tak (max obs. 54 | Tak |

| Charakterystyka badania / populacji | SAVOR-TIMI 53 | EXAMINE | TECOS | PROactive | LEADER | EMPA-REG OUTCOME / model |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------|-------------------------|--------------------------|
| naczyniowych | obs. 900 dni) | mies.) | 48 mies.) | mies.) * | mies.) | |
| zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | Tak (max obs. 24 mies.) | Tak (max obs. 30 mies.) | Nie | Nie | Tak (max obs. 54 mies.) | Tak |
| zgon z dowolnej przyczyny | Tak (max obs. 24 mies.) | Tak (max obs. 30 mies.) | Tak (max obs. 48 mies.) | Nie | Tak (max obs. 54 mies.) | Tak |

* w definicji punktu końcowego uwzględniono zgony ze wszystkich przyczyn; badanie uwzględniono w walidacji uznając, że w stosunkowo krótkim horyzoncie analizy spodziewany udział zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowych w łącznej liczbie zdarzeń dla zdefiniowanego punktu końcowego będzie niewielki

Dane z odnalezionych badań pozwoliły na porównanie projekcji modelu w horyzoncie 2-4 lat dla następujących punktów końcowych: zawał + udar + zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy badania *EMPA-REG OUTCOME*), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgon z dowolnej przyczyny. W tym celu z publikowanych krzywych Kaplana-Meiera dla odnalezionych badań odczytano skumulowane prawdopodobieństwa zdarzeń w punktach czasowych 2, 3 i 4 lat (w zależności od maksymalnej obserwacji w poszczególnych badaniach), a projekcje modelu ekonomicznego w ww. okresach obliczono poprzez symulację modelu w horyzoncie odpowiednio 2, 3 i 4 lat. Ze względu na fakt, że oceniane w poszczególnych badaniach terapie eksperymentalne mogą różnić się skutecznością, w ramach walidacji porównywano wyłącznie wyniki dla ramion leczenia standardowego. Wyniki walidacji przedstawiono w tabeli.

Tabela 22. Walidacja zewnętrzna modelu w oparciu o wyniki badań RCT przeprowadzonych w populacji zgodnej z wnioskowaną (chorzy na cukrzycę typu 2 z chorobą sercowo-naczyniową).

| Punkt końcowy | Horyzont | Skumulowany odsetek chorych ze zdarzeniem (grupa leczona STD) | | | | | |
|---|----------|---|---------|-------|-----------|--------|-------|
| | | SAVOR-TIMI 53 | EXAMINE | TECOS | PROactive | LEADER | Model |
| zawał + udar + zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | 2 lata | 7% | 14% | 7% | 10% | 8% | ■ |
| | 3 lata | - | - | 10% | 14% | 12% | ■ |
| | 4 lata | - | - | 12% | - | 15% | ■ |
| zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | 2 lata | 3% | 5% | - | - | 3% | ■ |
| | 3 lata | - | - | - | - | 5% | ■ |
| | 4 lata | - | - | - | - | 6% | ■ |
| zgon z dowolnej przyczyny | 2 lata | 4% | 7% | 4% | - | 4% | ■ |
| | 3 lata | - | - | 7% | - | 7% | ■ |
| | 4 lata | - | - | 10% | - | 10% | ■ |

W horyzoncie maksymalnie 4 lat obserwacji, projekcje modelu ekonomicznego nie odbiegają znacząco od wyników zdrowotnych leczenia standardowego cukrzycy w innych badaniach przeprowadzonych w zbliżonych populacjach pacjentów z wyjściową obecnością zdarzeń sercowo-naczyniowych. W szczególności, w ocenie głównego punktu końcowego projekcje modelu zawierają się pomiędzy skrajnymi oszacowaniami z innych badań.

Dodatkową walidację w dłuższym horyzoncie czasowym (5-8 lat) wykonano w oparciu o wyniki dużych, wieloletnich badań klinicznych oceniających wpływ różnych strategii kontroli glikemii na częstość makroangiopatii w szerszej populacji chorych z cukrzycą typu 2 (bez ograniczenia na wyjściową obecność zdarzeń sercowo-naczyniowych). Zidentyfikowano cztery badania, w których oceniano częstość występowania zawału serca, udaru mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (główny punkt końcowy badania *EMPA-REG OUTCOME*): *ACCORD* (badanie ukierunkowane na kontrolę glikemii; *ACCORD 2008*), *ACCORD* (badanie ukierunkowane na kontrolę ciśnienia tętniczego; *ACCORD 2010*), *ADVANCE* (*ADVANCE 2008*) i *VADT* (*Duckworth 2008*). Charakterystykę badań w zestawieniu z badaniem *EMPA-REG OUTCOME* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Badania długookresowe w populacji chorych na cukrzycę typu 2 z obecnością lub bez obecności choroby sercowo-naczyniowej vs *EMPA-REG OUTCOME*.

| | <i>ACCORD 2008</i> | <i>ACCORD 2010</i> | <i>ADVANCE</i> | <i>VADT</i> | <i>EMPA-REG OUTCOME / model</i> |
|---|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| komparatory | Saksagliptyna vs placebo (+ STD) | Alogliptyna vs placebo (+ STD) | Sitagliptynavs placebo (+ STD) | Pioglitazon vs placebo (+ STD) | Empagliflozyna vs placebo (+ STD) |
| N | 10251 | 4733 | 11140 | 1791 | 7020 |
| średni wiek [lata] | 62 | 62 | 66 | 60 | 63 |
| odsetek kobiet | 39% | 48% | 42% | 3% | 29% |
| średni czas trwania cukrzycy [lata] | 10 | 10 | 8 | 11,5 | >10 (mediana) |
| odsetek leczonych insuliną | 35% | bd | 1,5% | 52% | 48% |
| odsetek ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym | 35% | 34% | 32% | 40% | 100% |
| wyjściowa wartość HbA1c | 8,1% | 8,3% | 7,2% | 9,4% | 8,1% |
| horyzont (mediana/średnia) | 3,5 | 4,7 | 5 | 5,6 | 3 |
| maksymalna obserwacja | 6,5 | 8,5 | 5,5 | 7,5 | 4 (badanie) / dożywotni (projekcje) |

| ACCORD 2008 | ACCORD 2010 | ADVANCE | VADT | EMPA-REG OUTCOME / model |
|-------------|-------------|---------|------|--------------------------|
| | | | | modelu) |

W odnalezionych badaniach, skumulowane w czasie częstości zdarzeń przedstawiono wyłącznie w populacji całkowitej, przy czym odsetki chorych z wyjściową obecnością zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosiły ok. 30-40% (zob. Tabela 23). Jako że ryzyko makroangiitii i zgonu jest istotnie wyższe u chorych ze wcześniejszymi zdarzeniami CV, wyniki badań w populacji całkowitej nie są porównywalne z projekcjami modelu, właściwymi dla populacji z chorobą sercowo-naczyniową. W związku z powyższym wyniki w populacji całkowitej skorygowano z uwzględnieniem oszacowanego na podstawie innych danych ryzyka względnego wystąpienia zdarzenia w populacji z chorobą sercową naczyniową. Podobnie jak poprzednio, z publikowanych krzywych Kaplana-Meiera odczytano skumulowane prawdopodobieństwa zdarzeń w punktach czasowych 5, 6, 7 i 8 lat (w zależności od maksymalnej obserwacji w poszczególnych badaniach), a projekcje modelu ekonomicznego w ww. okresach obliczono poprzez symulację modelu w analogicznych horyzontach czasowych. Nieskorygowane i skorygowane odsetki chorych ze zdarzeniem przedstawiono w poniższej tabeli. Ze względu na fakt, że empagliflozyna nie było stosowana w żadnym z odnalezionych badań, w ramach walidacji możliwe było porównanie wyłącznie wyników dla ramion leczenia standardowego.

Tabela 24. Walidacja zewnętrzna modelu w oparciu o wyniki badań długookresowych przeprowadzonych w szerokiej populacji chorych na cukrzycę typu 2.

| Populacja | Horyzont | Skumulowany odsetek chorych ze zdarzeniem (grupa leczona STD) | | | | |
|---|----------|---|-------------|---------|-------|-------|
| | | ACCORD 2008 | ACCORD 2010 | ADVANCE | VADT | Model |
| Punkt końcowy: zawał + udar + zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | | | | | | |
| wyniki dla populacji ogólnej (z lub bez choroby sercowo-naczyniowej) | 5 lat | 12% | 10% | 11% | - | ■ |
| | 6 lat | 15% | 11% | - | 18% ^ | ■ |
| | 7 lat | - | 15% | - | - | ■ |
| | 8 lat | - | 17% | - | - | ■ |
| wyniki skorygowane dla populacji ogólnej z chorobą sercowo-naczyniową | 5 lat | 18% * | 16% ** | 16% * | - | ■ |
| | 6 lat | 23% * | 19% ** | - | 28% * | ■ |
| | 7 lat | - | 25% ** | - | - | ■ |
| | 8 lat | - | 28% ** | - | - | ■ |

^ oszacowane przy założeniu braku współwystępowania zdarzeń stanowiących składowe złożonego punktu końcowego.

* z zastosowaniem ryzyka względnego RR = 1,54 dla populacji z chorobą sercowo-naczyniową względem populacji całkowitej, obliczonego na podstawie częstości zdarzeń w podgrupach: z chorobą sercowo-naczyniową (393 / 3 608 = 10,9%) i bez

choroby sercowo-naczyniowej (330 / 6 643 = 5,0%) oraz wyjściowego odsetka chorych z chorobą sercowo-naczyniową (35%) w badaniu *ACCORD (glucose)*.

** z zastosowaniem ryzyka względnego RR = 1,64 dla populacji z chorobą sercowo-naczyniową względem populacji całkowitej (grupa leczona standardowo), obliczonego na podstawie częstości zdarzeń w podgrupach: z chorobą sercowo-naczyniową (3,43/rok) i bez choroby sercowo-naczyniowej (1,46/rok) oraz wyjściowego odsetka chorych z chorobą sercowo-naczyniową (34%) w badaniu *ACCORD (BP)*.

Skorygowane dla populacji z chorobą sercowo-naczyniową, skumulowane odsetki chorych ze zdarzeniem są porównywalne z projekcjami modelu ekonomicznego. Pomimo niepewności związanej z różnic w charakterystykach populacji, jak również ograniczeniami techniki estymacji odsetków zdarzeń w populacji docelowej, przeprowadzona analiza wskazuje na realistyczne projekcje długookresowe wyników zdrowotnych leczenia standardowego cukrzycy. Szersza walidacja zewnętrzna wyników dla empagliflozyny nie jest możliwa z uwagi na brak innych (poza *EMPA-REG OUTCOME*) badań dotyczących zastosowania produktu Jardiance® w populacji zgodnej z wnioskowaną.

1.4 Analiza podstawowa

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz oceny technologii medycznych, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia cukrzycy typu 2;
- oszacowanie wartości współczynnika kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z dodania empagliflozyny do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego;
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Jardiance®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z dodania empagliflozyny do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (130 002 zł/QALY);
- zestawienie tabelaryczne wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.

Analizę podstawową przeprowadzono równoległe z dwóch perspektyw:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Jardiance®.

1.4.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W rozdziale przedstawiono oszacowania kosztów oraz efektów zdrowotnych porównywanych strategii leczenia cukrzycy typu 2 u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego (empagliflozyna + STD; STD). Koszty dyskontowano na poziomie 5% rocznie. Ponieważ wielkość uzyskiwanych efektów zdrowotnych jest niezależna od perspektywy analizy oraz instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawione oszacowania wyników zdrowotnych są jednakowe w każdym z wymienionych wariantów.

1.4.1.1 Zestawienie kosztów

1.4.1.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli zestawiono oszacowania kosztów porównywanych strategii leczenia przeciwcukrzycowego, przypadające na jednego chorego w dożywotnim horyzoncie czasowym, w podziale na wyróżnione kategorie kosztów z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (PPP), w wariancie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Jardiance®.

Tabela 25. Zestawienie kosztów: EMPA+STD vs STD, analiza z uwzględnieniem RSS.

| Składowa kosztu | EMPA + STD | STD | Różnica (EMPA+STD vs STD) |
|--|------------|--------|---------------------------|
| Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | | | |
| Łączne koszty [zł], w tym: | ██████ | ██████ | ██████ |
| Koszty leków przeciwcukrzycowych [zł] | ██████ | █ | ██████ |
| <i>w tym koszty Jardiance [zł]</i> | ██████ | █ | ██████ |
| Koszty powikłań cukrzycy [zł] | ██████ | ██████ | ██████ |
| Perspektywa płatnika publicznego (PPP) | | | |
| Łączne koszty [zł], w tym: | ██████ | ██████ | ██████ |
| Koszty leków przeciwcukrzycowych [zł] | ██████ | █ | ██████ |
| <i>w tym koszty Jardiance [zł]</i> | ██████ | █ | ██████ |
| Koszty powikłań cukrzycy [zł] | ██████ | ██████ | ██████ |

Średni koszt w ramieniu stosującym empagliflozynę w horyzoncie życia jednego pacjenta oszacowano na ████████ z perspektywy wspólnej (PPP+P) oraz ████████ z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego (PPP). Koszt w ramieniu komparatora wynosi ████████ (PPP+P; PPP).

Inkrementalny koszt wynikający z dodania empagliflozyny do standardowego leczenia cukrzycy jest częściowo rekompensowany przez oszczędności kosztów leczenia powikłań. Pomimo dłuższego przeżycia chorych w ramieniu empagliflozyny, koszty leczenia zdarzeń klinicznych są niższe o ████████ w grupie EMPA+STD i wynoszą odpowiednio ████████ z obu rozważanych perspektyw.

1.4.1.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

Zestawienie kosztów leczenia jednego pacjenta w grupach EMPA+STD i STD w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Jardiance® zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Zestawienie kosztów: EMPA+STD vs STD, analiza bez uwzględnienia RSS.

| | EMPA + STD | STD | Różnica (EMPA+STD vs STD) |
|--|------------|--------|---------------------------|
| Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | | | |
| Łączne koszty [zł], w tym: | ██████ | ██████ | ██████ |
| Koszty leków przeciwcukrzycowych [zł] | ██████ | █ | ██████ |
| w tym koszty Jardiance [zł] | ██████ | █ | ██████ |
| Koszty powikłań cukrzycy [zł] | ██████ | ██████ | ██████ |
| Perspektywa płatnika publicznego (PPP) | | | |
| Łączne koszty [zł], w tym: | ██████ | ██████ | ██████ |
| Koszty leków przeciwcukrzycowych [zł] | ██████ | █ | ██████ |
| w tym koszty Jardiance [zł] | ██████ | █ | ██████ |
| Koszty powikłań cukrzycy [zł] | ██████ | ██████ | ██████ |

Średni koszt w ramieniu stosującym empagliflozynę w horyzoncie życia jednego pacjenta oszacowano na ████████ z perspektywy wspólnej (PPP+P) oraz ████████ z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego (PPP). Koszt w ramieniu komparatora wynosi ████████ (PPP+P; PPP).

Inkrementalny koszt wynikający z dodania empagliflozyny do standardowego leczenia cukrzycy jest częściowo rekompensowany przez oszczędności kosztów leczenia powikłań. Pomimo dłuższego przeżycia chorych w ramieniu empagliflozyny, koszty leczenia zdarzeń klinicznych są niższe o ████████ w grupie EMPA+STD i wynoszą odpowiednio ████████ z obu rozważanych perspektyw.

1.4.1.2 Zestawienie wyników zdrowotnych

W ramach zestawienia konsekwencji zdrowotnych przedstawiono następujące wyniki zdrowotne porównywanych strategii leczenia cukrzycy typu 2:

- Lata życia skorygowane o jakość (QALY)
- Czas całkowitego przeżycia (LY)

- Częstość wystąpienia zdarzeń klinicznych (powikłań cukrzycy) w przeliczeniu na 100 pacjentów lat życia
- Skumulowaną częstość wystąpienia odległych powikłań cukrzycy w horyzoncie dożywotnim, wyrażonej odsetkiem chorych z modelowanej kohorty, u którego w ciągu życia wystąpi dane zdarzenie.

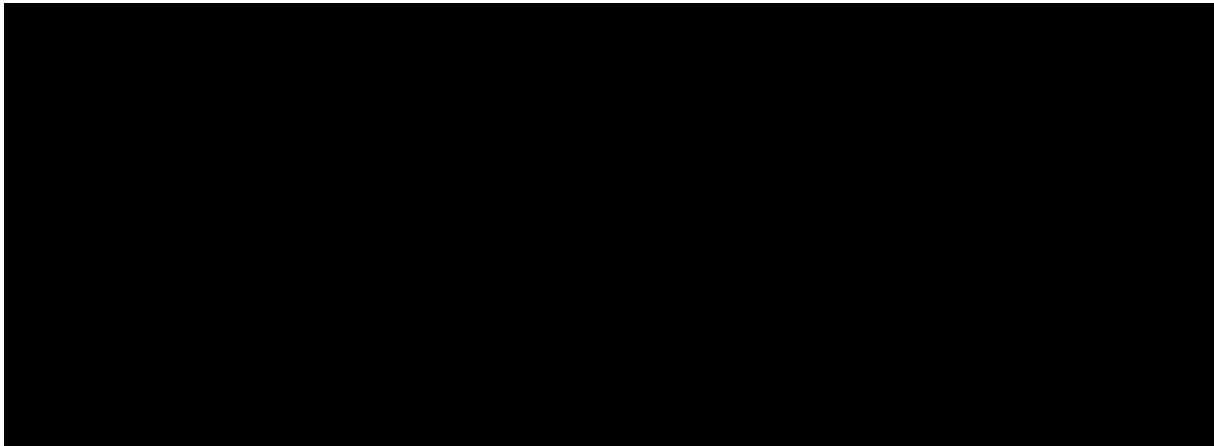
Poniżej zestawiono oszacowania efektów zdrowotnych w postaci średniej (dyskontowanej i niedyskontowanej) liczby lat przeżycia całkowitego (LY) oraz skorygowanego o jakość (QALY), przypadającej na jednego pacjenta leczonego empagliflozyną w terapii dodanej do leczenia standardowego (EMPA+STD) lub standardową terapią przeciwcukrzycową (STD).

Tabela 27. Zestawienie wyników zdrowotnych – średnie przeżycie całkowite i skorygowane o jakość; EMPA+STD vs STD.

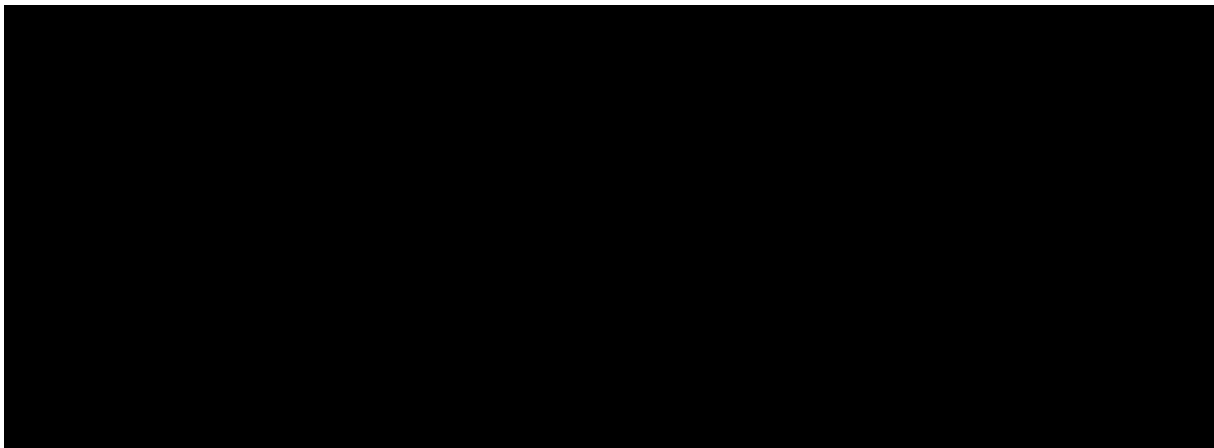
| Miara wyników zdrowotnych | EMPA+STD | STD | Różnica (EMPA+STD vs STD) |
|---|----------|-----|---------------------------|
| Przeżycie skorygowane o jakość [QALY] | | | |
| Lata życia skorygowane o jakość, niedyskontowane [QALY] | ■ | ■ | ■ |
| Lata życia skorygowane o jakość, dyskontowane [QALY] | ■ | ■ | ■ |
| Przeżycie całkowite [lata] | | | |
| Czas całkowitego przeżycia, niedyskontowany [lata] | ■ | ■ | ■ |
| Czas całkowitego przeżycia, dyskontowany [lata] | ■ | ■ | ■ |

Średni czas dalszego przeżycia chorych leczonych empagliflozyną wynosi ■ w wartościach niedyskontowanych), podczas gdy w ramieniu leczenia standardowego – ■ w wartościach niedyskontowanych). Liczba lat życia skorygowanych o jakość, przypadająca na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, wynosi średnio ■ w ramieniu empagliflozyny (■ w wartościach niedyskontowanych) oraz ■ w ramieniu leczenia standardowego (■ w wartościach niedyskontowanych; zob. Wykres 2, Wykres 3).

Wykres 2. Zestawienie wyników zdrowotnych – średnie niedyskontowane przeżycie całkowite i skorygowane o jakość; EMPA+STD vs STD.



Wykres 3. Zestawienie wyników zdrowotnych – średnie dyskontowane przeżycie całkowite i skorygowane o jakość; EMPA+STD vs STD.



Dodanie empagliflozyny do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego prowadzi do wydłużenia czasu przeżycia: całkowitego (dodatkowy efekt dyskontowany: [redacted]) i skorygowanego o jakość (dodatkowy efekt dyskontowany [redacted]).

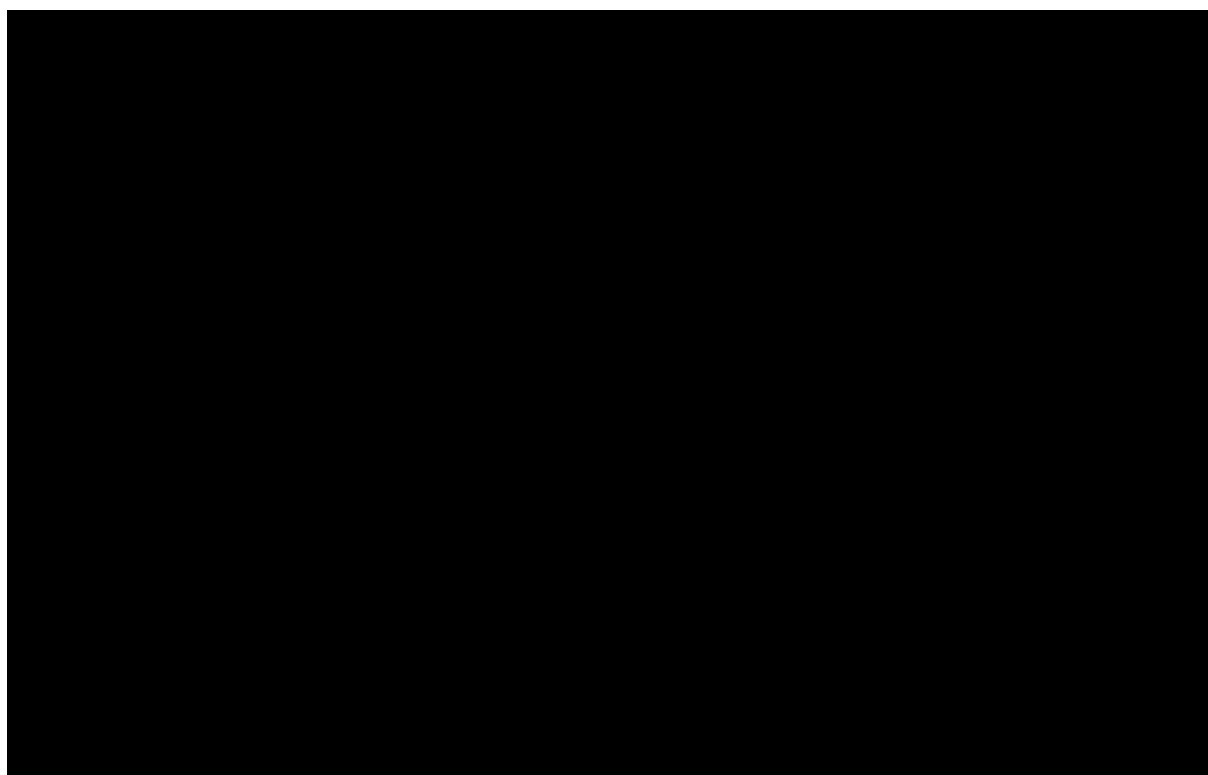
Poniżej (Tabela 28 i Wykres 4) przedstawiono częstości poszczególnych zdarzeń klinicznych w przeliczeniu na 100 pacjento-lat leczenia w grupach EMPA+STD i STD.

Tabela 28. Zestawienie wyników zdrowotnych: częstość zdarzeń klinicznych na 100 pacjento-lat; EMPA+STD vs STD.

| Zdarzenie | Liczba zdarzeń / 100 pacjento-lat | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|------------|---------------------------|
| | EMPA+STD | STD | Różnica (EMPA+STD vs STD) |
| Zawał serca niezakończony zgonem | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| Zdarzenie | Liczba zdarzeń / 100 pacjento-lat | | |
|---|-----------------------------------|---|---|
| Udar mózgu niezakończony zgonem | ■ | ■ | ■ |
| Niestabilna dławica piersiowa | ■ | ■ | ■ |
| Niewydolność serca | ■ | ■ | ■ |
| Przemijający napad niedokrwienny mózgu | ■ | ■ | ■ |
| Rewaskularyzacja mięśnia sercowego | ■ | ■ | ■ |
| Rozwinięcie się makroalbuminurii | ■ | ■ | ■ |
| Uszkodzenie nerek | ■ | ■ | ■ |
| Niewydolność nerek (terapia nerkozastępcza) | ■ | ■ | ■ |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | ■ | ■ | ■ |

Wykres 4. Zestawienie wyników zdrowotnych: częstość zdarzeń klinicznych na 100 pacjento-lat; EM-PA+STD vs STD.



Zgodnie z kierunkiem wpływu leczenia empagliflozyną na ryzyko poszczególnych zdarzeń (zob. Tabela 7), dodanie EMPA do standardu leczenia przeciwcukrzycowego zmniejsza częstość występowania wszystkich zdarzeń klinicznych poza udarem mózgu niezakończonym zgonem oraz hospitalizacją z powodu niestabilnej dławicy piersiowej. W szczególności, stosowanie produktu Jardiance® prowadzi do uniknięcia ■ zgonów sercowo-naczyniowych, ■ nowych przypadków makroalbuminurii, ■

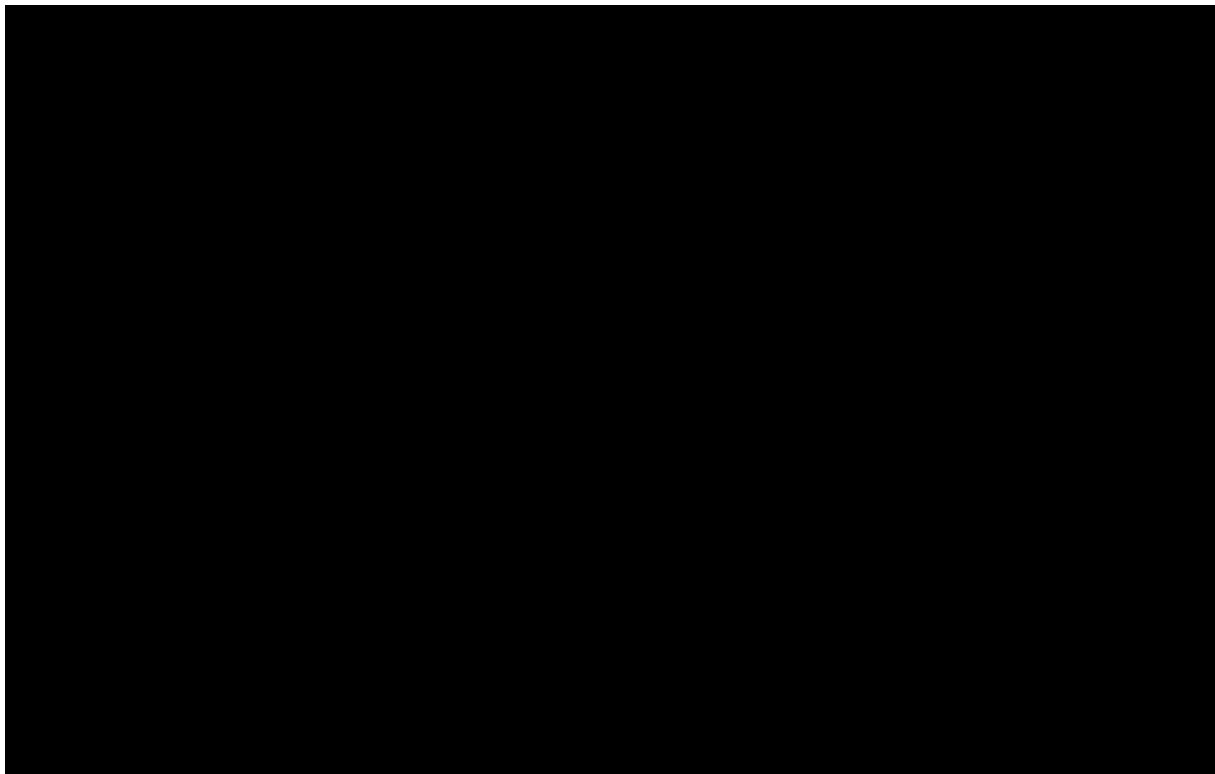
przypadków uszkodzenia nerek i ■ hospitalizacji z powodu niewydolności serca na każde 100 pacjentów-let leczenia.

Poniżej przedstawiono oszacowania odsetków pacjentów leczonych empagliflozyną lub wyłącznie standardową terapią przeciwcukrzycową, u których w horyzoncie życia wystąpią poszczególne rodzaje powikłań cukrzycy.

Tabela 29. Zestawienie wyników zdrowotnych: odsetek pacjentów ze zdarzeniem klinicznym w horyzoncie dożywnym; EMPA+STD vs STD.

| Zdarzenie | % pacjentów, u których wystąpi zdarzenie kliniczne | | |
|---|--|-----|---------------------------|
| | EMPA+STD | STD | Różnica (EMPA+STD vs STD) |
| Zawał serca niezakończony zgonem | ■ | ■ | ■ |
| Udar mózgu niezakończony zgonem | ■ | ■ | ■ |
| Niestabilna dławica piersiowa | ■ | ■ | ■ |
| Niewydolność serca | ■ | ■ | ■ |
| Przemijający napad niedokrwienny mózgu | ■ | ■ | ■ |
| Rewaskularyzacja mięśnia sercowego | ■ | ■ | ■ |
| Rozwinięcie się makroalbuminurii | ■ | ■ | ■ |
| Uszkodzenie nerek | ■ | ■ | ■ |
| Niewydolność nerek (terapia nerkozastępcza) | ■ | ■ | ■ |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych | ■ | ■ | ■ |

Wykres 5. Zestawienie wyników zdrowotnych: odsetek pacjentów ze zdarzeniem klinicznym w horyzoncie dożywotnim; EMPA+STD vs STD.



Skumulowane, dożywotnie prawdopodobieństwo wystąpienia niektórych zdarzeń klinicznych () jest nieco wyższe dla ocenianej interwencji, pomimo niższej częstości ich występowania w ramieniu empagliflozyny w przeliczeniu na rok leczenia (rok życia; por. Tabela 28). Wynik ten jest konsekwencją faktu, że dodanie empagliflozyny znacząco wydłuża czas całkowitego przeżycia, przez co chorzy z ramienia EMPA+STD znajdują się średnio dłużej w grupie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń klinicznych.

1.4.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności, tj. oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z dodania produktu leczniczego Jardiance® do standardowej terapii przeciwcukrzycowej w populacji docelowej dla empagliflozyny.

Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją leku Jardiance® zawierają instrument dzielenia ryzyka, wyniki analizy kosztów-użyteczności przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz bez uwzględnienia RSS.

1.4.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności produktu Jardiance®, stosowanego jako terapia dodana do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego, z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego (PPP), przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. W tabeli zamieszczono oszacowania całkowitych kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii, inkrementalnych kosztów i efektów strategii z zastosowaniem empagliflozyny oraz inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla rozważanej technologii.

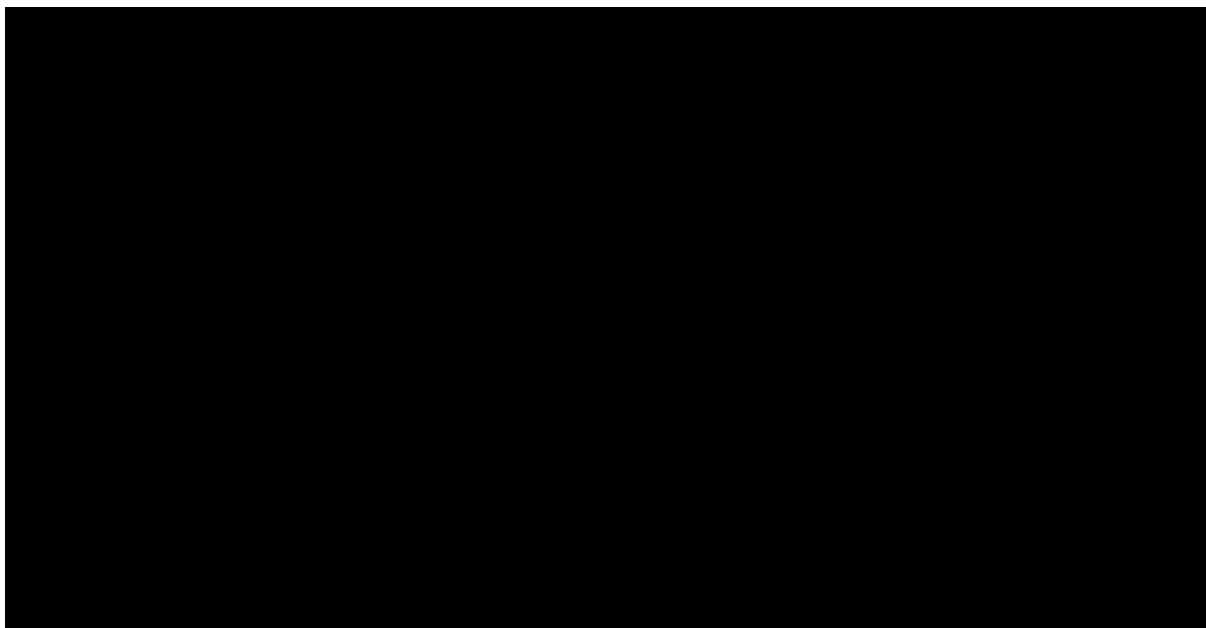
Tabela 30. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

| Strategia leczenia | Koszty [zł] | Efekty [QALY] | Różnica kosztów [zł] | Różnica efektów [QALY] | ICUR [zł/QALY] |
|--|-------------|---------------|----------------------|------------------------|----------------|
| Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | | | | | |
| EMPA+STD | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| STD | ██████ | ██████ | | | |
| Perspektywa płatnika publicznego (PPP) | | | | | |
| EMPA+STD | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| STD | ██████ | ██████ | | | |

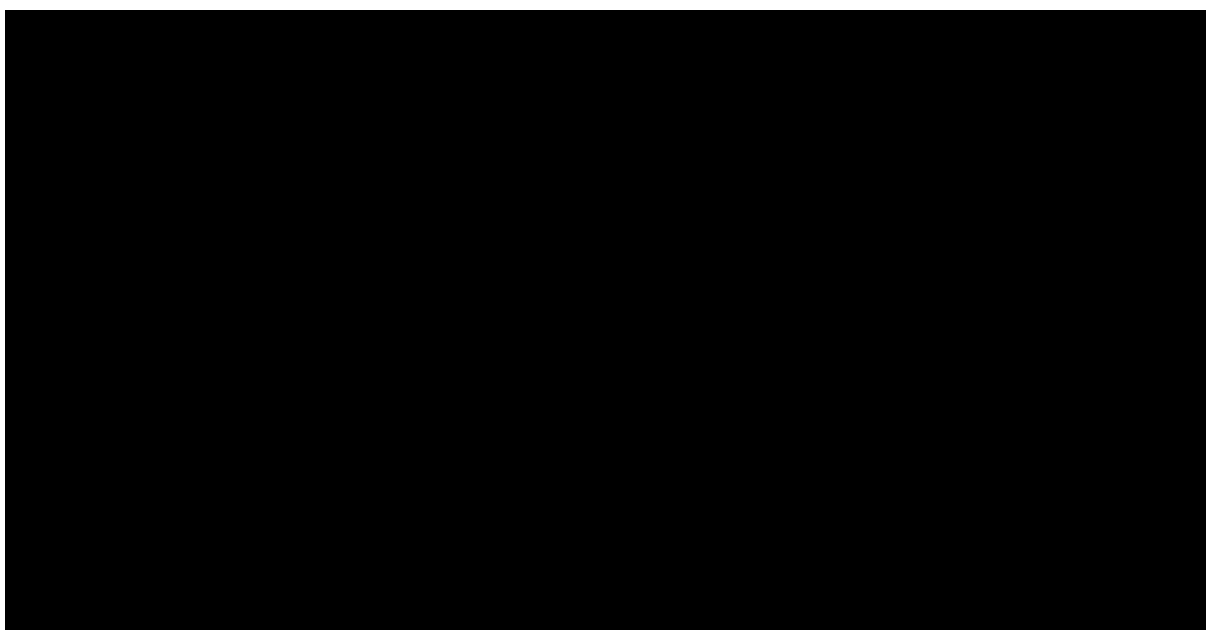
Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z dodania produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) do standardowej terapii przeciwcukrzycowej, wynosi ██████ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz ██████ z perspektywy płatnika publicznego (PPP), przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki CUA przedstawiono dodatkowo w formie graficznej na płaszczyźnie koszty – użyteczność (zob. Wykres 6, Wykres 7).

Wykres 6. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS; PPP+P.



Wykres 7. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS; PPP.



Zastosowanie empagliflozyny zamiast leczenia standardowego prowadzi do zwiększenia całkowitych kosztów leczenia cukrzycy typu 2 u jednego pacjenta: o [redacted] z perspektywy wspólnej oraz o [redacted] z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowy efekt przypadający na jednego chorego leczonego produktem Jardiance® wynosi [redacted], licząc w wartościach dyskontowanych.

1.4.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

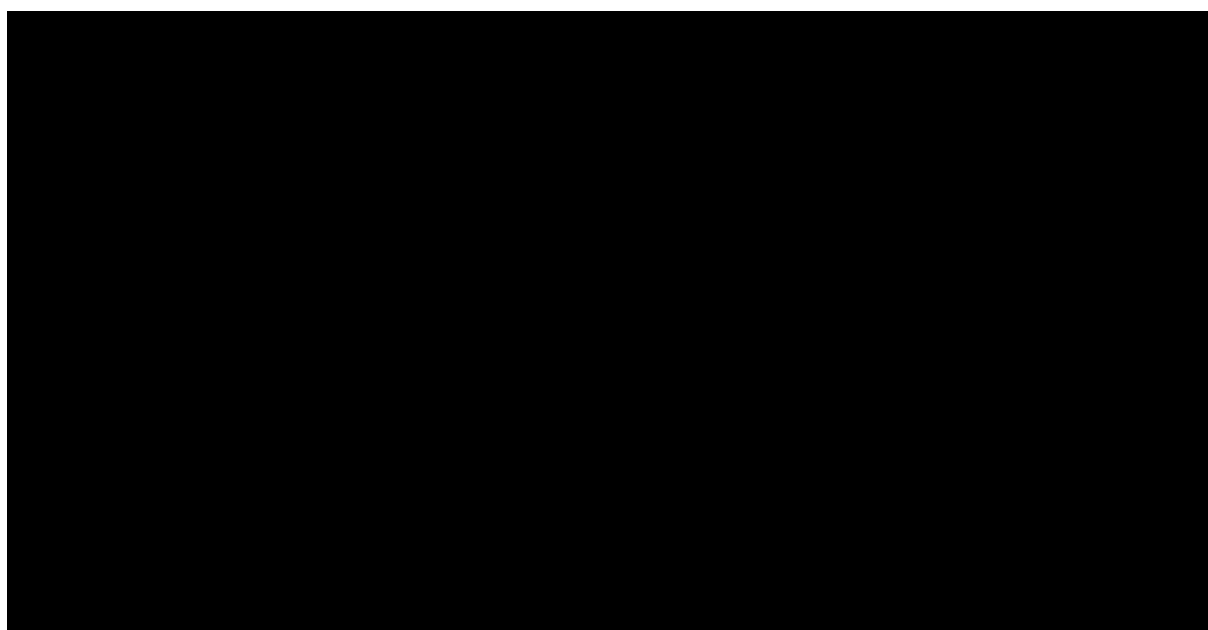
Tabela 31 przedstawia wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności empagliflozyny z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego (PPP), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Jardiance®.

Tabela 31. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

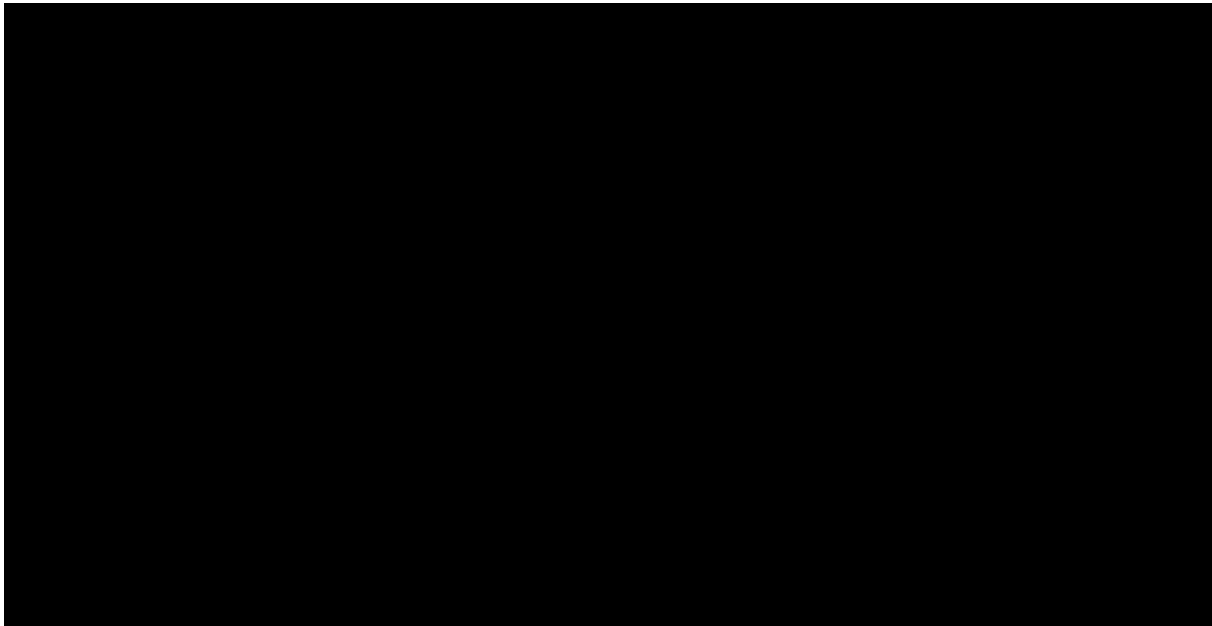
| Strategia leczenia | Koszty [zł] | Efekty [QALY] | Różnica kosztów [zł] | Różnica efektów [QALY] | ICUR [zł/QALY] |
|--|-------------|---------------|----------------------|------------------------|----------------|
| Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | | | | | |
| EMPA+STD | ████ | ████ | ████ | ████ | 21 198 |
| STD | ████ | ████ | | | |
| Perspektywa płatnika publicznego (PPP) | | | | | |
| EMPA+STD | ████ | ████ | ████ | ████ | 13 440 |
| STD | ████ | ████ | | | |

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z dodania produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) do standardowej terapii przeciwcukrzycowej, wynosi **21 198 zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz **13 440 zł** z perspektywy płatnika publicznego (PPP), bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla ocenianej interwencji.

Wykres 8. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS; PPP+P.



Wykres 9. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS; PPP.



Zastosowanie empagliflozyny zamiast leczenia standardowego prowadzi do zwiększenia całkowitych kosztów leczenia cukrzycy typu 2 u jednego pacjenta: o [redacted] z perspektywy wspólnej oraz o [redacted] z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowy efekt przypadający na jednego chorego leczonego produktem Jardiance® wynosi [redacted], licząc w wartościach dyskontowanych.

1.4.3 Wyniki analizy kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia

W ramach analizy kosztów-efektywności oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w wyniku dodania produktu leczniczego Jardiance® do standardowej terapii przeciwcukrzycowej w populacji docelowej dla empagliflozyny. Wyniki analizy przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz bez uwzględnienia RSS.

1.4.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

Wyniki podstawowej analizy kosztów-efektywności, w wariantach z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego Jardiance®, przedstawiono w tabeli.

Tabela 32. Wyniki analizy kosztów-efektywności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

| Strategia leczenia | Koszty [zł] | Efekty [LY] | Różnica kosztów [zł] | Różnica efektów [LYG] | ICER [zł/LYG] |
|--|-------------|-------------|----------------------|-----------------------|---------------|
| Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | | | | | |
| EMPA+STD | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| Strategia leczenia | Koszty [zł] | Efekty [LY] | Różnica kosztów [zł] | Różnica efektów [LYG] | ICER [zł/LYG] |
|---|-------------|-------------|----------------------|-----------------------|---------------|
| STD | ████ | ████ | | | |
| Perspektywa płatnika publicznego (PPP) | | | | | |
| EMPA+STD | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| STD | ████ | ████ | | | |

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG), wynikający z dodania produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) do standardowej terapii przeciwcukrzycowej, wynosi █████ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz █████ z perspektywy płatnika publicznego (PPP), przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

1.4.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki podstawowej analizy kosztów-efektywności, w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla produktu leczniczego Jardiance®.

Tabela 33. Wyniki analizy kosztów-efektywności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

| Strategia leczenia | Koszty [zł] | Efekty [LY] | Różnica kosztów [zł] | Różnica efektów [LYG] | ICER [zł/LYG] |
|--|-------------|-------------|----------------------|-----------------------|---------------|
| Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | | | | | |
| EMPA+STD | ████ | ████ | ████ | ████ | 16 023 |
| STD | ████ | ████ | | | |
| Perspektywa płatnika publicznego (PPP) | | | | | |
| EMPA+STD | ████ | ████ | ████ | ████ | 10 159 |
| STD | ████ | ████ | | | |

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG), wynikający z dodania produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) do standardowej terapii przeciwcukrzycowej, wynosi **16 023 zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz **10 159 zł** z perspektywy płatnika publicznego (PPP), bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla ocenianej interwencji.

1.4.4 Analiza progowa

W niniejszym rozdziale przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto produktu leczniczego Jardiance®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (w CUA) / koszt dodatkowego roku życia (w CEA), wynikający z zastąpienia komparatora wnioskowaną interwencją, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. 130 002 zł.

W obliczeniach ceny progowej w wariantach z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka przyjęto,



Zestawienie cen progowych produktu leczniczego Jardiance®, obliczonych w poszczególnych wariantach analizy kosztów-użyteczności ze względu na:

- perspektywę kosztów (PPP+P / PP)
- instrument dzielenia ryzyka (z uwzględnieniem / bez uwzględnienia RSS)

zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Oszacowanie ceny progowej produktu Jardiance® w analizie kosztów-użyteczności; analiza podstawowa.

| Wariant analizy kosztów-użyteczności | | Cena progowa [zł] * | | | |
|--------------------------------------|---|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| RSS | Perspektywa kosztów | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna |
| | Cena proponowana we wniosku refundacyjnym | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| z uwzględnieniem RSS | płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| | płatnika publicznego (PPP) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| bez uwzględnienia RSS | płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |
| | płatnika publicznego (PPP) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ |

* Cena za opakowanie leku Jardiance®, przy której ICUR = 130 002 zł/QALY

Maksymalna cena zbytu netto Jardiance®, przy której oceniana strategia pozostaje kosztowo-efektywna przy zadanym progu opłacalności, wynosi ████████ w analizie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, oraz ████████ w analizie z perspektywy płatnika publicznego. Oszacowane ceny progowe są ████████ od podstawowej ceny *ex-factory* zaproponowanej przez wnioskodawcę.

Zestawienie cen progowych w analogicznych wariantach analizy kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia (LYG) zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Oszacowanie ceny progowej produktu Jardiance® w analizie kosztów-efektywności; analiza podstawowa.

| Wariant analizy kosztów-efektywności | | Cena progowa [zł] * | | | |
|---|---|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| RSS | Perspektywa kosztów | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna |
| Cena proponowana we wniosku refundacyjnym | | ████ | ████ | ████ | ████ |
| z uwzględnieniem RSS | płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | ████ | ████ | ████ | ████ |
| | płatnika publicznego (PPP) | ████ | ████ | ████ | ████ |
| bez uwzględnienia RSS | płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | ████ | ████ | ████ | ████ |
| | płatnika publicznego (PPP) | ████ | ████ | ████ | ████ |

* Cena za opakowanie leku Jardiance®, przy której ICER = 130 002 zł/LYG

Maksymalna cena zbytu netto Jardiance®, przy której oceniana strategia pozostaje kosztowo-efektywna przy zadanym progu opłacalności, wynosi ██████████ w analizie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, oraz ██████████ w analizie z perspektywy płatnika publicznego. Oszacowane ceny progowe są ██████████ od podstawowej ceny *ex-factory* zaproponowanej przez wnioskodawcę.

1.4.5 Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej. Szczegółowe omówienie założeń oraz źródeł oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 1.3).

Tabela 36. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.

| Parametr modelu | Wartość w analizie podstawowej |
|--|--------------------------------|
| Wyjściowa charakterystyka demograficzno-kliniczna | |
| Wiek [lata] | 63,0 |
| Odsetek kobiet | 27% |
| Odsetek chorych z BMI ≥ 30 kg/m ² | 51% |
| Odsetek chorych z HbA1c $\geq 8,5\%$ | 30% |
| Region geograficzny: Afryka | ████ |
| Region geograficzny: Azja | ████ |

| Parametr modelu | Wartość w analizie podstawowej |
|---|---|
| Region geograficzny: Europa | ■ |
| Region geograficzny: Ameryka Łacińska | ■ |
| Region geograficzny: Ameryka Północna | ■ |
| Historia powikłań cukrzycy | |
| BCV1 (historia udaru mózgu) | ■ |
| BCV2 (historia zawału serca) | ■ |
| BCV3 (pomostowanie aortalno-wieńcowe, CABG) | ■ |
| BCV4 (wielonaczyniowa choroba wieńcowa, MCAD) | ■ |
| BCV5 (jednonaczyniowa choroba wieńcowa, SVCAD) | ■ |
| BCV6 (choroba naczyń obwodowych, PAD) | ■ |
| eGFR od 60 do 90 (łagodne uszkodzenie nerek) | ■ |
| eGFR < 60 (umiarkowane/ciężkie uszkodzenie nerek) | ■ |
| Parametry modeli czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych | |
| Zawał serca niezakończony zgonem | Model wykładniczy; parametry – zob. Tabela 69 |
| Udar mózgu niezakończony zgonem | Model Weibulla; parametry – zob. Tabela 69 |
| Niestabilna dławica piersiowa | Model wykładniczy; parametry – zob. Tabela 69 |
| Hospitalizacja z powodu niewydolności serca | Model Weibulla; parametry – zob. Tabela 69 |
| Przemijający napad niedokrwienności mózgu | Model wykładniczy; parametry – zob. Tabela 69 |
| Rewaskularyzacja mięśnia sercowego | Model wykładniczy; parametry – zob. Tabela 69 |
| Zgon sercowo-naczyniowy | Model Weibulla; parametry – zob. Tabela 69 |
| Progresja do makroalbuminurii | Model Gompertza; parametry – zob. Tabela 69 |
| Uszkodzenie nerek | Model wykładniczy; parametry – zob. Tabela 69 |
| Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej) | Model wykładniczy; parametry – zob. Tabela 69 |
| Skuteczność kliniczna EMPA – współczynnik regresji (=ln(HR)) w modelach czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych | |
| Zawał serca niezakończony zgonem | ■ |
| Udar mózgu niezakończony zgonem | ■ |
| Niestabilna dławica piersiowa | ■ |
| Hospitalizacja z powodu niewydolności serca | ■ |

| Parametr modelu | Wartość w analizie podstawowej |
|---|---|
| Przemijający napad niedokrwienny mózgu | ██████████ |
| Rewaskularyzacja mięśnia sercowego | ██████████ |
| Zgon sercowo-naczyniowy | ██████████ |
| Progresja do makroalbuminurii | ██████████ |
| Uszkodzenie nerek | ██████████ |
| Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej) | ██████████ |
| Umieralność z innych przyczyn (niż sercowo-naczyniowe) | |
| Czas do zgonu z innych przyczyn | Model Gompertza; parametry: $\lambda = 0,00011, \gamma = 0,08239$ (mężczyźni) $\lambda = 0,00004, \gamma = 0,08709$ (kobiety) |
| Użyteczności stanów zdrowia | |
| Cukrzyca typu 2 bez powikłań | 0,785 |
| Zawał serca niezakończony zgonem | -0,047 * |
| Udar mózgu niezakończony zgonem | -0,060 * |
| Niestabilna dławica piersiowa | -0,047 * |
| Hospitalizacja z powodu niewydolności serca | -0,050 * |
| Przemijający napad niedokrwienny mózgu | -0,070 * |
| Rewaskularyzacja mięśnia sercowego | -0,030 * |
| Progresja do makroalbuminurii | -0,038 * |
| Uszkodzenie nerek | -0,038 * |
| Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej) | -0,038 * |
| Obecność 2 powikłań | 0,017 * |
| Obecność 3 powikłań | 0,042 * |
| Obecność 4 powikłań | 0,070 * |
| Obecność ≥ 5 powikłań | 0,087 * |
| Koszt jednostkowy leków przeciwcukrzycowych | |
| Koszt dzienny empagliflozyny (bez uwzględnienia RSS) | ████████████████████ |
| Koszt dzienny empagliflozyny (z uwzględnieniem RSS) | ████████████████████ |
| Koszt standardowej farmakoterapii przeciwcukrzycowej | ██ |

| Parametr modelu | Wartość w analizie podstawowej |
|--|---|
| Koszty powikłań cukrzycy | |
| Zawał serca niezakończony zgonem | 11 861,55 zł (PPP); 11 963,93 zł (PPP+P) |
| Udar mózgu niezakończony zgonem | 17 357,52 zł (PPP); 17 361,90 zł (PPP+P) |
| Niestabilna dławica piersiowa | 824,49 zł (PPP); 848,64 zł (PPP+P) |
| Hospitalizacja z powodu niewydolności serca | 5 602,40 zł (PPP); 5 605,82 zł (PPP+P) |
| Przemijający napad niedokrwieny mózgu | 3 304,73 zł (PPP); 3 304,73 zł (PPP+P) |
| Rewaskularyzacja mięśnia sercowego | 7 758,32 zł (PPP); 7 758,32 zł (PPP+P) |
| Zgon sercowo-naczyniowy | 4 827,85 zł (PPP); 4 827,85 zł (PPP+P) |
| Progresja do makroalbuminurii | 0 zł (PPP); 0 zł (PPP+P) |
| Uszkodzenie nerek | 2 168,91 zł (PPP); 2 168,91 zł (PPP+P) |
| Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej) | Rok 1: 77 741,85 zł, Kolejne lata: 75 035,73 zł (PPP); Rok 1: 77 741,85 zł, Kolejne lata: 75 035,73 zł (PPP+P) |
| Dyskontowanie | |
| Roczna stopa dyskontowania kosztów | 5,0% |
| Roczna stopa dyskontowania wyników | 3,5% |
| Horyzont czasowy | |
| Horyzont czasowy | dożywotni |
| Mikrosymulacja | |
| Liczba prób symulacji (pacjentów) | 5 000 |

* zmiana użyteczności (ujemne wartości oznaczają redukcję, a wartości dodatnie – przyrost użyteczności względem wartości wyjściowej)

1.4.6 Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono w skrócie tabelaryczne zestawienie najważniejszych założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.

Tabela 37. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

| Założenie w modelu | Wyjaśnienie |
|--------------------|---|
| Populacja | Populację docelową dla produktu leczniczego Jardiance® stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub |

| Założenie w modelu | Wyjaśnienie |
|--|---|
| | <p>testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych). Populacja uwzględniona w analizie jest zgodna ze wskazaniem refundacyjnym określonym we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jardiance® 10 mg tabletki powlekane.</p> |
| <p>Interwencja i komparatory</p> <p>Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna</p> | <p>Rozważaną interwencję stanowi zastosowanie produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa lub choroba niedokrwienna serca potwierdzona w koronarografii lub testami wysiłkowymi lub udar mózgu lub choroba zarostowa tętnic obwodowych). Zalecana dawka empagliflozyny wynosi 10 mg raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi hipoglikemizującymi produktami leczniczymi włącznie z insuliną.</p> <p>Empagliflozyna stanowi terapię dodaną do aktualnego leczenia przeciwcukrzycowego, w związku z czym odpowiednim komparatorem dla wnioskowanej interwencji w badaniach klinicznych jest kontynuacja dotychczasowej, standardowej terapii przeciwcukrzycowej.</p> <p>Podsumowując, analiza ekonomiczna obejmowała porównanie strategii EMPA + STD (empagliflozyna + standardowe leczenie przeciwcukrzycowe) vs STD (standardowe leczenie przeciwcukrzycowe)</p> <p>Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją a komparatorem, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej empagliflozyny uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizę kosztów-efektywności (CEA).</p> <p>Jednostkę wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej stanowiły:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ w analizie kosztów-użyteczności (CUA) – lata życia skorygowane o jakość (QALY) ➤ w analizie kosztów-użyteczności (CEA) - zyskane lata życia (LYG). <p>W ramach zestawienia kosztów i konsekwencji przedstawiono oszacowania kosztów (z wyszczególnieniem kosztów leków przeciwcukrzycowych i kosztów leczenia poszczególnych powikłań) oraz wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia.</p> <p>Zgodnie z obowiązującym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznawano za opłacalną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY (w CEA: LYG) nie przekraczał 130 002 zł.</p> |
| <p>Perspektywa analizy</p> | <p>W analizie przyjęto perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę tylko podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.</p> |
| <p>Horyzont czasowy</p> | <p>Cukrzyca typu 2 jest chorobą przewlekłą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia. W związku z tym w analizie podstawowej kosztów-użyteczności przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zalecany przez polskie wytyczne HTA w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (<i>AOTMiT 2016</i>).</p> |
| <p>Dyskontowanie</p> | <p>W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p> |
| <p>Źródła danych klinicznych</p> | <p>Kluczowym źródłem danych klinicznych w modelu było randomizowane badanie <i>EMPA-REG OUTCOME</i>, na podstawie którego oszacowano długoletnie ryzyka powikłań cukrzycy dla porównywanych strategii leczenia oraz określono charakterystykę kliniczno-demograficzną populacji docelowej.</p> |

| Założenie w modelu | Wyjaśnienie |
|---|---|
| <p>Modelowanie wyników zdrowotnych i skuteczność kliniczna ocenianej interwencji</p> | <p>Dane dotyczące umieralności ogólnej zaczerpnięto z publikacji Głównego Urzędu Statystycznego (<i>GUS 2016</i>).</p> <p>W modelu uwzględniono następujące punkty końcowe, wykorzystane w modelowaniu długookresowej efektywności porównywanych interwencji: zawał serca niezakończony zgonem; udar mózgu niezakończony zgonem; niestabilna dławica piersiowa; hospitalizacja z powodu niewydolności serca; przemijający napad niedokrwienności mózgu; rewaskularyzacja mięśnia sercowego; zgon sercowo-naczyniowy; makroalbuminuria; uszkodzenie nerek; niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej). Na podstawie danych indywidualnych pacjentów z badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i> wyznaczono - metodami analizy przeżycia - wieloczynnikowe modele regresji (modele proporcjonalnego hazardu: Weibulla, wykładniczy i Gompertza), na podstawie których projektowano czas do wystąpienia poszczególnych zdarzeń w horyzoncie dalszego życia chorego.</p> <p>Leczenie empagliflozyną stanowiło jedną ze zmiennych niezależnych modeli czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych, a współczynniki regresji dla zmiennej kodującej strategię leczenia – będące parametrami skuteczności EMPA w modelu – można interpretować jako logarytm hazardu względnego danego zdarzenia dla porównania empagliflozyny ze standardową terapią przeciwcukrzycową.</p> |
| <p>Użyteczności stanów zdrowia</p> | <p>Zgodnie z wytycznymi HTA, użyteczności stanów zdrowotnych modelu określono w oparciu o przegląd systematyczny użyteczności (<i>AOTMiT 2016</i>).</p> <p>W analizie podstawowej wykorzystano zestaw użyteczności EQ-5D opublikowany w badaniu <i>Sullivan 2016</i>. Przyjęte źródło danych uznano za najbardziej odpowiednie, biorąc pod uwagę następujące przesłanki:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ W badaniu <i>Sullivan 2016</i> oceniano najszerze – spośród zidentyfikowanych badań użyteczności – spektrum chorób towarzyszących cukrzycy zgodnych z definicją stanów zdrowotnych modelu. Wybór badania <i>Sullivan 2016</i> odpowiada zatem zalecanemu w Wytycznych AOTMiT dążeniu do uwzględniania w modelu zestawu użyteczności pochodzących możliwie z jednego badania. ➤ Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, preferowane jest użycie użyteczności EQ-5D. ➤ Użyteczności z badania <i>Sullivan 2016</i> pochodzą z dużej (n = 20 705), reprezentatywnej na poziomie narodowym populacji chorych z cukrzycą. <p>Użyteczność wyjściową zaczerpnięto z badania <i>Clarke 2002</i> (wartość EQ-5D u chorych bez powikłań).</p> <p>Utratę użyteczności związaną z powikłaniami naliczono w modelu długookresowo, tj. od momentu wystąpienia danego zdarzenia klinicznego do zgonu chorego.</p> |
| <p>Koszty leczenia</p> | <p>W modelu ekonomicznym wyróżniono następujące składowe koszty bezpośrednich:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ koszty leków przeciwcukrzycowych, ➤ koszty leczenia powikłań cukrzycy. <p>Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto za opakowanie produktu Jardiance® 10 mg 28 tabletek powlekanych wynosi [REDACTED]. W oparciu o przepisy Ustawy o refundacji leków (<i>Ustawa 2011</i>) zakłada się, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją, produkt leczniczy Jardiance® zostanie zakwalifikowany do nowej, odrębnej grupy limitowej [REDACTED] w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę.</p> <p>Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Jardiance® obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] Analizę przeprowadzono w wariantach z</p> |

| Założenie w modelu | Wyjaśnienie |
|--------------------|--|
| | <p>uwzględnieniem i bez uwzględniania proponowanego RSS.</p> <p>W analizie podstawowej uwzględniono koszty empagliflozyny oraz koszty leczenia powikłań cukrzycy. Koszty innych leków przeciwcukrzycowych, zaczerpnięte z aktualnego wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (MZ 23/02/2017) oraz z aptek internetowych, uwzględniano w wariantach analizy wrażliwości. Koszty powikłań cukrzycy oszacowano na podstawie opublikowanych badań, w których oceniono koszty leczenia danego powikłania w warunkach polskich, jak również analiz kosztów, dostępne w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT jako element analiz ekonomicznych farmakoterapii cukrzycy (zlecenia Ministra Zdrowia z lat 2013 - 2016), a następnie skorygowano o wskaźnik towarów i usług konsumpcyjnych (CPI).</p> |

Szczegółowe omówienie założeń analizy znajduje się we wcześniejszej części raportu (zob. Rozdział 1.2 i Rozdział 1.3).

1.5 Analiza dodatkowa w populacji pacjentów nieleczonych insuliną

W ramach dodatkowej analizy scenariuszy testowano dwa warianty z uwzględnieniem skorygowanej skuteczności empagliflozyny w podgrupie pacjentów nieleczonych insuliną, tj. populacji ściśle zgodnej z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym dla leku Jardiance®. Szczegółowe omówienie założeń analizy dodatkowej przedstawiono w Rozdziale 1.3.7.2.1.

1.5.1 Wyniki analizy kosztów-użyteczności

1.5.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

Wyniki dodatkowej analizy kosztów-użyteczności, w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, zamieszczono w tabeli.

Tabela 38. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza dodatkowa z uwzględnieniem skorygowanej skuteczności empagliflozyny w podgrupie pacjentów nieleczonych insuliną, analiza z uwzględnieniem RSS.

| Wariant | Strategia leczenia | Koszty [zł] | Efekty [QALY] | Różnica kosztów [zł] | Różnica efektów [QALY] | ICUR [zł/QALY] |
|--|--------------------|-------------|---------------|----------------------|------------------------|----------------|
| Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | | | | | | |
| Wariant 1 | EMPA+STD | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| | STD | ████ | ████ | | | |
| Wariant 2 | EMPA+STD | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| | STD | ████ | ████ | | | |
| Perspektywa płatnika publicznego (PPP) | | | | | | |
| Wariant 1 | EMPA+STD | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| | STD | ████ | ████ | | | |
| Wariant 2 | EMPA+STD | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| | STD | ████ | ████ | | | |

W obu wariantach analizy dodatkowej z uwzględnieniem skorygowanej skuteczności empagliflozyny w podgrupie pacjentów nieleczonych insuliną uzyskano ██████████; por. Rozdział 1.4.2). Koszt uzyskania dodatkowego QALY dla strategii z zastosowaniem Jardiance® wyniósł ██████████ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz ██████████ z perspektywy płatnika publicznego, tj. był ██████████

1.5.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Wyniki analizy dodatkowej kosztów-użyteczności, w wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, zamieszczono w tabeli.

Tabela 39. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza dodatkowa, bez uwzględnienia RSS.

| Wariant | Strategia leczenia | Koszty [zł] | Efekty [QALY] | Różnica kosztów [zł] | Różnica efektów [QALY] | ICUR [zł/QALY] |
|--|--------------------|-------------|---------------|----------------------|------------------------|----------------|
| Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | | | | | | |
| Wariant 1 | EMPA+STD | ████ | ████ | ████ | ████ | 20 761 |
| | STD | ████ | ████ | | | |
| Wariant 2 | EMPA+STD | ████ | ████ | ████ | ████ | 19 484 |
| | STD | ████ | ████ | | | |
| Perspektywa płatnika publicznego (PPP) | | | | | | |
| Wariant 1 | EMPA+STD | ████ | ████ | ████ | ████ | 13 655 |
| | STD | ████ | ████ | | | |
| Wariant 2 | EMPA+STD | ████ | ████ | ████ | ████ | 12 208 |
| | STD | ████ | ████ | | | |

W obu wariantach analizy dodatkowej uzyskano ██████████; por. Rozdział 1.4.2). Koszt uzyskania dodatkowego QALY dla strategii z zastosowaniem Jardiance® wyniósł 19 484 - 20 761 zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz 12 208 - 13 655 zł z perspektywy płatnika publicznego, tj. był ██████████

1.5.2 Wyniki analizy kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia

1.5.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

Wyniki analizy dodatkowej kosztów-efektywności, w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, zamieszczono w tabeli.

Tabela 40. Wyniki analizy kosztów-efektywności: EMPA+STD vs STD; analiza dodatkowa, z uwzględnieniem RSS.

| Wariant | Strategia leczenia | Koszty [zł] | Efekty [LY] | Różnica kosztów [zł] | Różnica efektów [LYG] | ICER [zł/LYG] |
|--|--------------------|-------------|-------------|----------------------|-----------------------|---------------|
| Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | | | | | | |
| Wariant 1 | EMPA+STD | █ | █ | █ | █ | █ |
| | STD | █ | █ | | | |
| Wariant 2 | EMPA+STD | █ | █ | █ | █ | █ |
| | STD | █ | █ | | | |
| Perspektywa płatnika publicznego (PPP) | | | | | | |
| Wariant 1 | EMPA+STD | █ | █ | █ | █ | █ |
| | STD | █ | █ | | | |
| Wariant 2 | EMPA+STD | █ | █ | █ | █ | █ |
| | STD | █ | █ | | | |

W obu wariantach analizy dodatkowej uzyskano █; por. Rozdział 1.4.3). Koszt uzyskania dodatkowego LYG dla strategii z zastosowaniem empagliflozyny wyniósł █ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz █ z perspektywy płatnika publicznego, tj. █

█

█

█

1.5.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Wyniki analizy dodatkowej kosztów-efektywności, w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, zamieszczono w tabeli.

Tabela 41. Wyniki analizy kosztów-efektywności: EMPA+STD vs STD; analiza dodatkowa, bez uwzględnienia RSS.

| Wariant | Strategia leczenia | Koszty [zł] | Efekty [LY] | Różnica kosztów [zł] | Różnica efektów [LYG] | ICER [zł/LYG] |
|--|--------------------|-------------|-------------|----------------------|-----------------------|---------------|
| Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | | | | | | |
| Wariant 1 | EMPA+STD | ████ | ████ | ████ | ████ | 15 555 |
| | STD | ████ | ████ | | | |
| Wariant 2 | EMPA+STD | ████ | ████ | ████ | ████ | 14 832 |
| | STD | ████ | ████ | | | |
| Perspektywa płatnika publicznego (PPP) | | | | | | |
| Wariant 1 | EMPA+STD | ████ | ████ | ████ | ████ | 10 231 |
| | STD | ████ | ████ | | | |
| Wariant 2 | EMPA+STD | ████ | ████ | ████ | ████ | 9 294 |
| | STD | ████ | ████ | | | |

W obu wariantach analizy dodatkowej uzyskano ██████████; por. Rozdział 1.4.3). Koszt uzyskania dodatkowego LYG dla strategii z zastosowaniem empagliflozyny wyniósł 14 832 - 15 555 zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz 9 294 - 10 231 zł z perspektywy płatnika publicznego, tj. był ██████████

1.5.3 Analiza progowa

Analogicznie jak poprzednio, w ramach analizy progowej oszacowano cenę zbytu netto produktu leczniczego Jardiance®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (w CUA) / koszt dodatkowego roku życia (w CEA), wynikający z zastąpienia komparatora wnioskowaną interwencją, jest równy wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (130 002 zł).

Zestawienie cen progowych produktu leczniczego Jardiance®, obliczonych w poszczególnych wariantach analizy kosztów-żyteczności, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Oszacowanie ceny progowej produktu Jardiance® w analizie kosztów-żyteczności; analiza dodatkowa.

| Wariant | Wariant analizy kosztów-żyteczności | | Progowa cena zbytu netto [zł] * |
|-----------|---|---|---------------------------------|
| | RSS | Perspektywa kosztów | |
| | Cena proponowana we wniosku refundacyjnym | | ████ |
| Wariant 1 | z uwzględnieniem RSS | płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | ████ |
| | | płatnika publicznego (PPP) | ████ |
| | bez uwzględnienia RSS | płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | ████ |
| | | płatnika publicznego (PPP) | ████ |
| Wariant 2 | z uwzględnieniem RSS | płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | ████ |
| | | płatnika publicznego (PPP) | ████ |
| | bez uwzględnienia RSS | płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | ████ |
| | | płatnika publicznego (PPP) | ████ |

* Cena za opakowanie leku Jardiance®, przy której ICUR = 130 002 zł/QALY

Zestawienie cen progowych w analogicznych wariantach analizy kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia (LYG) zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Oszacowanie ceny progowej produktu Jardiance® w analizie kosztów-efektywności; analiza dodatkowa.

| Wariant | Wariant analizy kosztów-efektywności | | Progowa cena zbytu netto [zł] * |
|-----------|---|---|---------------------------------|
| | RSS | Perspektywa kosztów | |
| | Cena proponowana we wniosku refundacyjnym | | ████ |
| Wariant 1 | z uwzględnieniem RSS | płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | ████ |
| | | płatnika publicznego (PPP) | ████ |
| | bez uwzględnienia RSS | płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | ████ |
| | | płatnika publicznego (PPP) | ████ |
| Wariant 2 | z uwzględnieniem RSS | płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | ████ |
| | | płatnika publicznego (PPP) | ████ |
| | bez uwzględnienia RSS | płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) | ████ |
| | | płatnika publicznego (PPP) | ████ |

* Cena za opakowanie leku Jardiance®, przy której ICER = 130 002 zł/LYG

1.6 Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności

Celem identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy podstawowej kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną (AW) i probabilistyczną (PSA) analizę wrażliwości.

1.6.1 Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości (AW)

Zestawienie wariantów testowanych w ramach prostej analizy wrażliwości zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Lista wariantów deterministycznej analizy wrażliwości.

| Kategoria parametrów modelu | LP | Wariant analizy wrażliwości |
|--------------------------------------|----|--|
| Globalne | 1 | brak dyskontowania |
| | 2 | horyzont czasowy: 10 lat |
| | 3 | minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV |
| | 4 | maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV |
| Skuteczność kliniczna EMPA | 5 | minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych |
| | 6 | maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych |
| | 7 | skuteczność EMPA z uwzględnieniem punktów istotnych statystycznie |
| Użyteczności | 8 | minimalna utrata użyteczności dla powikłań |
| | 9 | maksymalna utrata użyteczności dla powikłań |
| | 10 | alternatywny zestaw użyteczności (<i>Beaudet 2014</i>) |
| | 11 | użyteczność bazowa z populacji polskiej (<i>Golicki 2015</i>) |
| | 12 | minimalne koszty powikłań |
| Koszty i zużycia zasobów | 13 | maksymalne koszty powikłań |
| | 14 | uwzględnienie kosztów powikłań w kolejnych latach |
| | 15 | uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (wszystkie) |
| | 16 | uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (refundowane) |
| Charakterystyka początkowa pacjentów | 17 | dawka EMPA zgodna z DDD |
| | 18 | kohorta - chorzy po zawale serca |
| | 19 | kohorta - chorzy po udarze mózgu |

| Kategoria parametrów modelu | LP | Wariant analizy wrażliwości |
|-----------------------------|----|-----------------------------|
| | 20 | kohorta - region: Europa |

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w tabeli poniżej przedstawiono zakresy zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej i ich uzasadnienie.

Tabela 45. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.

| Parametr | Wartość / założenie w analizie podstawowej | Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości | Uzasadnienie zakresu zmienności |
|--|--|--|--|
| Roczna stopa dyskontowa | koszty – 5%; wyniki – 3,5% | koszty – 0%; wyniki – 0% | Zakres zmienności przyjęty zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 |
| Horyzont analizy | Dożywotni | 10 lat | Rozważenie pośredniego horyzontu czasowego miało na celu zbadanie, w jakim stopniu wyniki analizy zależą od modelowania odległych powikłań cukrzycy – założenie arbitralne. |
| Skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych | [Redacted] | [Redacted] | W oparciu o przedziały ufności dla podstawowych oszacowań (górną granicę 95% CI dla współczynników regresji z modeli parametrycznych dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z badania EMPA-REG OUTCOME) |
| Skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych | [Redacted] | [Redacted] | W oparciu o przedziały ufności dla podstawowych oszacowań (dolną granicę 95% CI dla współczynników regresji z modeli parametrycznych dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z badania EMPA-REG OUTCOME) |
| | [Redacted] | [Redacted] | W oparciu o przedziały ufności dla podstawowych oszacowań (górną granicę 95% CI dla współczynników regresji z modeli parametrycznych dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z badania EMPA-REG OUTCOME) |

| Parametr | Wartość / założenie w analizie podstawowej | Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości | Uzasadnienie zakresu zmienności |
|---|---|---|--|
| | | | do indywidualnych danych pacjentów z badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>) |
| | | | W oparciu o przedziały ufności dla podstawowych oszacowań (dolna granica 95% CI dla współczynników regresji z modeli parametrycznych dopasowanych do indywidualnych danych pacjentów z badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>) |
| Skuteczność EMPA | Z uwzględnieniem wpływu EMPA na wszystkie zdarzenia kliniczne | | |
| Utrata użyteczności związana z powikłaniami cukrzycy | Zawał serca: -0,047 Udar mózgu: -0,060 Niestabilna dławica piersiowa: -0,047 Niewydolność serca: -0,050 Przemijający napad niedokrwienny mózgu: -0,070 Rewaskularyzacja: -0,030 Makroalbuminuria: -0,038 Uszkodzenie nerek: -0,038 Niewydolność nerek: -0,038 Obecność 2 powikłań: 0,017 Obecność 3 powikłań: 0,042 | Minimalna utrata użyteczności: Zawał serca: -0,036 Udar mózgu: -0,046 Niestabilna dławica piersiowa: -0,036 Niewydolność serca: -0,036 Przemijający napad niedokrwienny mózgu: -0,008 Rewaskularyzacja: -0,030 Makroalbuminuria: -0,016 Uszkodzenie nerek: -0,016 Niewydolność nerek: -0,016 Obecność 2 powikłań: 0,029 Obecność 3 powikłań: 0,064 | W oparciu o przedziały ufności dla podstawowych oszacowań (górna granica 95% CI; <i>Sullivan 2016</i>) |

| Parametr | Wartość / założenie w analizie podstawowej | Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości | Uzasadnienie zakresu zmienności |
|---------------------------|---|--|---|
| | Obecność 4 powikłań: 0,070 Obecność ≥5 powikłań: 0,087 | Obecność 4 powikłań: 0,104 Obecność ≥5 powikłań: 0,130 | |
| | | Maksymalna utrata użyteczności: Zawał serca: -0,057 Udar mózgu: -0,074 Niestabilna dławica piersiowa: -0,0457 Niewydolność serca: -0,064 Przemijający napad niedokrwienny mózgu: -0,131 Rewaskularyzacja: -0,030 Makroalbuminuria: -0,059 Uszkodzenie nerek: -0,059 Niewydolność nerek: -0,059 Obecność 2 powikłań: 0,004 Obecność 3 powikłań: 0,019 Obecność 4 powikłań: 0,037 Obecność ≥5 powikłań: 0,044 | W oparciu o przedziały ufności dla podstawowych oszacowań (dolna granica 95% CI; <i>Sullivan 2016</i>) |
| | | Alternatywny zestaw użyteczności, rekomendowany w publikowanym PS (<i>Beaudet 2014</i>): Zawał serca: -0,055 Udar mózgu: -0,164 Niestabilna dławica piersiowa: -0,090 Niewydolność serca: -0,108 Makroalbuminuria: -0,048 Uszkodzenie nerek: -0,048 Niewydolność nerek: -0,184 Utratę użyteczności dla pozostałych zdarzeń (nieujętych w przeglądzie <i>Beaudet 2014</i>) przyjęto jak w analizie podstawowej | Zakres zmienności w oparciu o publikowany przegląd użyteczności (<i>Beaudet 2014</i>) |
| Użyteczność bazowa | 0,785 | 0,792 | Alternatywne źródło danych, pochodzące z populacji polskich pacjentów z T2DM |

| Parametr | Wartość / założenie w analizie podstawowej | Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości | Uzasadnienie zakresu zmienności (na podst. <i>Golicki 2015</i>) |
|---------------------------------|---|---|--|
| Koszty powikłań cukrzycy | <p>Zawał serca niezakończony zgonem: 11 861,55 zł (PPP); 11 963,93 zł (PPP+P)</p> <p>Udar mózgu niezakończony zgonem: 17 357,52 zł (PPP); 17 361,90 zł (PPP+P)</p> <p>Niestabilna dławica piersiowa: 824,49 zł (PPP); 848,64 zł (PPP+P)</p> <p>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca: 5 602,40 zł (PPP); 5 605,82 zł (PPP+P)</p> <p>Przemijający napad niedokrwienności mózgu: 3 304,73 zł (PPP); 3 304,73 zł (PPP+P)</p> <p>Rewaskularyzacja mięśnia sercowego: 7 758,32 zł (PPP); 7 758,32 zł (PPP+P)</p> <p>Zgon sercowo-naczyniowy: 4 827,85 zł (PPP); 4 827,85 zł (PPP+P)</p> <p>Uszkodzenie nerek: 2 168,91 zł (PPP); 2 168,91 zł (PPP+P)</p> <p>Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej): Rok 1: 77 741,85 zł, Kolejne lata: 75 035,73 zł (PPP); Rok 1: 77 741,85 zł, Kolejne lata: 75 035,73 zł (PPP+P)</p> | <p>Oszacowanie minimalne:</p> <p>Zawał serca niezakończony zgonem: 9 941,61 zł (PPP); 9 941,61 zł (PPP+P)</p> <p>Udar mózgu niezakończony zgonem: 12 597,47 zł (PPP); 12 612,75 zł (PPP+P)</p> <p>Niestabilna dławica piersiowa: 812,00 zł (PPP); 836,98 zł (PPP+P)</p> <p>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca: 3 600,28 zł (PPP); 3 600,28 zł (PPP+P)</p> <p>Przemijający napad niedokrwienności mózgu: 1 915,28 zł (PPP); 1 915,28 zł (PPP+P)</p> <p>Rewaskularyzacja mięśnia sercowego: 4 722,46 zł (PPP); 4 722,46 zł (PPP+P)</p> <p>Zgon sercowo-naczyniowy: 2 370,47 zł (PPP); 2 370,47 zł (PPP+P)</p> <p>Uszkodzenie nerek: 1 084,46 zł (PPP); 1 084,46 zł (PPP+P)</p> <p>Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej): Rok 1: 55 399,23 zł, Kolejne lata: 53 548,04 zł (PPP); Rok 1: 55 399,23 zł, Kolejne lata: 53 548,04 zł (PPP+P)</p> | <p>Na podstawie przeglądu publikowanych badań i analiz HTA ocenianych przez AOTMiT (zob. Rozdział 3.7)</p> |
| | | <p>Oszacowanie maksymalne:</p> <p>Zawał serca niezakończony zgonem: 13 243,27 zł (PPP); 13 243,27 zł (PPP+P)</p> <p>Udar mózgu niezakończony zgonem: 30 135,24 zł (PPP); 30 135,24 zł (PPP+P)</p> <p>Niestabilna dławica piersiowa: 836,98 zł (PPP); 860,30 zł (PPP+P)</p> <p>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca: 8 025,20 zł (PPP); 8 025,20 zł (PPP+P)</p> <p>Przemijający napad niedokrwienności mózgu: 3 867,99 zł (PPP); 3 867,99 zł (PPP+P)</p> <p>Rewaskularyzacja mięśnia sercowego: 10 794,18 zł (PPP); 10 794,18 zł (PPP+P)</p> | |

| Parametr | Wartość / założenie w analizie podstawowej | Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości | Uzasadnienie zakresu zmienności |
|--|--|--|--|
| | | Zgon sercowo-naczyniowy: 9 852,08 zł (PPP); 9 852,08 zł (PPP+P) Uszkodzenie nerek: 3 253,37 zł (PPP); 3 253,37 zł (PPP+P) Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej): Rok 1: 93 433,54 zł, Kolejne lata: 90 162,99 zł (PPP); Rok 1: 93 433,54 zł, Kolejne lata: 90 162,99 zł (PPP+P) | |
| Odległe koszty powikłań | Nie uwzględniono (poza schyłkową niewydolnością nerek, która wymaga ciągłego i długotrwałego leczenia) | Uwzględniono dodatkowo dla następujących zdarzeń (koszt/rok): Zawał serca: 2 959,49 zł (PPP); 2 989,80 zł (PPP+P) Udar mózgu niezakończony zgonem: 5 256,43 zł (PPP); 5 260,82 zł (PPP+P) Niestabilna dławica piersiowa: 824,49 zł (PPP); 848,64 zł (PPP+P) Niewydolność serca: 5 602,40 zł (PPP); 5 605,82 zł (PPP+P) | Uzasadnienie przedstawiono w Rozdziale 1.3.7.5.2 |
| Koszty innych (poza EMPA) leków przeciwcukrzycowych | Nie uwzględniono | Uwzględniono leki nierefundowane i refundowane (koszt dzienny): [redacted] [redacted] Uwzględniono wyłącznie leki refundowane (koszt dzienny): [redacted] [redacted] | Uzasadnienie przedstawiono w Rozdziale 1.3.7.5.1.2 |
| Dawka empagliflozyny | 10 mg/d | 17,5 mg/d | Dawka na poziomie DDD dla empagliflozyny |
| Charakterystyka początkowa pacjentów | Populacja ITT badania <i>EMPA-REG OUT-COME</i> | Kohorta chorych po zawale serca Kohorta chorych po udarze mózgu Kohorta chorych z Europy | Analiza w podgrupach miała na celu zbadanie, w jakim stopniu wyniki CUA zależą od charakterystyki kliniczno-demograficznej chorych |

Wyniki jednokierunkowej AW kosztów-użyteczności, w szczególności oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej, przedstawiono w Rozdziale 1.6.3.

W ramach analizy wrażliwości kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia testowano analogiczne warianty jak w AW dla CUA, z pominięciem wariantów związanych z modyfikacją użyteczności stanów zdrowia (8-11; zob. Tabela 44). Wyniki analizy przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.6).

1.6.2 Zestawienie rozkładów parametrów w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA)

W odróżnieniu od prostej analizy wrażliwości, badającej wpływ zmiany pojedynczej zmiennej na wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (użyteczności), probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *PSA, Probabilistic Sensitivity Analysis*) umożliwia jednocześnie uwzględnienie niepewności oszacowań wszystkich parametrów modelu w całym zakresie ich wartości. W ramach analizy probabilistycznej wykonuje się następujące kroki:

- przypisanie *a priori* rozkładów prawdopodobieństw dla niepewnych parametrów modelu, przy czym wybrane rozkłady powinny odpowiadać charakterystyce zmiennej (zmiennie ciągłe lub dyskretne, zakres możliwych wartości zmiennej, skośność rozkładu);
- losowe wybranie wartości parametrów modelu w oparciu o założone rozkłady prawdopodobieństwa;
- uruchomienie modelu dla zestawu wylosowanych parametrów;
- symulacja Monte Carlo: wielokrotne (np. 1 000 prób) powtórzenie procesu, tj. uruchomienie modelu każdorazowo dla nowo wylosowanego zestawu wartości parametrów;
- obliczenie podstawowych statystyk liczbowych (np. średnia, mediana, odchylenie standardowe, współczynniki korelacji) dla uzyskanego w symulacji dwuwymiarowego rozkładu par kosztów i efektów (oddzielnie dla każdej ze strategii oraz inkrementalnych);
- ocena niepewności wyników inkrementalnych analizy CEA (lub CUA) przy użyciu jednej lub kilku spośród następujących metod:
 - wykresu rozrzutu wyników (*scatterplot*), obrazującego graficznie rozkład par inkrementalnych kosztów i efektów uzyskanych w symulacji Monte Carlo;
 - kalkulacji przedziału ufności wokół inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności (kosztów-użyteczności);

- o wyznaczenia krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (ang. *Cost Effectiveness Acceptability Curve*, CEAC), obrazującej prawdopodobieństwo, że oceniana interwencja jest efektywna kosztowo względem komparatora przy zadanej wartości gotowości płatnika do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (*WTP*, ang. *willingness to pay*).

Wybór rozkładów prawdopodobieństwa powinien uwzględniać łączną wiedzę w odniesieniu do danego parametru. Przykładowo, jeśli oszacowanie parametru pochodzi z dużej próby badanych, rzeczywisty, nieznan rozkład prawdopodobieństwa może być przybliżony rozkładem normalnym w oparciu o centralne twierdzenie graniczne. W przypadkach, gdy parametr z założenia przyjmuje wartości nieujemne oraz charakteryzuje się dodatnią skośnością (np. koszty), racjonalny wybór stanowi np. rozkład gamma. Z kolei klasyczny rozkład beta jest określony na przedziale jednostkowym [0; 1] i z tego względu znajduje częste zastosowanie w modelowaniu użyteczności, prawdopodobieństw i parametrów wyrażonych odsetkiem (*Briggs 2002*).

Wykorzystany model ekonomiczny empagliflozyny opierał się na mikrosymulacji, tj. serii powtórzeń modelu dla odpowiednio dużej liczby losowo wygenerowanych, indywidualnych profilów (pacjentów). W związku z powyższym probabilistyczna analiza wrażliwości wymagała przeprowadzenia dwuwymiarowej symulacji Monte Carlo, w której pierwszy poziom stanowiła zmienność wyników indywidualnych pacjentów (niepewność pierwszego rzędu), a drugi – niepewność oszacowań parametrów modelu (niepewność drugiego rzędu). Oznacza to, że całkowita liczba powtórzeń modelu jest równa iloczynowi prób mikrosymulacji w pojedynczej analizie oraz powtórzeń analizy PSA.

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono z użyciem 500 powtórzeń PSA dla 1 000 pacjentów (profilów). Innymi słowy, wykonano 500 powtórzeń mikrosymulacji z udziałem 1 000 indywidualnych pacjentów, przy czym każda mikrosymulacja wносиła do PSA pojedynczy zestaw wyników (średnich kosztów i wyników zdrowotnych), a w każdym z 500 powtórzeń PSA losowano nowy zestaw parametrów z zadanych rozkładów (niepewność drugiego rodzaju). Należy zaznaczyć, że użycie w pojedynczym powtórzeniu mniejszej liczby prób mikrosymulacji ($n = 1\,000$) niż w analizie podstawowej i jednokierunkowej AW ($n = 5\,000$) prowadzi do zwiększenia wariacji w wynikach PSA, przy czym zabieg ten był podyktowany dużą czasochłonnością obliczeń (łączna liczba symulowanych pacjentów w PSA wynosi $500 \times 1\,000 = 500\,000$). Przeprowadzone testy wykazały jednak, że wyniki PSA są wystarczająco stabilne dla 1 000 prób mikrosymulacji.

W ramach PSA uwzględniono niepewność oszacowania tylko tych parametrów modelu, które nie podlegały zmienności na poziomie indywidualnej symulacji (pacjenta). Przykładowo, charakterystyki wyjściowe pacjentów, m. in. wiek, płeć, BMI, historia powikłań cukrzycy były określane indywidualnie


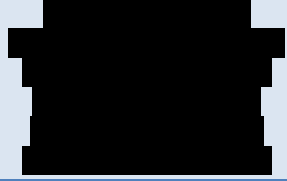
dla każdego symulowanego pacjenta, w związku z czym nie podlegały ocenie niepewności w ramach PSA (Briggs 2002, Halpern 2000).

W oparciu o opisane kryteria, w analizie probabilistycznej wykorzystano następujące rozkłady prawdopodobieństwa:

- Rozkład gamma przyjmowano dla kosztów, tj. zmiennych przyjmujących wartości nieujemne bez określonej z góry wartości maksymalnej;
- Rozkład beta zakładano dla parametrów, których wartości z definicji zawierają się w zakresie od 0 do 1, tj. użyteczności oraz wartości bezwzględnych zmian użyteczności;
- Parametry krzywych czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych modelowano za pomocą wielowymiarowych rozkładów normalnych, co jest uzasadnione zastosowaną metodą statystyczną analizy przeżycia (regresja) oraz istniejącą korelacją między parametrami.

Zestawienie założonych rozkładów dla poszczególnych parametrów modelu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA).

| Parametr | Wartość w analizie deterministycznej | Rozkład w PSA | Parametry rozkładu | Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu |
|---|---|---|--|---|
| Współczynniki regresji w modelach czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych | | | | |
| Parametry regresji modeli czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych | Zob. Rozdział 3.4, Tabela 69 | Normalny wielowymiarowy (dla współczynników regresji) | Współczynniki regresji przedstawiono w Rozdziale 3.4, a macierze kowariancji współczynników regresji – w Rozdziale 3.5 | Na podstawie modelu regresji w analizie przeżycia |
| Koszty | | | | |
| Zawał serca niezakończony zgonem | 11 861,55 zł (PPP); 11 963,93 zł (PPP+P) | Gamma | a = 110,9, b = 106,9 (PPP) a = 107,4, b = 111,3 (PPP+P) |  |
| Udar mózgu niezakończony zgonem | 17 357,52 zł (PPP); 17 361,90 zł (PPP+P) | Gamma | a = 10,8, b = 1609,7 (PPP) a = 10,8, b = 1608,8 (PPP+P) |  |

| Parametr | Wartość w analizie deterministycznej | Rozkład w PSA | Parametry rozkładu | Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu |
|--|---|---------------|--|--|
| Niestabilna dławica piersiowa | 824,49 zł (PPP); 848,64 zł (PPP+P) | Gamma | a = 2178,2, b = 0,4 (PPP) a = 2649,0, b = 0,3 (PPP+P) | |
| Hospitalizacja z powodu niewydolności serca | 5 602,40 zł (PPP); 5 605,82 zł (PPP+P) | Gamma | a = 9,0, b = 624,6 (PPP) a = 9,0, b = 626,3 (PPP+P) | |
| Przemijający napad niedokrwienny mózgu | 3 304,73 zł (PPP); 3 304,73 zł (PPP+P) | Gamma | a = 5,7, b = 576,9 (PPP) a = 5,7, b = 576,9 (PPP+P) | |
| Rewaskularyzacja mięśnia sercowego | 7 758,32 zł (PPP); 7 758,32 zł (PPP+P) | Gamma | a = 3,3, b = 2375,9 (PPP) a = 3,3, b = 2375,9 (PPP+P) | |
| Zgon sercowo-naczyniowy | 4 827,85 zł (PPP); 4 827,85 zł (PPP+P) | Gamma | a = 3,1, b = 1581,7 (PPP) a = 3,1, b = 1581,7 (PPP+P) | |
| Uszkodzenie nerek | 2 168,91 zł (PPP); 2 168,91 zł (PPP+P) | Gamma | a = 4,0, b = 542,2 (PPP) a = 4,0, b = 542,2 (PPP+P) | |
| Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej) – Rok 1 | 77 741,85 zł (PPP); 77 741,85 zł (PPP+P) | Gamma | a = 65,5, b = 1186,4 (PPP) a = 65,5, b = 1186,4 (PPP+P) | |
| Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej) – kolejne lata | 75 035,73 zł (PPP); 75 035,73 zł (PPP+P) | Gamma | a = 64,0, b = 1171,8 (PPP) a = 64,0, b = 1171,8 (PPP+P) | |

| Parametr | Wartość w analizie deterministycznej | Rozkład w PSA | Parametry rozkładu | Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu |
|---|--------------------------------------|---------------|----------------------|---|
| Użyteczności | | | | |
| Cukrzyca typu 2 bez powikłań | 0,785 | Beta | a = 46,3, b = 12,7 | W oparciu o średnią = 0,785 i błąd standardowy = 0,053, obliczony na podstawie 95% CI = (0,681; 0,889) |
| Zawał serca niezakończony zgonem | -0,047 | Beta | a = 73,3, b = 1486,4 | W oparciu o średnią = -0,047 i błąd standardowy = 0,005, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,057; -0,036) |
| Udar mózgu niezakończony zgonem | -0,060 | Beta | a = 66,3, b = 1038,2 | W oparciu o średnią = -0,060 i błąd standardowy = 0,007, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,074; -0,046) |
| Niestabilna dławica piersiowa | -0,047 | Beta | a = 73,3, b = 1486,4 | W oparciu o średnią = -0,047 i błąd standardowy = 0,005, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,057; -0,036) |
| Hospitalizacja z powodu niewydolności serca | -0,050 | Beta | a = 46,5, b = 883,5 | W oparciu o średnią = -0,050 i błąd standardowy = 0,007, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,064; -0,036) |
| Przemijający napad niedokrwienny mózgu | -0,070 | Beta | a = 4,6, b = 60,6 | W oparciu o średnią = -0,070 i błąd standardowy = 0,031, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,131; -0,008) |
| Progresja do makroalbuminurii | -0,038 | Beta | a = 11,5, b = 291,3 | W oparciu o średnią = -0,038 i błąd standardowy = 0,011, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,059; -0,016) |
| Uszkodzenie nerek | -0,038 | Beta | a = 11,5, b = 291,3 | W oparciu o średnią = -0,038 i błąd standardowy = 0,011, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,059; -0,016) |
| Niewydolność nerek (rozpoczęcie terapii nerkozastępczej) | -0,038 | Beta | a = 11,5, b = 291,3 | W oparciu o średnią = -0,038 i błąd standardowy = 0,011, obliczony na podstawie 95% CI = (-0,059; -0,016) |
| Obecność 2 powikłań | 0,017 | Beta | a = 7,0, b = 402,9 | W oparciu o średnią = 0,017 i błąd standardowy = 0,006, obliczony na podstawie 95% CI = (0,004; 0,029) |
| Obecność 3 powikłań | 0,042 | Beta | a = 12,8, b = 291,5 | W oparciu o średnią = 0,042 i błąd standardowy = 0,011, obliczony na podstawie 95% CI = (0,019; 0,064) |
| Obecność 4 powikłań | 0,070 | Beta | a = 15,5, b = 206,3 | W oparciu o średnią = 0,070 i błąd standardowy = 0,017, obliczony na podstawie 95% |

| Parametr | Wartość w analizie deterministycznej | Rozkład w PSA | Parametry rozkładu | Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu |
|--|--------------------------------------|---------------|---------------------|--|
| | | | | CI = (0,037; 0,104) |
| Obecność ≥ 5 powikłań | 0,087 | Beta | a = 14,3, b = 149,8 | W oparciu o średnią = 0,087 i błąd standardowy = 0,022, obliczony na podstawie 95% CI = (0,044; 0,130) |

Wyniki PSA – w podziale na perspektywę wspólną i płatnika publicznego oraz z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS – przedstawiono w Rozdziale 1.6.4.

1.6.3 Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

1.6.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii z udziałem empagliflozyny,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii z udziałem empagliflozyny,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii z udziałem empagliflozyny,
- ceny efektywnej netto produktu Jardiance®, przy której koszt zyskania 1 QALY osiąga wartość progową (130 002 zł).

Wyniki zobrazowano graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.

Tabela 47. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.

| Wariant analizy wrażliwości | Koszty – EMPA+STD [zł] | Koszty – STD [zł] | Różnica kosztów [zł] | Efekty – EMPA+STD [QALY] | Efekty – STD [QALY] | Różnica efektów [QALY] | ICUR [zł/QALY] | Zmiana ICUR [%] | Cena progowa Jardiance [zł] * |
|--|------------------------|-------------------|----------------------|--------------------------|---------------------|------------------------|----------------|-----------------|-------------------------------|
| wariant podstawowy | | | | | | | | | |
| brak dyskontowania | | | | | | | | | |
| horyzont czasowy: 10 lat | | | | | | | | | |
| minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV | | | | | | | | | |
| maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV | | | | | | | | | |
| minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych | | | | | | | | | |
| maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych | | | | | | | | | |
| skuteczność EMPA z uwzględnieniem punktów istotnych statystycznie | | | | | | | | | |
| minimalna utrata użyteczności dla powikłań | | | | | | | | | |
| maksymalna utrata użyteczności dla powikłań | | | | | | | | | |
| alternatywny zestaw użyteczności (<i>Beaudet 2014</i>) | | | | | | | | | |
| użyteczność bazowa z populacji polskiej (<i>Golicki 2015</i>) | | | | | | | | | |
| minimalne koszty powikłań | | | | | | | | | |
| maksymalne koszty powikłań | | | | | | | | | |
| uwzględnienie kosztów powikłań w kolejnych latach | | | | | | | | | |
| uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (wszystkie) | | | | | | | | | |
| uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (refundowane) | | | | | | | | | |
| dawka EMPA zgodna z DDD | | | | | | | | | |
| kohorta - chorzy po zawale serca | | | | | | | | | |
| kohorta - chorzy po udarze mózgu | | | | | | | | | |
| kohorta - region: Europa | | | | | | | | | |

* Cena zbytu netto za opakowanie Jardiance®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (130 002 zł/QALY)

Wykres 10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.

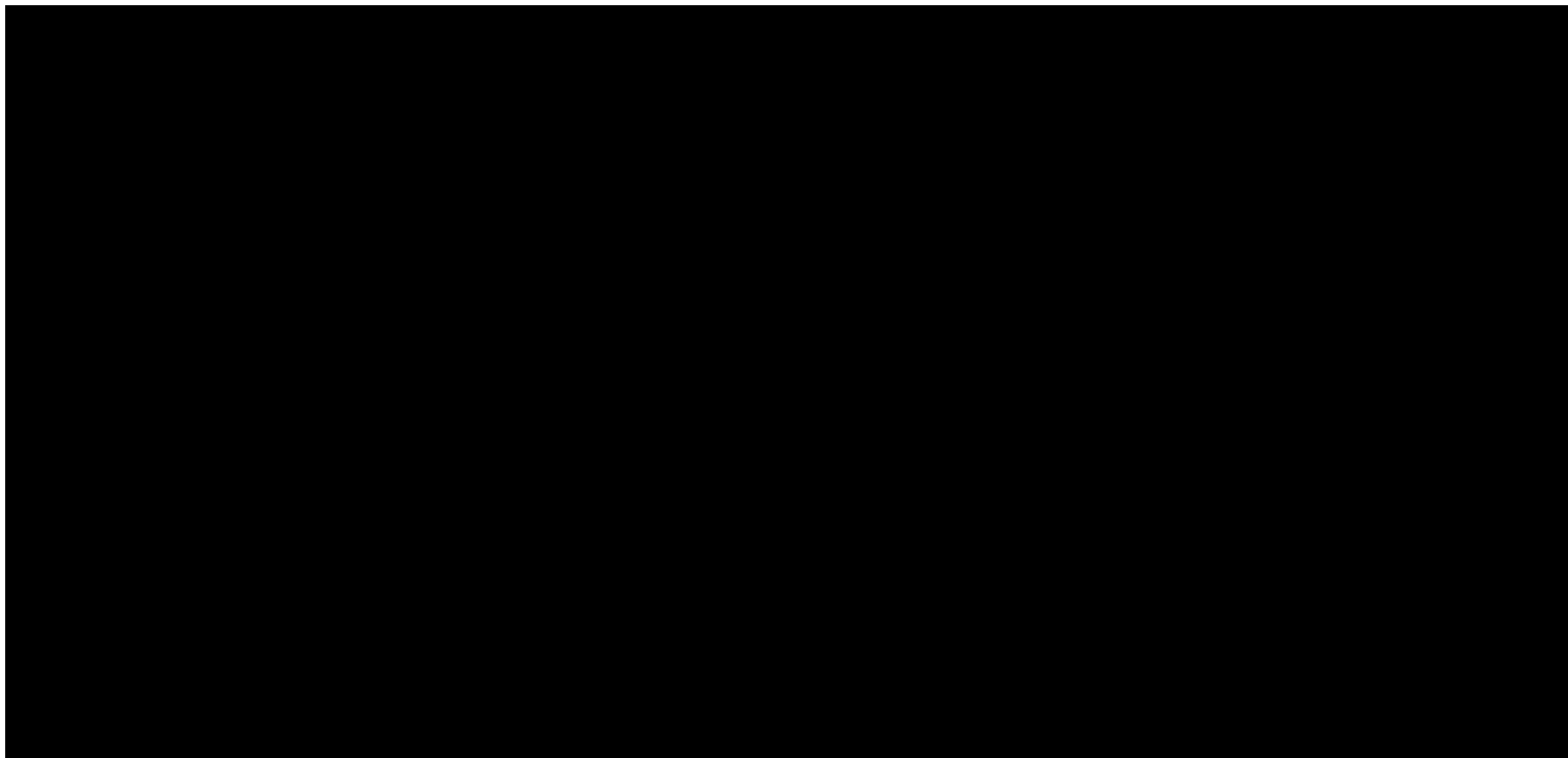
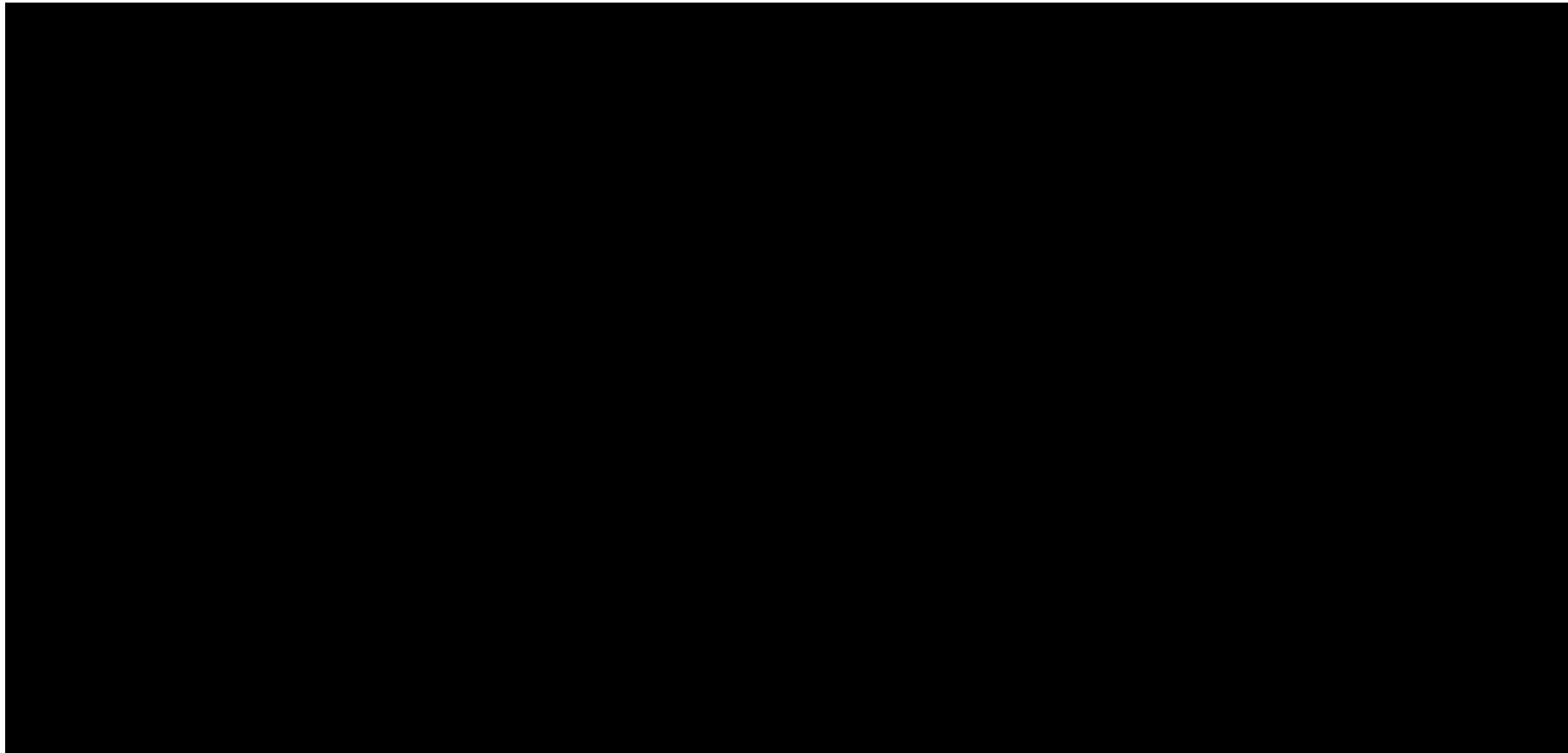


Tabela 48. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS.

| Wariant analizy wrażliwości | Koszty – EMPA+STD [zł] | Koszty – STD [zł] | Różnica kosztów [zł] | Efekty – EMPA+STD [QALY] | Efekty – STD [QALY] | Różnica efektów [QALY] | ICUR [zł/QALY] | Zmiana ICUR [%] | Cena progowa Jardiance [zł] * |
|--|------------------------|-------------------|----------------------|--------------------------|---------------------|------------------------|----------------|-----------------|-------------------------------|
| wariant podstawowy | | | | | | | | | |
| brak dyskontowania | | | | | | | | | |
| horyzont czasowy: 10 lat | | | | | | | | | |
| minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV | | | | | | | | | |
| maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV | | | | | | | | | |
| minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych | | | | | | | | | |
| maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych | | | | | | | | | |
| skuteczność EMPA z uwzględnieniem punktów istotnych statystycznie | | | | | | | | | |
| minimalna utrata użyteczności dla powikłań | | | | | | | | | |
| maksymalna utrata użyteczności dla powikłań | | | | | | | | | |
| alternatywny zestaw użyteczności (<i>Beaudet 2014</i>) | | | | | | | | | |
| użyteczność bazowa z populacji polskiej (<i>Golicki 2015</i>) | | | | | | | | | |
| minimalne koszty powikłań | | | | | | | | | |
| maksymalne koszty powikłań | | | | | | | | | |
| uwzględnienie kosztów powikłań w kolejnych latach | | | | | | | | | |
| uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (wszystkie) | | | | | | | | | |
| uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (refundowane) | | | | | | | | | |
| dawka EMPA zgodna z DDD | | | | | | | | | |
| kohorta - chorzy po zawale serca | | | | | | | | | |
| kohorta - chorzy po udarze mózgu | | | | | | | | | |
| kohorta - region: Europa | | | | | | | | | |

* Cena zbytu netto za opakowanie Jardiance®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (130 002 zł/QALY)

Wykres 11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS.



Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność przyjętych założeń – w każdym z rozważanych wariantów z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywy wspólnej (PPP+P), strategia polegająca na dodaniu empagliflozyny do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego pozostawała kosztowo-efektywna przy ustalonym progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

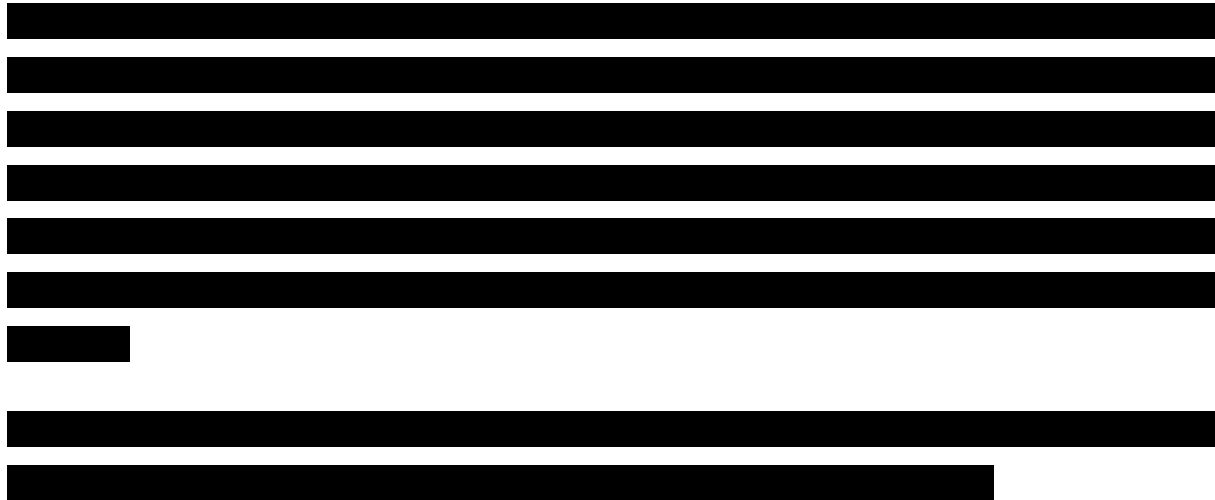
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



1.6.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych terapii z udziałem empagliflozyny,
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego terapii z udziałem empagliflozyny,
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii z udziałem empagliflozyny,
- ceny efektywnej netto produktu Jardiance®, przy której koszt zyskania 1 QALY osiąga wartość progową (130 002 zł).

Wyniki zobrazowano graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.

Tabela 49. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.

| Wariant analizy wrażliwości | Koszty – EMPA+STD [zł] | Koszty – STD [zł] | Różnica kosztów [zł] | Efekty – EMPA+STD [QALY] | Efekty – STD [QALY] | Różnica efektów [QALY] | ICUR [zł/QALY] | Zmiana ICUR [%] | Cena progowa Jardiance [zł] * |
|--|------------------------|-------------------|----------------------|--------------------------|---------------------|------------------------|----------------|-----------------|-------------------------------|
| wariant podstawowy | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 21 198 | - | ████ |
| brak dyskontowania | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 19 226 | -9,3% | ████ |
| horyzont czasowy: 10 lat | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 50 968 | 140,4% | ████ |
| minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 53 015 | 150,1% | ████ |
| maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 13 955 | -34,2% | ████ |
| minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 36 602 | 72,7% | ████ |
| maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 14 040 | -33,8% | ████ |
| skuteczność EMPA z uwzględnieniem punktów istotnych statystycznie | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 28 562 | 34,7% | ████ |
| minimalna utrata użyteczności dla powikłań | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 20 833 | -1,7% | ████ |
| maksymalna utrata użyteczności dla powikłań | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 21 570 | 1,8% | ████ |
| alternatywny zestaw użyteczności (<i>Beaudet 2014</i>) | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 22 316 | 5,3% | ████ |
| użyteczność bazowa z populacji polskiej (<i>Golicki 2015</i>) | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 20 996 | -1,0% | ████ |
| minimalne koszty powikłań | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 21 828 | 3,0% | ████ |
| maksymalne koszty powikłań | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 20 691 | -2,4% | ████ |
| uwzględnienie kosztów powikłań w kolejnych latach | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 25 748 | 21,5% | ████ |
| uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (wszystkie) | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 19 822 | -6,5% | ████ |
| uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (refundowane) | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 20 370 | -3,9% | ████ |
| dawka EMPA zgodna z DDD | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 40 597 | 91,5% | ████ |
| kohorta - chorzy po zawale serca | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 21 771 | 2,7% | ████ |
| kohorta - chorzy po udarze mózgu | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 21 877 | 3,2% | ████ |
| kohorta - region: Europa | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 22 204 | 4,7% | ████ |

* Cena zbytu netto za opakowanie Jardiance®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (130 002 zł/QALY)

Wykres 12. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.

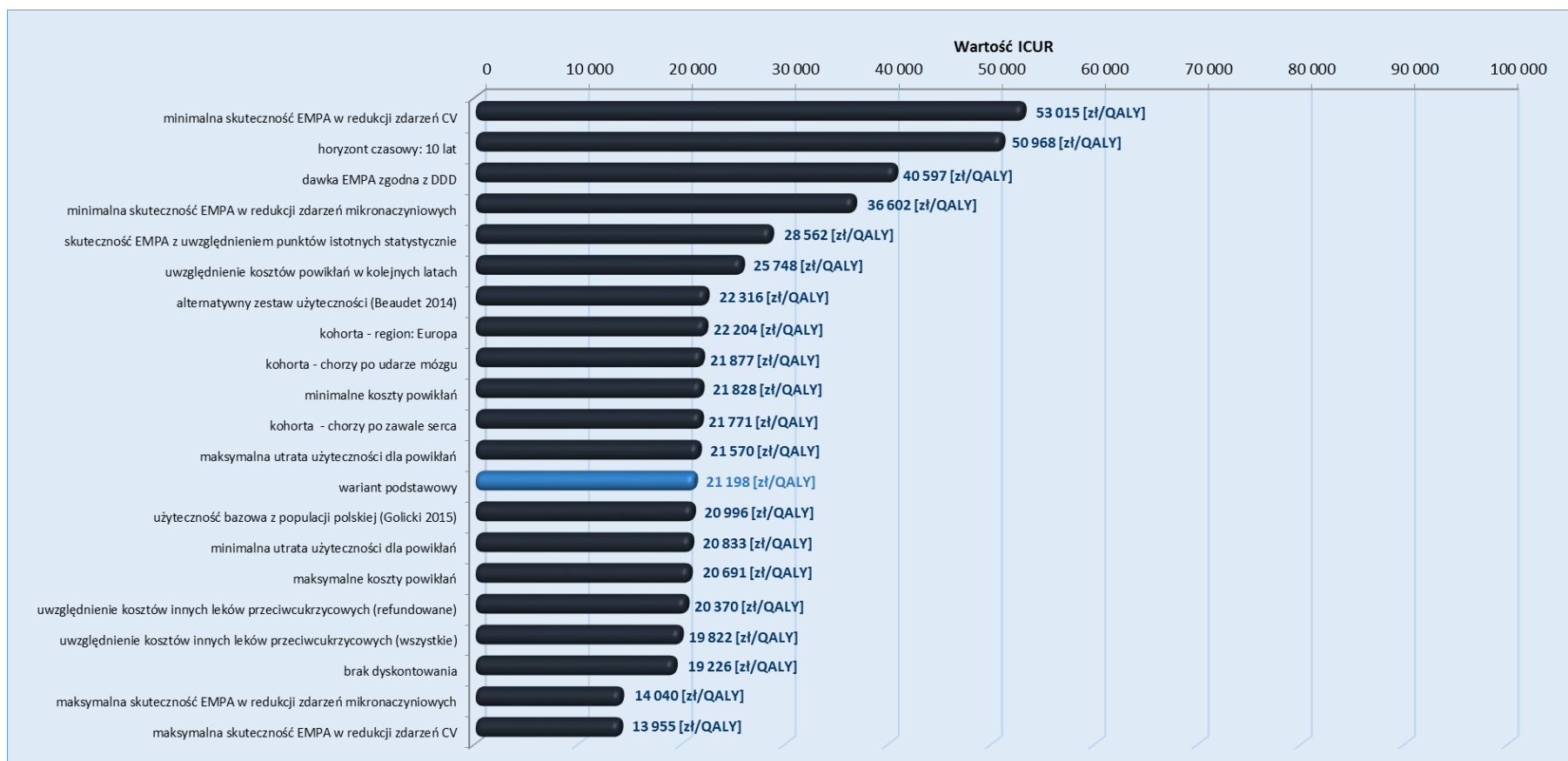
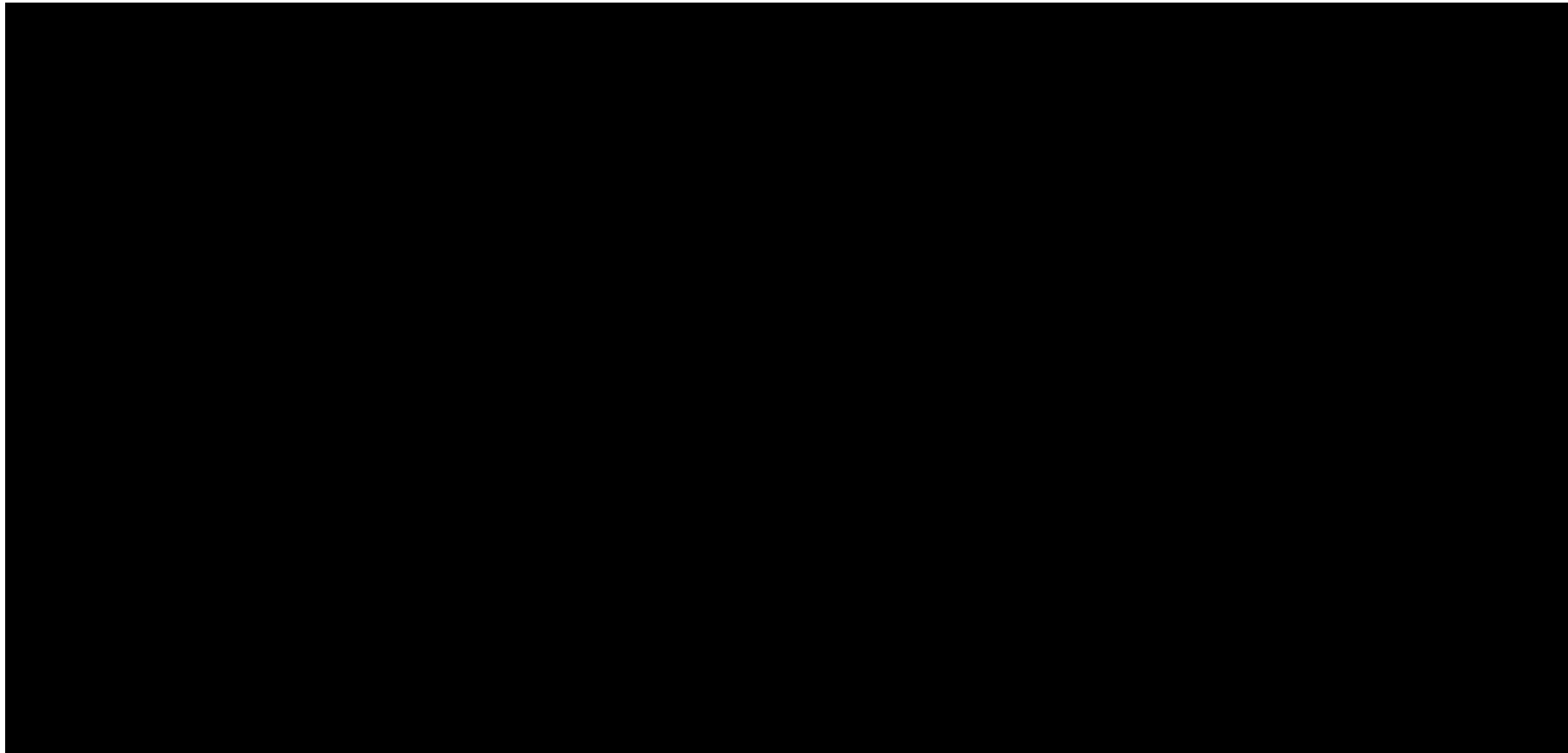


Tabela 50. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-żyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS.

| Wariant analizy wrażliwości | Koszty – EMPA+STD [zł] | Koszty – STD [zł] | Różnica kosztów [zł] | Efekty – EMPA+STD [QALY] | Efekty – STD [QALY] | Różnica efektów [QALY] | ICUR [zł/QALY] | Zmiana ICUR [%] | Cena progowa Jardiance [zł] * |
|--|------------------------|-------------------|----------------------|--------------------------|---------------------|------------------------|----------------|-----------------|-------------------------------|
| wariant podstawowy | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 13 440 | - | ████ |
| brak dyskontowania | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 12 388 | -7,8% | ████ |
| horyzont czasowy: 10 lat | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 32 541 | 142,1% | ████ |
| minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 34 177 | 154,3% | ████ |
| maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 8 652 | -35,6% | ████ |
| minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 27 943 | 107,9% | ████ |
| maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 6 924 | -48,5% | ████ |
| skuteczność EMPA z uwzględnieniem punktów istotnych statystycznie | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 20 620 | 53,4% | ████ |
| minimalna utrata użyteczności dla powikłań | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 13 208 | -1,7% | ████ |
| maksymalna utrata użyteczności dla powikłań | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 13 675 | 1,8% | ████ |
| alternatywny zestaw użyteczności (<i>Beaudet 2014</i>) | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 14 149 | 5,3% | ████ |
| użyteczność bazowa z populacji polskiej (<i>Golicki 2015</i>) | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 13 312 | -1,0% | ████ |
| minimalne koszty powikłań | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 14 069 | 4,7% | ████ |
| maksymalne koszty powikłań | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 12 932 | -3,8% | ████ |
| uwzględnienie kosztów powikłań w kolejnych latach | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 17 962 | 33,6% | ████ |
| uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (wszystkie) | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 12 683 | -5,6% | ████ |
| uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (refundowane) | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 12 683 | -5,6% | ████ |
| dawka EMPA zgodna z DDD | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 27 019 | 101,0% | ████ |
| kohorta - chorzy po zawale serca | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 13 962 | 3,9% | ████ |
| kohorta - chorzy po udarze mózgu | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 14 067 | 4,7% | ████ |
| kohorta - region: Europa | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | 14 384 | 7,0% | ████ |

* Cena zbytu netto za opakowanie Jardiance®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (130 002 zł/QALY)

Wykres 13. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS.



Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność przyjętych założeń – w każdym z rozważanych wariantów z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz perspektywy wspólnej (PPP+P), strategia polegająca na dodaniu empagliflozyny do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego pozostawała kosztowo-efektywna przy ustalonym progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Wpływ modyfikacji poszczególnych parametrów modelu na wyniki jest analogiczny jak w analizie z uwzględnieniem RSS (zob. Rozdział 1.6.3.1). Podobnie, największa niepewność wyników związana jest z oszacowaniem skuteczności empagliflozyny w zakresie redukcji powikłań makro- i mikronaczyniowych. W najbardziej pesymistycznych scenariuszach ICUR wzrastał przeszło dwukrotnie w stosunku do wartości z analizy podstawowej, jednak w żadnym przypadku nie przekraczał 35 tys. zł/QALY (PPP) i 55 tys. zł/QALY (PPP+P). Założenie maksymalnej skuteczności empagliflozyny prowadziło do zmniejszenia kosztu uzyskania QALY do poziomu odpowiednio 7-9 tys. zł/QALY (PPP) i 14 tys. zł/QALY (PPP+P).

1.6.4 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

W ramach analizy probabilistycznej przedstawiono kolejno:

- Statystyki liczbowe (wartości średnie inkrementalnych kosztów i wyników zdrowotnych wraz z 95% przedziałami ufności, zdefiniowanymi jako przedział między 2,5% i 97,5% percentylem wyników PSA);
- Wykres rozrzutu (*scatterplot*) wyników symulacji Monte Carlo na płaszczyźnie kosztów-użyteczności;
- Krzywą akceptowalności strategii z zastosowaniem empagliflozyny względem komparatora.

Wyniki PSA przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz perspektywy wyłącznie płatnika publicznego.

1.6.4.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta.

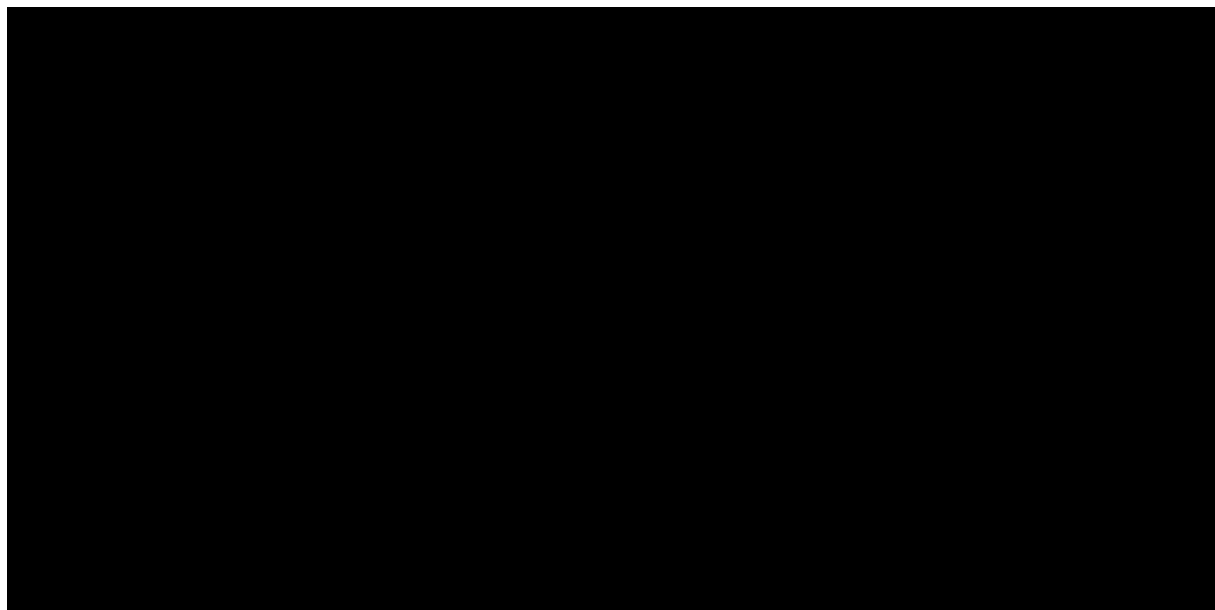
Tabela 51. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.

| Wyniki (EMPA+STD vs STD) | Średnia | 95% LCL | 95% UCL |
|--|---------|---------|---------|
| Koszt inkrementalny [zł] | | | |
| Efekt inkrementalny [QALY] | | | |
| ICUR [zł/QALY] | | | |
| Progowa cena zbytu netto Jardiance® [zł] | | | |

Średni koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi

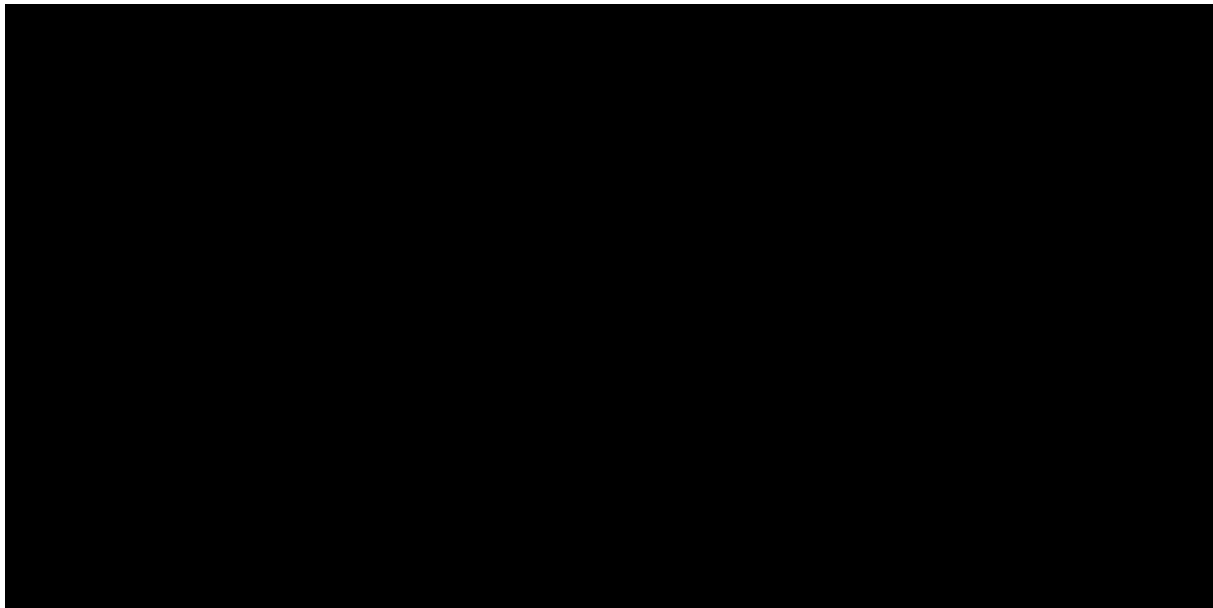
Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między strategiami z zastosowaniem i bez zastosowania empagliflozyny, uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatnie wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem Jardiance®.

Wykres 14. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.



Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono na poniższym wykresie w postaci krzywej akceptowalności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności strategii z zastosowaniem empagliflozyny, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY). Prawdopodobieństwo w danym punkcie krzywej obliczono jako odsetek prób symulacji PSA, dla których obliczony ICUR nie przekraczał zadanej wartości gotowości do płacenia (WTP).

Wykres 15. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+STD; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.



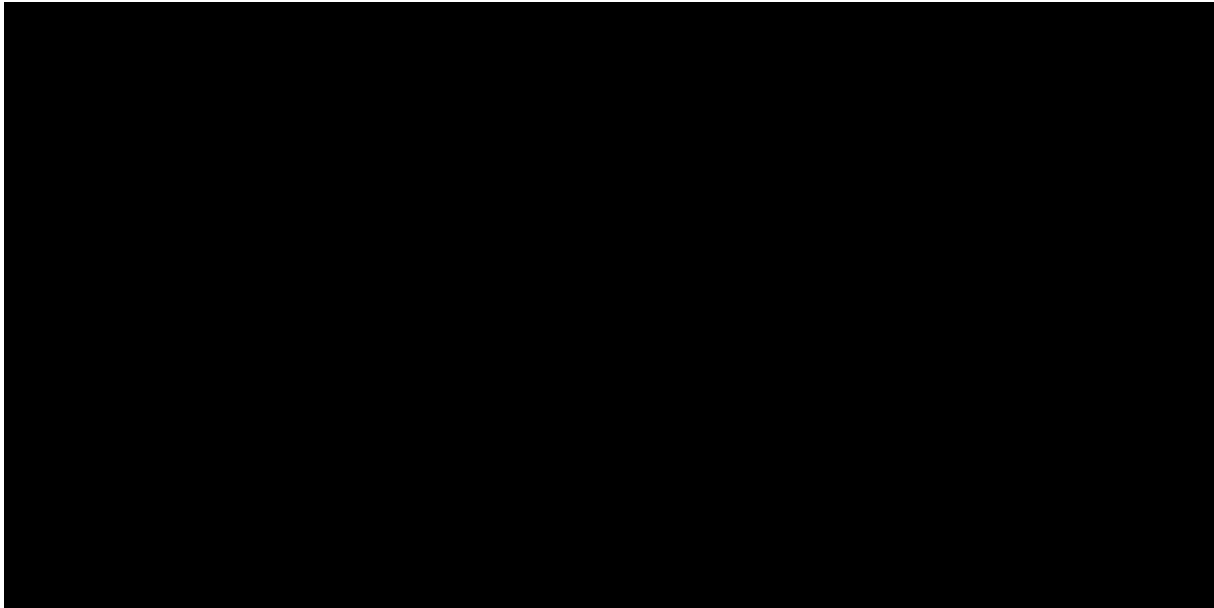
Prawdopodobieństwo, że dodanie produktu Jardiance® do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (130 002 zł/QALY), wynosi [czarna klatka] z perspektywy wspólnej, pod warunkiem realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki PSA z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przedstawia Tabela 52 oraz Wykres 16 i Wykres 17.

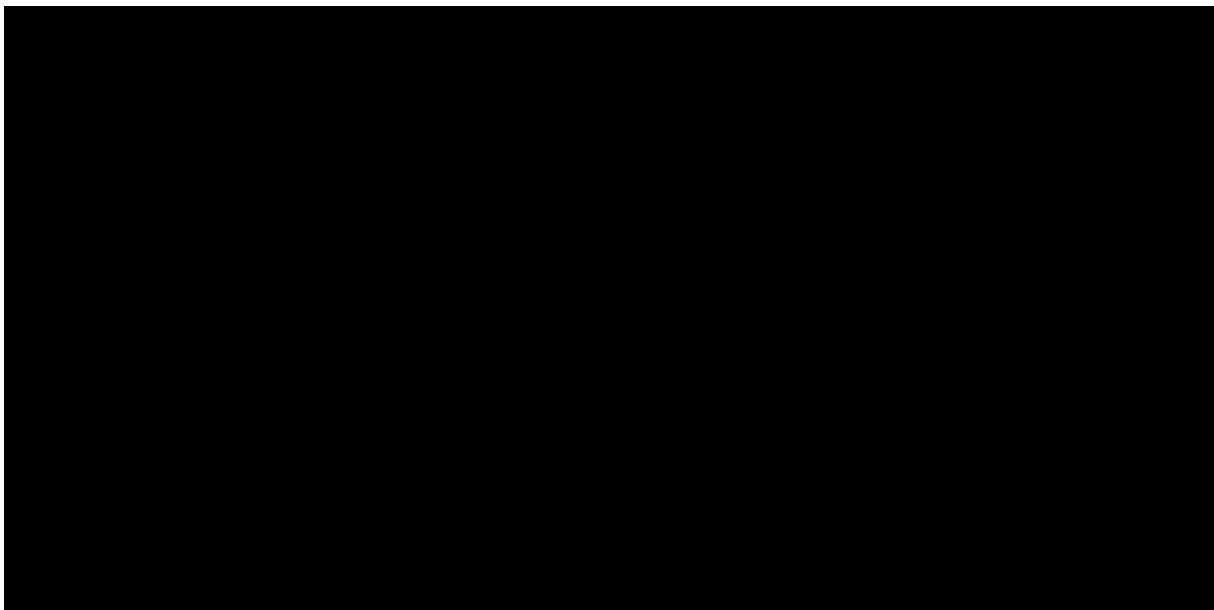
Tabela 52. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS.

| Wyniki (EMPA+STD vs STD) | Średnia | 95% LCL | 95% UCL |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| Koszt inkrementalny [zł] | [czarna klatka] | [czarna klatka] | [czarna klatka] |
| Efekt inkrementalny [QALY] | [czarna klatka] | [czarna klatka] | [czarna klatka] |
| ICUR [zł/QALY] | [czarna klatka] | [czarna klatka] | [czarna klatka] |
| Progowa cena zbytu netto Jardiance® [zł] | [czarna klatka] | [czarna klatka] | [czarna klatka] |

Wykres 16. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP, z uwzględnieniem RSS.



Wykres 17. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+STD; PPP, z uwzględnieniem RSS.



Średni koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi [REDACTED]

Prawdopodobieństwo, że dodanie produktu Jardiance® do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (130 002 zł/QALY), wynosi [REDACTED] z per-

spektywy płatnika publicznego, pod warunkiem realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

1.6.4.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta.

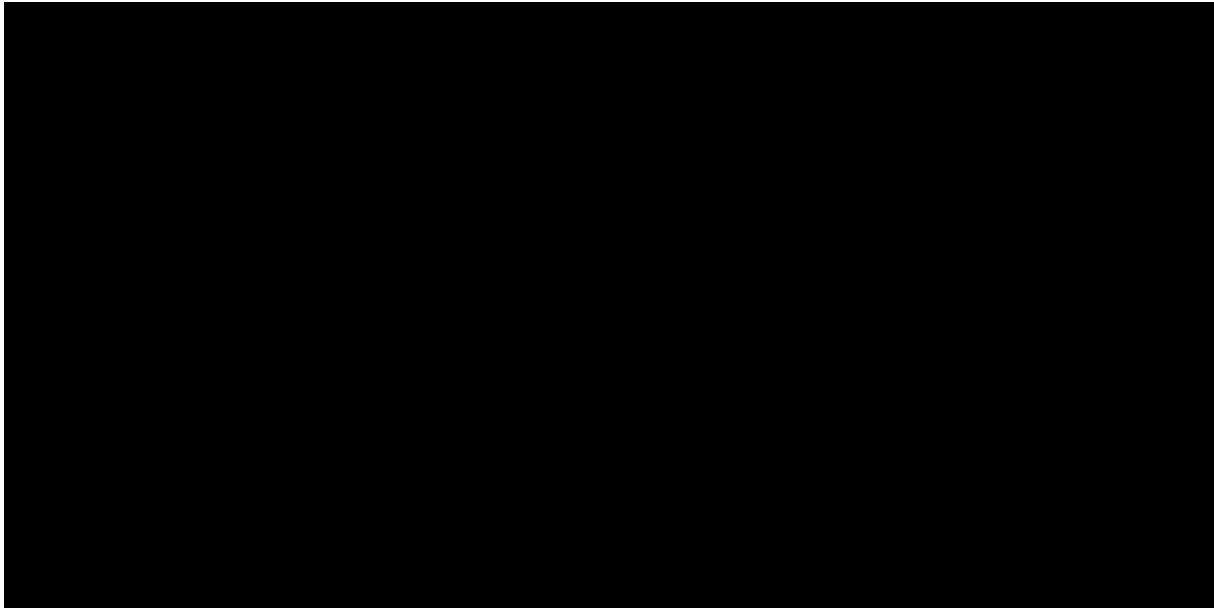
Tabela 53. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.

| Wyniki (EMPA+STD vs STD) | Średnia | 95% LCL | 95% UCL |
|--|---------|---------|---------|
| Koszt inkrementalny [zł] | ■ | ■ | ■ |
| Efekt inkrementalny [QALY] | ■ | ■ | ■ |
| ICUR [zł/QALY] | 21 225 | 9 173 | 35 500 |
| Progowa cena zbytu netto Jardiance® [zł] | ■ | ■ | ■ |

Średni koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi 21 225 zł i jest zbliżony do wartości ICUR w analizie podstawowej (21 198 zł; por. Rozdział 1.4.2.2).

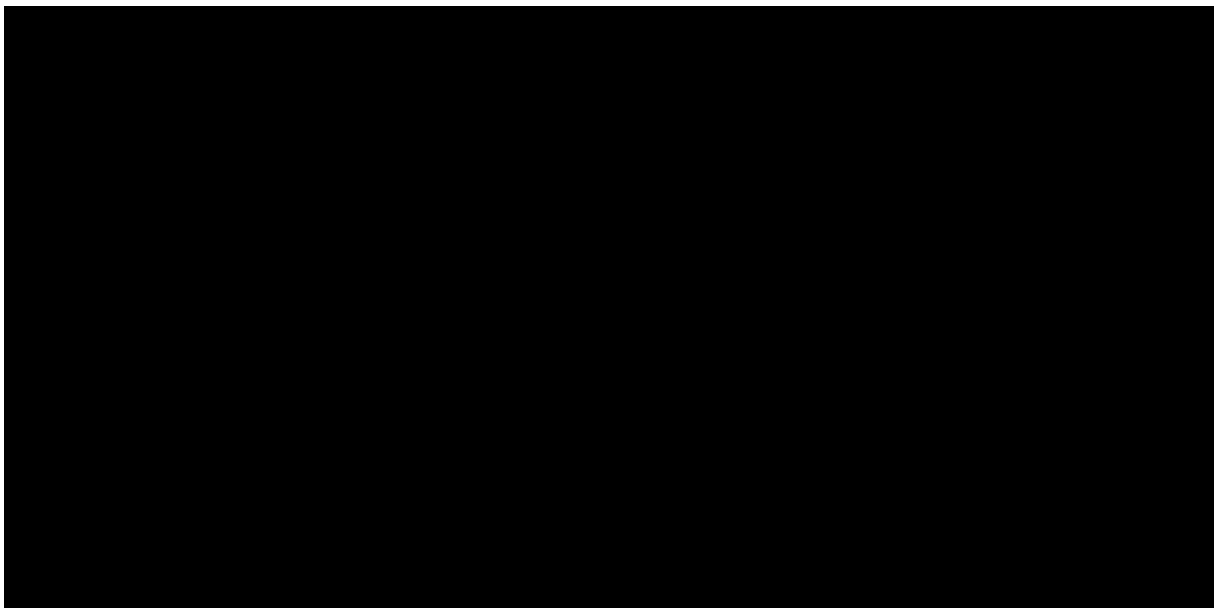
Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między strategiami z zastosowaniem i bez zastosowania empagliflozyny, uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem Jardiance®.

Wykres 18. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.



Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono na poniższym wykresie w postaci krzywej akceptowalności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności strategii z zastosowaniem empagliflozyny, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY). Prawdopodobieństwo w danym punkcie krzywej obliczono jako odsetek prób symulacji PSA, dla których obliczony ICUR nie przekraczał zadanej wartości gotowości do płacenia (WTP).

Wykres 19. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+STD; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.



Prawdopodobieństwo, że dodanie produktu Jardiance® do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności

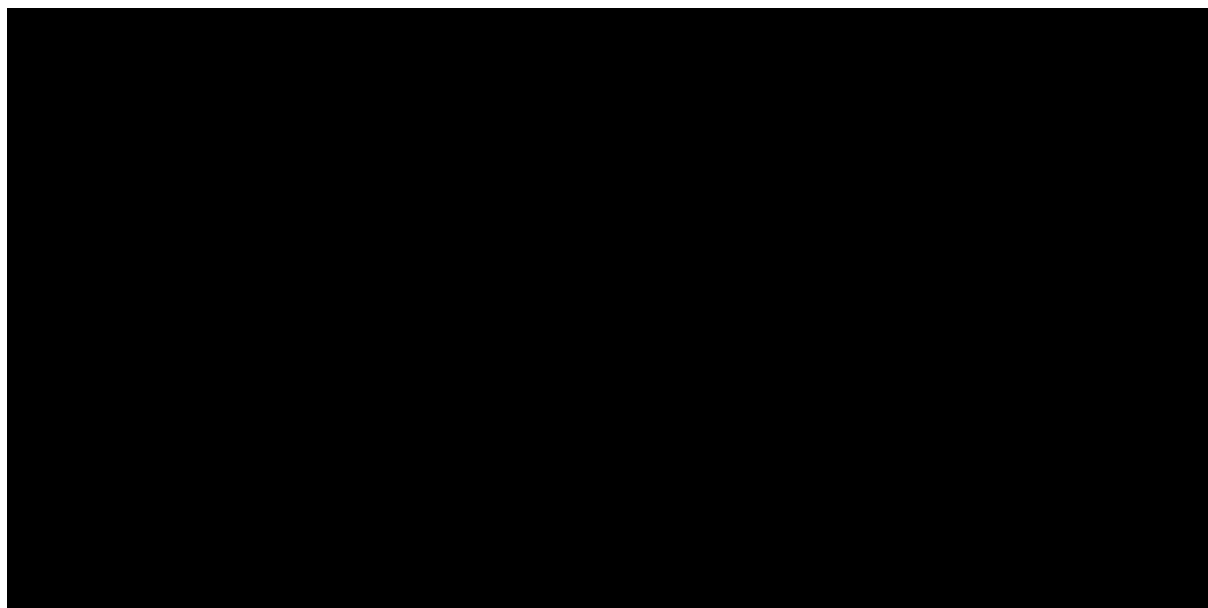
Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (130 002 zł/QALY), wynosi [redacted] z perspektywy wspólnej, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki PSA z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przedstawia Tabela 54 oraz Wykres 20 i Wykres 21.

Tabela 54. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS.

| Wyniki (EMPA+STD vs STD) | Średnia | 95% LCL | 95% UCL |
|--|------------|------------|------------|
| Koszt inkrementalny [zł] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Efekt inkrementalny [QALY] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| ICUR [zł/QALY] | 13 433 | 2 514 | 25 606 |
| Progowa cena zbytu netto Jardiance® [zł] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Wykres 20. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP, bez uwzględnienia RSS.



Wykres 21. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+STD; PPP, bez uwzględnienia RSS.



Średni koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi 13 433 zł i jest zbliżony do wartości ICUR w analizie podstawowej (13 440 zł; por. Rozdział 1.4.2.2).

Prawdopodobieństwo, że dodanie produktu Jardiance® do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (130 002 zł/QALY), wynosi [czarna kropka] z perspektywy płatnika publicznego, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

1.7 Analiza ekonomiczna – podsumowanie wyników

Z uwagi na znaczną liczbę rozważanych scenariuszy i wariantów analizy, najważniejsze wyniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności zestawiono w formie tabelarycznej z wyszczególnieniem inkrementalnych kosztów i efektów, wartości współczynników ICUR i ICER, progowej ceny zbytu netto leku Jardiance® oraz oszacowanego w ramach PSA prawdopodobieństwa efektywności kosztów strategii z zastosowaniem empagliflozyny przy gotowości do zapłaty za rok życia skorygowany o jakość na poziomie aktualnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (130 002 zł/QALY).

Zestawienie głównych wyników analizy opłacalności leku Jardiance® w porównaniu ze standardowym leczeniem przeciwcukrzycowym zamieszczono poniżej.

Tabela 55. Zestawienie głównych wyników analizy ekonomicznej leku Jardiance® - CUA.

| Wariant analizy | RSS | Perspektywa kosztów | Koszt inkrementalny EMPA [zł] | Efekt inkrementalny EMPA [QALY] | ICUR [zł/QALY] | Cena progowa Jardiance [zł] | Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności EMPA |
|---|---------|---------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------|-----------------------------|--|
| Analiza podstawowa (skuteczność w populacji ITT) | z RSS | PPP+P | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| | | PPP | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| | bez RSS | PPP+P | ████ | ████ | 21 198 | ████ | ████ |
| | | PPP | ████ | ████ | 13 440 | ████ | ████ |
| Analiza dodatkowa (skuteczność w populacji nieleczonej insuliną; Wariant 1) | z RSS | PPP+P | ████ | ████ | ████ | ████ | ██ |
| | | PPP | ████ | ████ | ████ | ████ | ██ |
| | bez RSS | PPP+P | ████ | ████ | 20 761 | ████ | ██ |
| | | PPP | ████ | ████ | 13 655 | ████ | ██ |
| Analiza dodatkowa (skuteczność w populacji nieleczonej insuliną; Wariant 2) | z RSS | PPP+P | ████ | ████ | ████ | ████ | ██ |
| | | PPP | ████ | ████ | ████ | ████ | ██ |
| | bez RSS | PPP+P | ████ | ████ | 19 484 | ████ | ██ |
| | | PPP | ████ | ████ | 12 208 | ████ | ██ |

Tabela 56. Zestawienie głównych wyników analizy ekonomicznej leku Jardiance® - CEA.

| Wariant analizy | RSS | Perspektywa kosztów | Koszt inkrementalny EMPA [zł] | Efekt inkrementalny EMPA [LYG] | ICER [zł/LYG] | Cena progowa Jardiance [zł] |
|---|---------|---------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------|-----------------------------|
| Analiza podstawowa (skuteczność w populacji ITT) | z RSS | PPP+P | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | | PPP | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | bez RSS | PPP+P | ■ | ■ | 16 023 | ■ |
| | | PPP | ■ | ■ | 10 159 | ■ |
| Analiza dodatkowa (skuteczność w populacji nieleczzonej insuliną; Wariant 1) | z RSS | PPP+P | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | | PPP | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | bez RSS | PPP+P | ■ | ■ | 15 555 | ■ |
| | | PPP | ■ | ■ | 10 231 | ■ |
| Analiza dodatkowa (skuteczność w populacji nieleczzonej insuliną; Wariant 2) | z RSS | PPP+P | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | | PPP | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | bez RSS | PPP+P | ■ | ■ | 14 832 | ■ |
| | | PPP | ■ | ■ | 9 294 | ■ |

W każdym wariantcie analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności, strategia polegająca na dodaniu empagliflozyny do standardu leczenia u chorych na cukrzycę typu 2 z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych jest kosztowo-efektywna przy progu opłacalności ustalonym na poziomie trzykrotności PKB *per capita*, niezależnie od przyjętej perspektywy kosztów i uwzględnienia RSS.

1.8 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

1.8.1 Metodyka

1.8.1.1 Cel

Przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównania wyników analizy własnej z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

1.8.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało systematyczne wyszukiwanie i selekcja prac na podstawie streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

1.8.1.3 Źródła danych

Wyszukiwanie analiz ekonomicznych, z uwzględnieniem publikacji pełnotekstowych, analiz zawartych w raportach HTA i rekomendacjach refundacyjnych oraz prac zaprezentowanych w postaci doniesień konferencyjnych, przeprowadzono 12 stycznia 2017 roku zgodnie z wytycznymi AOTMiT w bazach bibliograficznych Embase i Pubmed oraz 2 bazach w ramach *Cochrane Library: NHS Economic Evaluation Database* (NHS EED) i *Health Technology Assessment (HTA) Database*. Uzupełniająco wykonano również szybki przegląd zasobów internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA.

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości, przedstawioną w tabelach poniżej. W kwerendach nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe ani dotyczące języka publikacji.

Tabela 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla empagliflozyny (Jardiance®) – Pubmed.

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Wynik |
|--|--|---------|
| #1 | empagliflozin [Supplementary Concept] OR empagliflozin[all] OR Jardiance*[all] OR SGLT-2[all] OR SGLT2[all] | 1 394 |
| #2 | "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Models, Economic"[Mesh] OR "economic"[all] OR "pharmacoeconomic"[all] OR "decision model"[all] OR "cost analysis"[all] OR "cost effectiveness"[all] OR "cost utility"[all] OR "cost benefit" [all] OR "cost-minimization"[all] OR "cost-minimisation"[all] OR cost*[all] OR "HTA report"[all] OR simulation[all] OR microsimulation[all] | 933 815 |
| #3 | #1 AND #2 | 50 |
| Data przeszukania: 12 styczeń 2017 rok | | |

Tabela 58. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla empagliflozyny (Jardiance®) – Embase.

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Wynik |
|--|---|-----------|
| #1 | 'empagliflozin'/exp OR empagliflozin:de,ab,ti OR jardiance*:de,tn,ab,ti OR 'sglt 2':de,ab,ti OR 'sglt2':de,ab,ti | 2 668 |
| #2 | 'economic evaluation'/exp OR 'economic':de,ab,ti OR 'pharmacoeconomic':de,ab,ti OR 'decision model':de,ab,ti OR 'cost analysis':de,ab,ti OR 'cost effectiveness':de,ab,ti OR 'cost utility':de,ab,ti OR 'cost benefit':de,ab,ti OR 'cost-minimization':de,ab,ti OR 'cost-minimisation':de,ab,ti OR cost*:de,ab,ti OR 'hta report':de,ab,ti OR simulation:de,ab,ti OR microsimulation:de,ab,ti | 1 294 171 |
| #3 | #1 AND #2 AND [embase]/lim | 159 |
| Data przeszukania: 12 styczeń 2017 rok | | |

Tabela 59. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla empagliflozyny (Jardiance®) – Cochrane Library.

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Wynik |
|--|---|-------|
| #1 | empagliflozin or Jardiance* | 163 |
| #2 | #1 in Technology Assessments and Economic Evaluations | 8 |
| Data przeszukania: 12 styczeń 2017 rok | | |

W wyniku wyszukiwania w bazach bibliograficznych uzyskano listę 217 rekordów, które zostały podane selekcji.

1.8.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

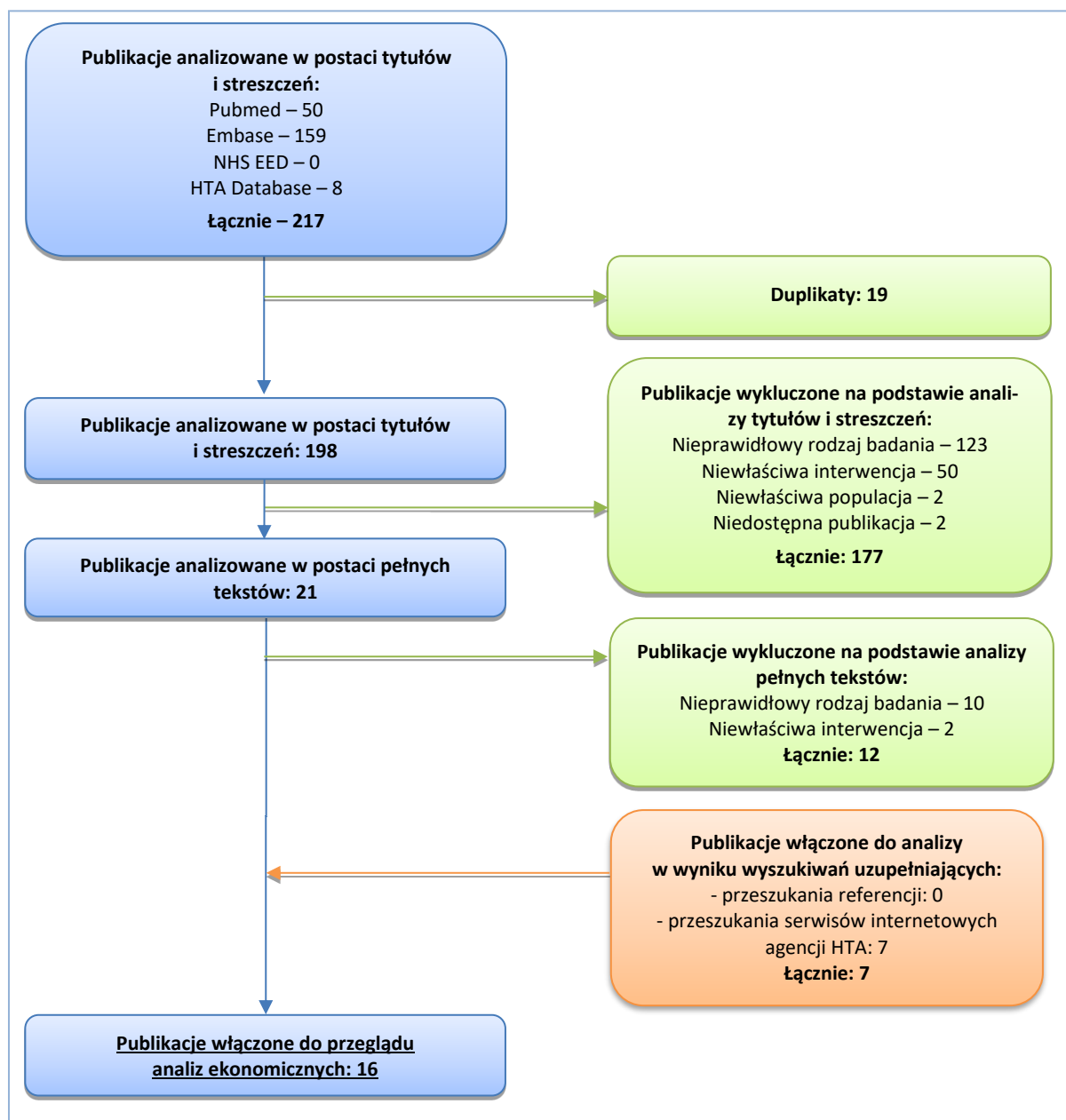
Do przeglądu włączano opracowania pełnotekstowe oraz w postaci abstraktów konferencyjnych zawierające wyniki analiz ekonomicznych, rozumianych jako analizy stosunku kosztów do uzyskiwanych wyników zdrowotnych (z uwzględnieniem analiz minimalizacji kosztów), w których empagliflozyna stanowiła ocenianą interwencję lub komparator. Wstępnie do przeglądu włączano wszystkie analizy, w których populację stanowili pacjenci z cukrzycą typu 2, bez względu na obecność innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, z intencją odrębnej prezentacji wyników analiz odnoszących się bezpośrednio do populacji wnioskowanej (tj. pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych – zgodnie z wnioskowanym wskazaniem).

1.8.2 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

W wyniku przeszukania baz bibliograficznych odnaleziono łącznie 217 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie selekcjonowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Uzupełniające wyszukiwania w serwisach internetowych agencji HTA pozwoliły na identyfikację 6 dodatkowych źródeł spełniających kryteria włączenia.

Na zamieszczonym poniżej diagramie zilustrowano kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, z uwzględnieniem liczb oraz powodów wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 22. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono 16 opracowań: *AWMSG 2015* (dokumentacja walijskiej agencji HTA - *All Wales Medicines Strategy Group*), *CADTH 2015*, *CADTH 2016* (dokumenty kanadyjskiej agencji HTA - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), *Hui-cochea-Bartelt 2015*, *Lopez 2015*, *NICE 2015* (dokumentacja brytyjskiej agencji HTA - *National Institute for Health and Care Excellence*).

te for Health and Care Excellence), Schroeder 2015, Schroeder 2016, Aguiar-Ibáñez 2014a, Aguiar-Ibáñez 2014b, PBAC 2014, PBAC 2015 (rekommendacja australijskiej agencji HTA - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), SMC 2014 (rekommendacja szkockiej agencji HTA - *Scottish Medicines Consortium*). Osiem z odnalezionych źródeł (*Huicochea-Bartelt 2015, Schroeder 2015, Schroeder 2016, Aguiar-Ibáñez 2014a, Aguiar-Ibáñez 2014b, Daacke 2016, Evans 2016, Mettam 2016*) ze względu na postać (abstrakty konferencyjne) zawierają bardzo ograniczone dane dotyczące metodyki przeprowadzonej analizy.

Poniżej zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność empagliflozyny (*Tabela 60*). W tabeli pominięto porównania, w których nie uwzględniono tego leku.

Tabela 60. Przegląd analiz ekonomicznych dla empagliflozyny (Jardiance®).

| Kraj | Porównania* | Typ analizy | Horyzont; typ modelu | Perspektywa; dyskontowanie | Źródła danych klinicznych | Wyniki |
|--|--|-------------------------|--|--|--|--|
| <i>Populacja: T2DM + nieodpowiednia kontrola glikemii + wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych</i> | | | | | | |
| <i>Daacke 2016</i> | | | | | | |
| Wielka Brytania | EMPA + SoC vs PBO + SoC | CEA | Dożywotni; Symulacja indywidualna | Bd.; 3,5% - wyniki zdrowotne i koszty | Badanie <i>EMPA REG OUTCOMES</i> | Inkrementalna QALY: 0,9 Inkrementalny koszt [£]: 3 971 ICER [£/QALY]: 4 365 |
| <i>Mettam 2016</i> | | | | | | |
| Kanada | EMPA + SoC vs PBO + SoC | CEA | Dożywotni; Symulacja indywidualna | Płatnika; 5% - wyniki zdrowotne i koszty | Badanie <i>EMPA REG OUTCOMES</i> | QALY: 7,19 vs 6,44 Inkrementalny koszt [\$]: 4 447 ICUR [\$\$/QALY]: 5 977 |
| <i>CADTH 2016</i> | | | | | | |
| Kanada | [SoC+] EMPA vs PBO | CEA | Dożywotni (40 lat); Bd. | Płatnika; Bd. | Badanie <i>EMPA REG OUTCOMES</i> | Inkrementalny QALY: 0,74 Inkrementalny koszt [C\$]: 4 447 ICUR [C\$/QALY]: 5 977 |
| <i>Populacja: T2DM + nieodpowiednia kontrola glikemii</i> | | | | | | |
| <i>AWMSG 2015</i> | | | | | | |
| Wielka Brytania (Walia) | <u>Na podstawie 52-tyg. wyników klinicznych:</u> EMPA25 vs PIO45 EMPA10 vs PIO45 EMPA25 vs SITA100 EMPA10 vs SITA100 EMPA25 vs SU | CUA, CMA+ (analizy MAH) | 40 lat; krótkotermini nowe drzewo decyzyjne + długoterminowa symulacja | Płatnik publiczny; 3,5% - wyniki zdrowotne i koszty powikłań | Badania RCT: 1245.20, 1275.1; kontynuacja RCT: 1245.31 i porównania pośrednie. Długoterminowa ekstrapolacja: | W publikacji nie podano wartości QALY i ICUR (tajemnica przedsiębiorstwa). <u>CUA, na podstawie 52-tyg. wyników klinicznych:</u> EMPA10 i EMPA25 |

| Kraj | Porównania* | Typ analizy | Horyzont; typ modelu | Perspektywa; dyskontowanie | Źródła danych klinicznych | Wyniki |
|-------------------------------|--|--|----------------------|----------------------------|--|---|
| | EMPA10 vs SU EMPA10 vs EMPA25 <u>Na podstawie 24-tyg. wyników klinicznych:</u> EMPA25 vs CANA100 EMPA10 vs CANA100 EMPA25 vs CANA300 EMPA10 vs CANA300 EMPA25 vs DAPA5 EMPA10 vs DAPA5 EMPA25 vs DAPA10 EMPA10 vs DAPA10 EMPA10 vs EMPA25 | | w modelu UKPDS OM1** | | model UKPDS OM1** | są kosztowo-efektywne przy WTP=20 tys. £/QALY w porównaniu z PIO45 i SU EMPA10 i EMPA25 dominują nad SITA100 <u>CUA, na podstawie 24-tyg. wyników klinicznych:</u> EMPA10 i EMPA25 dominują nad DAPA5 i DAPA10 EMPA10 i EMPA25 są zdominowane przez CANA100 <u>CMA:</u> EMPA prawdopodobnie kosztowo-efektywna w porównaniu z DAPA5, DAPA10 i CANA100 EMPA prawdopodobnie tańsza niż CANA300 |
| <i>CADTH 2015</i> | | | | | | |
| Kanada | EMPA vs CANA vs SITA vs SAXA5 vs LINA vs ALOG vs PIO vs ACAR vs INS | CMA | Roczny; n/d | Płatnika; n/d | Metaanaliza sieciowa | Przedstawiono dzienne koszty terapii [CAD]: EMPA: 2,62 CANA: 2,62 SITA: 2,98 SAXA5: 2,88 LINA: 2,25- 2,55 ALOG: 2,10 EMPA jest droższa niż PIO, ACAR, INS |
| <i>Evans 2016</i> | | | | | | |
| Wielka Brytania | CANA(100 lub 300) vs EMPA(10 lub 25) vs DAPA(10) | Analiza kosztów i efektów (bez analizy inkrementalnej) | Bd.; sieć bayesowska | Bd.; Bd. | Metaanaliza | Średnia koszt na pacjenta w celu uzyskania HbA1c <7%: CANA100[£]: 880,79 DAPA10 [£]:951,34 EMPA10 [£]:1 034,07 Średni koszt na pacjenta: CANA300 [£]: 580,03 EMPA25 [£]: 849,41 |
| <i>Huicochea-Bartelt 2015</i> | | | | | | |
| Meksyk | [MET+] EMPA25 vs SITA 100 | CEA | 10 lat; DES | Płatnik publiczny; bd. | Metaanaliza sieciowa – uwzględniono skuteczność w redukcji stężenia HbA1c, SBP i masy ciała oraz | LY: 4,166 vs 4,157 LYG: 0,009 Koszt [MXN]: 175 842,69 vs 179 124,75 Różnica kosztów [MXN]: -3 282,06++ <u>Efektywność kosztów:</u> MET+EMPA25 dominuje |

| Kraj | Porównania* | Typ analizy | Horyzont; typ modelu | Perspektywa; dyskontowanie | Źródła danych klinicznych | Wyniki |
|----------------------------------|---|---|--|---|--|--|
| | | | | | bezpieczeństwo | nad MET+SITA100 |
| <i>Lopez 2015</i> | | | | | | |
| USA | CANA (100 lub 300) vs DAPA (5 lub 10) vs EMPA (10 lub 25) (jako monoterapie lub terapii dwu- lub trójlekowej) | Zestawie nie współczynników kosztu uzyskani a spadku HbA1c o 1%, z korektą efektu placebo | 26 tyg.; nie stosowano modelu decyzyjnego | Płatnik (uwzględniono ceny hurtowe leków); nie dyskontowano kosztów ani wyników zdrowotnych | Badania rejestracyjne (FDA) porównujące CANA, DAPA i EMPA z placebo; badania dla EMPA: EMPA-REG MONO, EMPA-REG MET, EMPA-REG METSU | Średni koszt leku przypadający na jednostkę (1%) redukcji HbA1c po korekcie efektu placebo, względem poziomu wyjściowego [USD] dla monoterapii/terapii 2-lekowej/3-lekowej: CANA100: 2286/3355/2930 CANA300: 1793/2702/2261 DAPA5: 4161/5201/- DAPA10: 2972/4161/3015 EMPA10: 2972/3467/3467 EMPA25: 2311/3467/3467 <u>Najniższy koszt uzyskania efektu: CANA300</u> |
| <i>NICE 2015††</i> | | | | | | |
| Wielka Brytania (Anglia i Walia) | <p><u>Terapie 2-lekowe [MET+]</u></p> <p>EMPA (10 lub 25) vs SITA100</p> <p>EMPA (10 lub 25) vs DAPA10</p> <p>EMPA (10 lub 25) vs CANA (100 lub 300)</p> <p><u>Terapie 3-lekowe [MET+SU+ / MET+TZD+]</u></p> <p>EMPA (10 lub 25) vs SITA100</p> <p>EMPA (10 lub 25) vs CANA (100 lub 300)</p> <p><u>Terapie dodane do insuliny [INS+]</u></p> <p>EMPA (10 lub 25) vs MET+SITA100</p> <p>EMPA (10 lub 25) vs MET+DAPA10</p> <p>EMPA (10 lub 25) vs MET+CANA(100 lub 300)</p> | CUA (analizy MAH) | Dożywotni; mikrosymulacja, oparta na modelu IMS CORE | Płatnik publiczny; 3,5% - wyniki zdrowotne i koszty | Metaanaliza sieciowa – uwzględniono wpływ interwencji na HbA1c, SBP i masę ciała | <p><u>Terapia 2-lekowa [MET+]</u></p> <p>EMPA25 dominuje nad DAPA10, CANA100, EMPA10, SITA100, CANA300</p> <p><u>Terapia 3-lekowa [MET+SU+]</u></p> <p>EMPA25 dominuje nad CANA100, SITA100</p> <p>EMPA25 vs EMPA10: ICER=£9571</p> <p>EMPA25 vs CANA300: ICER=£4933</p> <p><u>Terapia 3-lekowa [MET+TZD+]</u></p> <p>EMPA10 i EMPA 25 zdominowane przez SITA100</p> <p><u>Terapie dodane do insuliny [INS+]</u></p> <p>EMPA10 i EMPA 25 zdominowane przez CANA100</p> <p><u>Ogółem</u> wg NICE różnice w QALYs i kosztach pomiędzy EMPA a kluczowymi komparatorami były niewielkie</p> <p><u>Wniosek NICE:</u> wykazano efektywność kosztów EMPA: w terapii 2-lekowej z MET, 3-lekowej z MET+SU</p> |

| Kraj | Porównania* | Typ analizy | Horyzont; typ modelu | Perspektywa; dyskontowanie | Źródła danych klinicznych | Wyniki |
|----------------------------|---|--|--|----------------------------|---|---|
| <i>Schroeder 2015</i> | | | | | | |
| Wielka Brytania | CANA100 vs EMPA25 CANA300 vs EMPA25 | CUA | 40 lat; mikrosymulacja (ECHO-T2M#) | Płatnik publiczny; bd. | Metaanaliza sieciowa (pierwotnie opracowana na potrzeby NICE MTA) - uwzględniono skuteczność w redukcji stężenia HbA1c, BP i masy ciała oraz bezpieczeństwo | lub MET+TZD i jako terapii dodanej do INS <u>CANA100 vs EMPA25</u> QALYG: 0,015 Różnica kosztów: -3£ EMPA25 zdominowana <u>CANA300 vs EMPA25</u> QALYG: 0,056 Różnica kosztów: 761£ ICER: 13 491£ CANA300 kosztowo-efektywna |
| <i>Schroeder 2016</i> | | | | | | |
| Wielka Brytania | CANA (100 lub 300) vs DAPA (10) vs EMPA (10 lub 25) (jako terapie dwu (+ SU))- lub trójlewkowe (+ SU + MET) | Zestawienie współczynników kosztu uzyskania spadku HbA1c o 1%, z korektą efektu placebo lub wynikającą z przeprowadzonej NMA | 26 tyg.; nie stosowano modelu decyzyjnego | Płatnika | Etykiety poszczególnych produktów leczniczych oraz metaanaliza sieciowa (NMA) badań z randomizacją | Średni koszt leku przypadający na jednostkę (1%) redukcji HbA1c [£] dla terapii 2-lekowej/3-lekowej: CANA100: 317/ 384 CANA300: 238/ 309 DAPA10: 345/ 580 EMPA10: 366/ 417 EMPA25: 372/ 396 |
| <i>Aguiar-Ibáñez 2014a</i> | | | | | | |
| Wielka Brytania | [MET+] EMPA(10 lub 25) vs CANA (100 lub 300) EMPA(10 lub 25) vs DAPA10 | CUA | Dożywno; mikrosymulacja, oparta na badaniu UKPDS68 i modelu JADE | Płatnik publiczny; bd. | Metaanaliza sieciowa | <u>EMPA25 vs DAPA10</u> QALYG: 0,029 Różnica kosztów: 178£ <u>EMPA25 vs CANA100</u> QALYG: 0,019 Różnica kosztów: 86£ ICUR: 4 858£/QALYG <u>EMPA25 vs CANA300</u> CANA300 zdominowana <u>EMPA25 vs EMPA10</u> EMPA10 zdominowana <u>Ogółem:</u> EMPA25 najbardziej efektywna kosztowo, przy niewielkich różnicach w QALYS pomiędzy interwencjami |

| Kraj | Porównania* | Typ analizy | Horyzont; typ modelu | Perspektywa; dyskontowanie | Źródła danych klinicznych | Wyniki |
|----------------------------|---|------------------------------|---|----------------------------|---|---|
| <i>Aguiar-Ibáñez 2014b</i> | | | | | | |
| Wielka Brytania | [MET+SU+] EMPA(10 lub 25) vs CANA (100 lub 300) | CUA | Dożywotni; mikrosymulacja, oparta na badaniu UKPDS68 i modelu JADE | Płatnik publiczny; bd. | Metaanaliza sieciowa | [MET+SU+] <u>EMPA10 vs CANA100</u> QALY: 6,991 vs 6,98 Koszt[£]: 31 409 vs 31 217 ICUR[£/QALYG]: 17 445 <u>EMPA10 vs CANA300</u> QALY: 6,991 vs 6,976 Koszt[£]: 31 409 vs 32 087 CANA300 zdominowana <u>EMPA10 vs EMPA25</u> QALY: 6,991 vs 6,978 Koszt[£]: 31 409 vs 31 557 EMPA25 zdominowana Ogółem: MET+SU+EMPA10 najbardziej efektywna kosztowo, przy niewielkich różnicach w QALYs pomiędzy interwencjami |
| <i>PBAC 2014</i> | | | | | | |
| Australia | [MET+/SU+] EMPA vs DAPA EMPA vs CANA EMPA vs SITA | CMA (analizy MAH) | Roczny; n/d | Płatnik publiczny; n/d | Porównania pośrednie z DAPA i CANA; porównanie <i>head-to-head</i> z SITA | Wg PBAC przedstawione dane kliniczne były spójne z twierdzeniem, że EMPA jest nie mniej skuteczna niż DAPA i CANA i nie mniej bezpieczna niż DAPA <u>Koszt rocznej pacjento-terapii [AUD]:</u> EMPA: 1 173,84 CANA: 1 173,84 DAPA: 1 260,81 SITA: 770,02 |
| <i>PBAC 2015</i> | | | | | | |
| Australia | [MET+SU+] EMPA(10 lub 25) vs DAPA | CMA | Roczny; n/d | Płatnik publiczny; n/d | Porównania pośrednie z DAPA | <u>Koszt rocznej pacjento-terapii [AUD]:</u> EMPA: 742 DAPA: 750 |
| <i>SMC 2014</i> | | | | | | |
| Wielka Brytania (Szkocja) | <u>W terapii 2-lekowej:</u> [MET+/INS+] EMPA (10 lub 25) vs DAPA <u>W terapii 3-lekowej:</u> [MET+SU+/MET+TZD+] EMPA (10 lub 25) vs DPP-4i | CMA, CUA (analizy MAH) | bd.; symulacja oparta na równaniach regresji z badania UKPDS | Płatnik publiczny; bd. | 4 analizy sieciowe, w których oceniano skuteczność w redukcji HbA1c, SBP i masy ciała | <u>W terapii 2-lekowej</u> EMPA10 i EMPA25 neutralne kosztowo vs DAPA <u>W terapii 3-lekowej</u> [MET+SU+]EMPA10vsDPP-4i: QALYG:0,036 Różnica kosztów[£]: 29 ICUR[£/QALYG]: 806 |

| Kraj | Porównania* | Typ analizy | Horyzont; typ modelu | Perspektywa; dyskontowanie | Źródła danych klinicznych | Wyniki |
|------|-------------|-------------|----------------------|----------------------------|---------------------------|--|
| | | | | | | [MET+SU+]EMPA25vsDPP-4i: QALYG: 0,018 Różnica kosztów[£]: 150 ICUR[£/QALYG]: 8306 |
| | | | | | | [MET+TZD+]EMPA10vsDPP-4i: QALYG: 0,04 Różnica kosztów[£]: 516 ICUR[£/QALYG]: 12 798 |
| | | | | | | [MET+TZD+]EMPA125vsDPP-4i: QALYG: 0,031 Różnica kosztów[£]: 276 ICUR[£/QALYG]: 8947 |
| | | | | | | <u>Wniosek</u> : EMPA10 i EMPA25 w terapii 2- i 3-lekowej efektywne kosztowo |

* Liczba przy skrócie nazwy leku oznacza dawkę wyrażoną liczbą mg, skrót nazwy leku w nawiasie kwadratowym oznacza, że lek ten jest elementem terapii w obu porównywanych ramionach analizy (leczenie skojarzone)

** Opis modelu UKPDS OM1 jest dostępny w domenie publicznej, na stronach Uniwersytetu w Oxfordzie (<https://www.dtu.ox.ac.uk/outcomesmodel/>, <https://www.dtu.ox.ac.uk/outcomesmodel/UKPDSOutcomesManual.pdf>)

† Wariant dodatkowy, tylko w porównaniu do inhibitorów SGLT-2

†† Obliczono na podstawie danych dostępnych w publikacji

‡ Opis modelu ECHO-T2M został opublikowany (m.in. *Willis 2013*)

‡‡ Ze względu na poważne zarzuty ERG wobec modelu pierwotnie przedłożonego przez wnioskodawcę, w niniejszym przeglądzie uwzględniono wyłącznie wyniki resubmisji (w ramach której podmiot odpowiedzialny przedstawił nowy model ekonomiczny), opisane w rekomendacji NICE (NICE 2015)

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano trzy prace przeprowadzone w populacji zgodnej z wnioskową tj. w populacji chorych na cukrzycę typu 2, obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych: *Daacke 2016* oraz *Mettam 2016* oraz rekomendację kanadyjską *CADTH 2016*. Wyniki obydwu odnalezionych badań zostały zaprezentowane w postaci abstraktów konferencyjnych w czasie konferencji *ISPOR 19th Annual European Congress* w Wiedniu, która odbyła się w dniach od 29 października do 2 listopada 2016 roku. Wszystkie prace zostały oparte na wynikach pierwszego badania klinicznego dla wnioskowanej populacji tj. *EMPA-REG OUTCOME*. Celem zidentyfikowanych prac była ocena kosztowej efektywności terapii empagliflozyną w porównaniu z placebo (obydwie terapie stosowano w skojarzeniu z SoC) w populacji chorych na cukrzycę typu 2 z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zidentyfikowane badania były analizami kosztów-żyteczności, w których przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Badanie *Daacke 2016* zostało przeprowadzone dla Wielkiej Brytanii, natomiast badanie *Mettam 2016* zostało przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego w Kanadzie. W pracy *Daacke 2016* inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności wyniósł 4 365 £/QALY i był niższy od przyjętego w Wielkiej Brytanii progu opłacalności (20 000 £/QALY). Natomiast w pracy *Mettam 2016* w Kanadzie inkrementalny współczynnik kosztów efektywności wyniósł 5 977\$/QALY, co skutkowało kosztami netto na pacjenta równymi 32 753\$ przy przyjętym progu WTP w Kanadzie równym 50 000\$. Wyniki analizy *Mettam 2016* są

tożsame z wynikami pochodzącymi z kanadyjskiej rekomendacji *CADTH 2016*. Podsumowując w odnalezionych analizach ekonomicznych przeprowadzonych w populacji zgodnej z wnioskowaną dodanie empagliflozyny do standardowego leczenia cukrzycy jest strategią kosztowo-efektywną.

Pozostałe odnalezione prace dotyczyły szerszej populacji chorych z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, u których dotychczasowe postępowanie (sama dieta i ćwiczenia fizyczne w przypadku nietolerancji metforminy, bądź stosowanie innych leków hipoglikemizujących – odpowiednio dla monoterapii i leczenia skojarzonego) nie prowadziło do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. W abstraktach konferencyjnych nie podawano szczegółowych definicji populacji docelowej ale wskazywano, że stanowili ją pacjenci z rozpoznaniem cukrzycy typu 2; nie podawano ponadto dodatkowych cech populacji, które wskazywałyby na jej zawężenie względem wskazania rejestracyjnego. Brak analiz opublikowanych dla populacji wnioskowanej prawdopodobnie związany jest z nieodległą publikacją wyników badania *EMPA-REG OUTCOME* (17 września 2015 r.), w związku z czym żadna z opublikowanych analiz ekonomicznych nie uwzględniała wyników tego badania. Po dacie publikacji wyników próby *EMPA-REG OUTCOME* opublikowano jedynie raporty agencji *AWMSG 2015* (listopad 2015) *PBAC 2015* (listopad 2015) oraz abstrakt konferencyjny *Evans 2016*. Weryfikowane w nich analizy podmiotu odpowiedzialnego zostały sporządzone wcześniej, na podstawie uprzednio dostępnych badań, z których żadne nie było ukierunkowane na ocenę wyników leczenia chorych na cukrzycę z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. W raporcie *AWMSG 2015* przytoczono jedynie wyniki kliniczne badania *EMPA-REG OUTCOME*.

Dominującą techniką analityczną była ocena kosztów-użyteczności, ponadto w pięciu przypadkach (*AWMSG 2015*, *CADTH 2015*, *PBAC 2014*, *PBAC 2015*, *SMC 2014*) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów i w jednym – typową analizę efektywności kosztów (*Huicochea-Bartelt 2015* – koszt uzyskania LYG). Badania *Lopez 2015* oraz *Schroeder 2016* stanowiły niestandardową, uproszczoną analizę efektywności kosztów, w której szacowano koszt uzyskania spadku HbA1c o 1% przy pomocy analizowanych leków hipoglikemizujących względem placebo. Symulację kosztów i wyników leczenia najczęściej przeprowadzano w długim horyzoncie czasowym, określanym jako „dożywotni” lub 40-letni. Krótki horyzont czasowy przyjęto w pracach, w których nie stosowano modelu decyzyjnego (*Lopez 2015*, *Schroeder 2016* – horyzont badań klinicznych; *CADTH 2015*, *PBAC 2014*, *PBAC 2015* – prosta analiza minimalizacji kosztów), a horyzont pośredni (10 lat) - w jednej analizie kosztów-efektywności (*Huicochea-Bartelt 2015*). Długookresowego modelowania wyników zdrowotnych i kosztów dokonywano w zaawansowanych matematycznie modelach, bazujących na symulacji wyników uzyskiwanych w kohortach pacjentów w procesie wielokrotnego losowania profilu czynników rokowniczych na poziomie pojedynczego pacjenta – takich jak symulacje zdarzeń dyskretnych (DES,

ang. *discrete event simulation*) lub mikrosymulacja. Źródłem danych dotyczących zależności pomiędzy wynikiem surogatowym a wynikiem końcowym było przede wszystkim duże, długookresowe badanie UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*).

Interwencją ocenianą w analizach ekonomicznych w szerokiej populacji chorych na cukrzycę typu 2 była empagliflozyna w dawce 10 lub 25 mg, stosowana w monoterapii, bądź w skojarzeniu z jednym lub dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (metforminą i/lub pochodną sulfonilomocznika, a w analizie *SMC 2014* także z pochodnymi sulfonilomocznika i lekiem z grupy tiazolidinedionów) oraz jako terapia dodana do leczenia insuliną. W jednej z włączonych prac (*Schroeder 2015*) leczenie empagliflozyną (25 mg) stanowiło komparator dla innej, ocenianej terapii.

Komparatorami dla empagliflozyny były przede wszystkim inne leki z grupy inhibitorów SGLT-2 (dapagliflozyna i kanagliflozyna) oraz lek z grupy inhibitorów DPP-4 (sitagliptyna). W jednej analizie (*AWMSG 2015*) zawarto dodatkowo porównanie z lekiem z grupy tiazolidinedionów (pioglitazon) oraz pochodnymi sulfonilomocznika. Ze względu na ograniczoną dostępność badań *head-to-head* analizy w większości przeprowadzono na podstawie wyników porównań pośrednich. Niektórzy autorzy ocenili również względną opłacalność dwóch dostępnych dawek empagliflozyny (10 vs 25 mg).

W zdecydowanej większości przypadków przeprowadzone porównania prowadziły do wniosku o opłacalności empagliflozyny – ze względu na niski, akceptowalny dla płatnika koszt uzyskania QALY, bądź dominację ocenianej terapii nad komparatorem. W pojedynczych przypadkach stwierdzono dominację innej terapii nad empagliflozyną (*AWMSG 2015*, *NICE 2015*, *Schroeder 2015* – kanagliflozyny 100 mg; *NICE 2015* - sitagliptyny 100 mg). Generalnie jednak, jak podkreślano we wnioskach z prac *NICE 2015*, *Aguiar-Ibáñez 2014a* i *Aguiar-Ibáñez 2014b*, różnice pomiędzy empagliflozyną a kluczowymi komparatorami (SGLT-2i, DPP-4i) w uzyskiwanej liczbie QALY, jak i kosztach terapii były bardzo niewielkie, w związku z czym za uzasadniony uznawano wniosek o porównywalnej efektywności kosztów tych terapii. Analizy dla płatnika australijskiego (*PBAC 2014*, *PBAC 2015*) przeprowadzono w technice minimalizacji kosztów, na bazie zaakceptowanego przez PBAC (zgodnie z przedstawionymi danymi klinicznymi) twierdzenia o klinicznej równoważności empagliflozyny względem kluczowych komparatorów i uzyskane wyniki zaakceptowano jako uzasadniające pozytywną rekomendację.

Powyższe podsumowanie metodyki i wniosków z opublikowanych analiz ekonomicznych sporządzono dla ukazania szerszego kontekstu dla oceny ekonomicznej empagliflozyny, której opłacalność była już wielokrotnie poddawana analizie we wskazaniu rejestracyjnym. Należy jednak mieć na uwadze, że materiał właściwy do przeprowadzenia walidacji konwergencji stanowią badania przeprowadzone

w populacji chorych z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Szerszą analizę wiarygodności modelu własnego przeprowadzono w ramach dyskusji wyników (zob. Rozdział 1.9).

1.9 Dyskusja

Niniejszą analizę przeprowadzono w celu oceny opłacalności finansowania produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna), leku z grupy inhibitorów kotransportera glukozy-sodowego 2 stosowanego jako terapia dodana do standardowego leczenia hipoglikemizującego u chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dodatkowo ogranicza populację chorych – względem kryteriów włączenia do kluczowego badania z randomizacją *EMPA-REG OUTCOME* – do pacjentów niestosujących insuliny.

Przy założeniach analizy podstawowej, strategia polegająca na dodaniu empagliflozyny do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego jest [REDACTED]

[REDACTED] Zastosowanie produktu Jardiance® prowadzi do znaczącego wydłużenia czasu przeżycia: całkowitego (dodatkowy efekt dyskontowany: [REDACTED]) i skorygowanego o jakość (dodatkowy efekt dyskontowany: [REDACTED]). Wyniki analizy wrażliwości jednoznacznie potwierdziły kosztową efektywność empagliflozyny – we wszystkich wariantach AW, niezależnie od przyjętej perspektywy oraz uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka, w ramieniu EMPA uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika, a koszt uzyskania QALY nie przekraczał progu opłacalności (130 002 zł). Stabilność wyników potwierdzono również w probabilistycznej analizie wrażliwości – w każdym wariancie PSA strategia z empagliflozyną była kosztowo-efektywna z prawdopodobieństwem [REDACTED]. Uzyskany efekt zdrowotny empagliflozyny wynikał przede wszystkim z redukcji ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych. Należy zaznaczyć, że efekt empagliflozyny dla tego punktu końcowego był istotny klinicznie i statystycznie, a w pesymistycznym scenariuszu analizy wrażliwości, zakładającym minimalną skuteczność EMPA w zakresie powikłań makroangiopatii (włączając zgony sercowo-naczyniowe), ICUR pozostawał znacznie poniżej progu opłacalności.

W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* uczestniczyli zarówno pacjenci nieleczeni insuliną (52% populacji całkowitej badania), jak i stosujący insulinę (48%), podczas gdy wskazania refundacyjne dla empagliflozyny w warunkach polskich obejmują wyłącznie chorych niestosujących insulinę. W badaniu nie stwierdzono jednak istotnych różnic w skuteczności empagliflozyny w podgrupach chorych leczonych i nieleczonych insuliną (nieistotny test na interakcję dla kluczowych punktów końcowych). Na tej podstawie, analizę podstawową przeprowadzono w oparciu o dane skuteczności empagliflozyny w populacji ITT badania *EMPA-REG OUTCOME* (funkcjonalność modelu globalnego nie umożliwiła wyboru podgrupy nieleczonej insuliną). W ramach adaptacji modelu do warunków polskich, w anali-

zie dodatkowej przetestowano dwa scenariusze z uwzględnieniem skorygowanych parametrów skuteczności EMPA w populacji ściśle zgodnej z wnioskowaną. Przeliczenia efektu empagliflozyny w podgrupie pacjentów nieleczonych insuliną dokonano na podstawie publikowanych wyników analizy regresji Coxa w populacji ITT oraz podgrupach ze względu na stosowanie insuliny w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*. W obu rozważanych wariantach analizy dodatkowej uzyskano wyższy efekt zdrowotny EMPA a w większości analiz także niższy koszt dodatkowego QALY niż w analizie podstawowej, w związku z czym założenie skuteczności EMPA na poziomie populacji ITT w analizie podstawowej było podejściem konserwatywnym.

W modelu uwzględniono wyniki skuteczności dla połączonych grup empagliflozyny w dawkach 10 i 25 mg., podczas gdy zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym zakłada się, że Jardiance® będzie standardowo stosowany w dawce 10 mg. W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* nie stwierdzono żadnych różnic w skuteczności między grupami EMPA 10 mg i EMPA 25 mg, a krzywe przeżycia dla najważniejszych punktów końcowych w praktyce pokrywały się dla obu ramion. Biorąc pod uwagę, że zagregowanie wyników dla połączonych dawek zwiększało precyzję oszacowania parametrów modeli ryzyka powikłań, zastosowane podejście wydaje się jak najbardziej uzasadnione i nie stoi w sprzeczności z założeniami dotyczącymi dawkowania leku.

Przeprowadzona analiza ma kilka mocnych stron, z których najważniejszą jest wykorzystanie – jako wyłącznego źródła danych klinicznych w modelu – dużego, randomizowanego badania *EMPA-REG OUTCOME*. Modelowanie długookresowej skuteczności farmakoterapii cukrzycy polega standardowo na przekształceniu surogatów (krótkookresowych wyników skuteczności klinicznej, np. zmiana stężenia HbA1c, zmiana ciśnienia tętniczego krwi) na istotne punkty końcowe (wystąpienie powikłań, zgon) z wykorzystaniem walidowanych równań ryzyka powikłań, skonstruowanych w oparciu o zewnętrzne zbiory danych (np. wieloletnie badanie populacyjne UKPDS). Podejście to – najczęściej wynikające z braku danych o skuteczności badanych interwencji w ocenie twardych punktów końcowych – wiąże się z ograniczeniami związanymi z nieznanym czasem utrzymywania się efektu interwencji oraz rzeczywistym wpływem poszczególnych surogatów na istotne zdarzenia kliniczne. Niniejszy model wykorzystuje natomiast bezpośrednio wyniki skuteczności w odniesieniu do twardych, istotnych klinicznie punktów końcowych – częstości najważniejszych powikłań cukrzycy oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, bez konieczności posługiwania się surogatami. W odróżnieniu od modeli dla innych leków przeciwcukrzycowych, w szczególności modeli farmakoekonomicznych w cukrzycy ocenianych przez AOTMiT, skuteczność kliniczna ocenianej interwencji opiera się na udowodnionym w ramach badania RCT, istotnym wpływie na istotne punkty końcowe, przede wszystkim w zakresie zmniejszenia ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego. Dostępność bezpośrednich dowodów

na skuteczność empagliflozyny w redukcji ryzyka powikłań i zgonów sercowo-naczyniowych znacznie zwiększa wiarygodność długookresowych projekcji modelu i wyników analizy ekonomicznej.

Inną mocną stroną analizy jest przyjęcie szeregu konserwatywnych założeń z punktu widzenia opłacalności empagliflozyny w modelowaniu kosztów i efektów. W szczególności, w analizie podstawowej założono, że różnice w kosztach leków wynikają jedynie z dodanego kosztu empagliflozyny, nie uwzględniając potencjalnych oszczędności kosztów innych leków hipoglikemizujących oraz leków kardiologicznych stosowanych u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Założenie to należy uznać za konserwatywne (co potwierdzają wyniki AW, gdzie w wariantach z uwzględnieniem kosztów innych leków uzyskano niższe od podstawowych wartości ICUR), gdyż w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* wykazano istotne zmniejszenie zużycia innych leków w ramieniu stosującym Jardiance®. W analizie kosztów zakładano ponadto konserwatywnie, że leczenie empagliflozyną jest kontynuowane dożywotnio, bez możliwości przedwczesnego przerwania terapii.

Model ekonomiczny empagliflozyny został skonstruowany w oparciu o najlepsze możliwe dane i założenia, jednak jak każdy model ma pewne ograniczenia. Najważniejsze spośród nich wymieniono w Rozdziale 1.10.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych (zob. Rozdział 1.8). Zidentyfikowano dwie analizy kosztów-użyteczności dotyczące populacji zgodnej z wnioskowaną tj. chorych na cukrzycę typu 2 z historią zdarzeń sercowo-naczyniowych, przeprowadzone odpowiednio w warunkach brytyjskich (*Daacke 2016*) i kanadyjskich (*Mettam 2016; CADTH 2016*). W obu analizach wykazano opłacalność dodania produktu Jardiance® do standardowego leczenia cukrzycy: koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł 4 365 £/QALY (Wielka Brytania) i 5 977\$/QALY (Kanada) i był wielokrotnie niższy od progu opłacalności dla danego kraju. Uzyskany w odnalezionych badaniach, inkrementalny efekt strategii z zastosowaniem empagliflozyny (0,75 w analizie kanadyjskiej i 0,9 QALY w analizie brytyjskiej),

[Redacted text block]

Większość odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczyła szerszej populacji chorych z rozpoznaniem cukrzycy typu 2, u których dotychczasowe postępowanie (sama dieta i ćwiczenia fizyczne w przypadku nietolerancji metforminy, bądź stosowanie innych leków hipoglikemizujących – odpowiednio dla

monoterapii i leczenia skojarzonego) nie prowadziło do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii. W zdecydowanej większości analiz empagliflozyna była kosztowo-efektywna względem komparatorów. Generalnie jednak, jak podkreślano we wnioskach z prac *NICE 2015*, *Aguiar-Ibáñez 2014a* i *Aguiar-Ibáñez 2014b*, różnice pomiędzy empagliflozyną a kluczowymi komparatorami (SGLT-2i, DPP-4i) w uzyskiwanej liczbie QALY, jak i kosztach terapii były bardzo niewielkie, w związku z czym za uzasadniony uznawano wniosek o porównywalnej efektywności kosztów tych terapii. Należy jednak mieć na uwadze, że ze względu na zasadnicze różnice rodzaju i jakości dostępnych danych pomiędzy oceną opłacalności empagliflozyny w populacji ogólnej a oceną własną, ukierunkowaną na ocenę ekonomiczną stosowania empagliflozyny w populacji pacjentów o charakterystyce odpowiadającej profilowi klinicznemu chorych włączanych do badania *EMPA-REG OUTCOME* (m.in: surogatowe punkty końcowe *versus* klinicznie istotne, niesurogatowe punkty końcowe; konieczność modelowania przeżywalności na podstawie surogatowych punktów końcowych przy użyciu równań regresji *versus* dane o przeżywalności pochodzące z bezpośredniej obserwacji w badaniu klinicznym; dostępne porównania z placebo lub terapiami opcjonalnymi *versus* dostępne porównanie z aktualną praktyką kliniczną obejmującą stosowanie zróżnicowanych interwencji odzwierciedlających aktualną praktykę w ośrodkach uczestniczących w badaniu), wyniki opublikowanych dotychczas analiz nie stanowią materiału właściwego do przeprowadzenia walidacji konwergencji modelu własnego. Dzięki dostępności wyników badania *EMPA-REG OUTCOME* analiza własna cechuje się wyższą wiarygodnością, ze względu na możliwość wykorzystania w modelu wyników badania klinicznego, w miejsce konieczności symulacji przeżywalności i częstości odległych powikłań za pomocą równań regresji opartych na surogatach – co pozwoliło na znaczne zmniejszenie zakresu niepewności w porównaniu do dotąd przeprowadzanych ocen; ponadto analiza własna odnosi się do populacji chorych o specyficznej charakterystyce klinicznej, związanej ze znacznie gorszym rokowaniem względem rokowania przeciętnego chorego w populacji rejestracyjnej.

1.10 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia modelu ekonomicznego empagliflozyny przedstawiono w poniższych punktach:

- Struktura modelu oraz wykorzystane źródła danych nie pozwalały na modelowanie kolejnych linii leczenia, w szczególności modyfikacji (intensyfikacji) leczenia przeciwcukrzycowego w czasie. Przyjęte w modelu założenia dotyczące kosztów dalszego leczenia były jednak konserwatywne, zatem powyższe ograniczenie nie powinno wpływać na wnioskowanie z analizy.
- W modelu nie uwzględniono kilku bardzo rzadkich, lecz poważnych powikłań cukrzycy, takich jak utrata widzenia i amputacje, jak również lżejszych lecz częstszych powikłań związanych z leczeniem, np. infekcji dróg moczowo-płciowych. Częstość zdarzeń zaawansowanej mikroangiopatii była zbyt niska, by możliwe było ich uchwycenie w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*. W niezależnych badaniach wykazano, że ryzyko zdarzeń mikronaczyniowych można przewidzieć poprzez zmiany poziomu HbA1c. Biorąc pod uwagę wykazany w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*, korzystny wpływ empagliflozyny w zakresie kontroli glikemii, pominięcie rzadkich powikłań mikroangiopatii można uznać za podejście konserwatywne. Z kolei pominięcie infekcji dróg moczowo-płciowych – zdarzenia występującego istotnie częściej w ramieniu empagliflozyny – wydaje się zaniedbywalne z uwagi na przejściowy charakter i umiarkowane nasilenie epizodów.
- W modelu nie uwzględniano wpływu hipoglikemii na jakość życia chorych. Częstość potwierdzonych epizodów hipoglikemii nie różniła się jednak między porównywanymi grupami w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* (28% pacjentów w każdej z grup), a epizody wymagające pomocy osób trzecich występowały rzadko (1,5% w ramieniu PBO i 1,3% w połączonej grupie EMPA). Biorąc pod uwagę, że dodanie EMPA nie zwiększa częstości hipoglikemii, a ryzyko hipoglikemii może być odzwierciedlone w użyteczności stanów zdrowotnych modelu, pominięcie hipoglikemii nie powinno mieć istotnego wpływu na wyniki i wnioski z analizy.

1.11 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Jardiance® w terapii dodanej do standardowego leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jest strategią wysoce efektywną kosztowo względem leczenia standardowego, niezależnie od przyjętej perspektywy kosztów i uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Jardiance®. Wyniki analizy wrażliwości jednoznacznie potwierdzają opłacalność empagliflozyny nawet przy najbardziej pesymistycznych scenariuszach skuteczności klinicznej. Należy podkreślić, że wyniki skuteczności klinicznej ocenianych interwencji opierają się na udowodnionym w ramach dużego badania RCT, istotnym klinicznie i statystycznie wpływie empagliflozyny na istotne klinicznie punkty końcowe (w szczególności zmniejszenie ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego), co znacznie zwiększa wiarygodność projekcji modelu i wyników analizy ekonomicznej.

Wprowadzenie produktu Jardiance® na wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu pozwoli na wydłużenie przeżycia całkowitego i skorygowanego o jakość chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

2. Piśmiennictwo

- Abasaglar 2016** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Abasaglar (insulina glargine) we wskazaniu: cukrzyca typu 2
- ACCORD 2008** Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group., Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
- ACCORD 2010** ACCORD Study Group., Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1575-85
- ADVANCE 2008** ADVANCE Collaborative Group., Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
- Aguiar-Ibáñez 2014a** Aguiar-Ibáñez R, Palencia R, Kandaswamy P, Li L. Cost-effectiveness of empagliflozin (jardiance®) 10 mg and 25 mg administered as an add-on to metformin compared to other sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2is) for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the UK. *Value in Health* 2014; 17:A350; PDB107.
- Aguiar-Ibáñez 2014b** Aguiar-Ibáñez R, Palencia R, Kandaswamy P, Li L. Cost-effectiveness of empagliflozin (jardiance®) 10 mg and 25 mg administered as an add-on to metformin and sulfonilurea (MET+SU) compared to other sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the UK. *Value in Health* 2014; 17:A351; PDB110.
- Alva 2014** Alva M, Gray A, Mihaylova B, Clarke P. The effect of diabetes complications on health-related quality of life: the importance of longitudinal data to address patient heterogeneity. *Health Econ.* 2014 Apr;23(4):487-500.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
Data ostatniego dostępu: 13 grudnia 2016 r.
- AWMSG 2015** All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Empagliflozin (Jardiance® ▼) 10 mg and 25 mg film-coated tablets. Reference number: 2746. November 2015. Dokument dostępny online: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/sitesearch?execution=e2s1> (2746ASAR) [Ostatni dostęp: 21.01.2016]
- Bagust 2005** Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ.* 2005 Mar;14(3):217-30.
- Beaudet 2014** Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health.* 2014 Jun;17(4):462-70.
- Biała 2012** Biała A. Sposoby chłodzenia i przechowywania organów przeznaczonych do przeszczepu.

Technika chłodnicza i klimatyzacyjna 3/2012, s. 126-130.

- Boonman-de Winter 2016** Boonman-de Winter LJ, van Stel HF, Hoes AW, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, Cramer MJ, Rutten FH. Health status of older patients with type 2 diabetes and screen-detected heart failure is significantly lower than those without. *Int J Cardiol* 2016; 211:79-83.
- Brennan 2015** Brennan VK, Mauskopf J, Colosia AD, Copley-Merriman C, Hass B, Palencia R. Utility estimates for patients with Type 2 diabetes mellitus after experiencing a myocardial infarction or stroke: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015 Feb;15(1):111-23.
- Briggs 2002** Briggs, A.H. and Goeree, R. and Blackhouse, G. and O'Brien, B.J. (2002) Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Medical Decision Making* 22(4):pp. 290-308.
- CADTH 2015** CADTH CDEC Final Recommendation. Empagliflozin (Jardiance — Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.) Indication: Type 2 Diabetes Mellitus
Dostępne online pod adresem:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sr0427_jardiance_oct-19-15.pdf
Data ostatniego dostępu: 5 października 2016 r.
- CADTH 2016** CADTH. CDEC Final Recommendation. Empagliflozin. Indication: Prevention of Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus
Dostępne online pod adresem:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0488_complete_Jardiance-Oct-28-16.pdf
Data ostatniego dostępu: 9 grudnia 2016 r.
- ChPL Jardiance 2017** Charakterystyka Produktu leczniczego Jardiance. Wersja z 19 stycznia 2017 roku.
Dostarczona przez Wnioskodawcę.
- Clarke 2002** Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making.* 2002 Jul-Aug;22(4):340-9.
- CTR EMPA-REG OUTCOME** Boehringer Ingelheim. A Phase III, multicentre, international, randomised, parallel group, double blind cardiovascular safety study of BI 10773 (10 mg and 25 mg administered orally once daily) compared to usual care in type 2 diabetes mellitus patients with increased cardiovascular risk. The EMPA-REG OUTCOME® Trial; Clinical Trial Report. BI Trial No.: 1245.25; Document Number: c02695839-01.
- Czech 2013** Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, Dubiel JS, Wizner B, Bolisęga D, Fedyk-Łukasik M, Grodzicki T. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. *Kardiologia Polska* 2013; 71, 3: 224–232;
- Daacke 2016** Daacke I, Kandaswamy P, Tebboth A, Kansal A, Reifsnider O. Cost-effectiveness of empagliflozin (jardiance) in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the UK based on EMPA-REG outcome data. *Value Health* 2016; 19(7):A673
- Dormandy 2005** Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 Oct 8;366(9493):1279-89.

- Duckworth 2008** Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009 Jan 8;360(2):129-39.
- Dudzińska 2013** Dudzińska M, Tarach JS, Zwolak A, Kurowska M, Malicka J, Smoleń A, Nowakowski A. Type 2 diabetes mellitus in relation to place of residence: evaluation of selected aspects of socio-demographic status, course of diabetes and quality of life—a cross-sectional study. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(4):869-74.
- Dudzińska 2014** Dudzińska M, Tarach JS, Burroughs TE, Zwolak A, Matuszek B, Smoleń A, Nowakowski A. Validation of the Polish version of Diabetes Quality of Life - Brief Clinical Inventory (DQL-BCI) among patients with type 2 diabetes. *Arch Med Sci.* 2014 Oct 27;10(5):891-8.
- Dukes 2013** Dukes JL, Seelam S, Lentine KL, Schnitzler MA, Neri L. Health-related quality of life in kidney transplant patients with diabetes. *Clin Transplant.* 2013 Sep-Oct;27(5):E554-62.
- Dziekiewicz 2008** Dziekiewicz M, Wierzbicki P, Prokopiuk-Wierzbicka M i wsp. Dostęp naczyniowy do hemodializ – doświadczenia własne. *Pol Merk Lek* 2008; 142:316-320.
- Evans 2016** Evans M, Schroeder M, Schubert A, Neslusan C. The cost of glycaemic target achievement with sodium glucose co-transporter 2 (SGLT 2) inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) inadequately controlled on metformin and sulphonylurea (MET+SU) in the UK. *Value Health* 2016; 19(7):A669
- Forxiga 2013** Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga 10 mg (dapagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.
- Forxiga 2014** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2.
- Glasziou 2007** Glasziou P, Alexander J, Beller E, Clarke P, the ADVANCE Collaborative Group. Which health-related quality of life score? A comparison of alternative utility measures in patients with Type 2 diabetes in the ADVANCE trial. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2007;5:21. doi:10.1186/1477-7525-5-21.
- Golicki 2015** Golicki D, Dudzińska M, Zwolak A, Tarach JS. Quality of life in patients with type 2 diabetes in Poland - comparison with the general population using the EQ-5D questionnaire. *Adv Clin Exp Med.* 2015 Jan-Feb;24(1):139-46.
- Green 2015** Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):232-42.
- Grochulska 2012** Grochulska A, Jastrzębska M. Improvement in functional performance of people suffering from brain stroke — the role of a nurse. *Problemy Pielęgniarstwa* 2012; 20 (3): 300–309.
- Grzeszczak 2012** Grzeszczak W., Czupryniak L., Kolasa K., Sciborski C., McEwan P. The Cost-Effectiveness of Saxagliptin Versus NPH Insulin When Used in Combination with Other Oral Antidiabetes Agents in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Poland. *DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS* Volume 14, Number 1, 2012
- GUS 2016** Trwanie życia w 2015 r. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2016. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2015-r-2,10.html>

- GUS 31/10/2016** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014.
<http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html>
- GUS CPI 2016** Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp on-line: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2014/>
Data ostatniego dostępu: 5 października 2016 r.
- Hałdaś 2015** Hałdaś M., Chudzicka A., Ziobro M., Rutkowski J., Glasek M., Lis J. Reaching Therapeutic Goals Impacts on Estimated Cost of Illness for Patients with Type 2 Diabetes in Poland. JHPOR, 2015, 1, 44-55
- Halpern 2000** Halpern EF, Weinstein MC, Hunink MG, Gazelle GS. Representing both first- and second-order uncertainties by Monte Carlo simulation for groups of patients. Med Decis Making. 2000 Jul-Sep;20(3):314-22.
- Hayes 2011** Hayes AJ, Clarke PM, Voysey M, Keech A. Simulation of quality-adjusted survival in chronic diseases: an application in type 2 diabetes. Med Decis Making. 2011 Jul-Aug;31(4):559-70.
- Hayes 2016** Hayes A, Arima H, Woodward M, Chalmers J, Poulter N, Hamet P, Clarke P. Changes in Quality of Life Associated with Complications of Diabetes: Results from the ADVANCE Study. Value Health. 2016 Jan;19(1):36-41.
- Holko 2011** Holko P., Kawalec P. cost effectiveness and cost utility of the noncoding blood glucose meter cOnTOUR®TS. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2011;4 79–88
- Huang 2007** Huang ES, Brown SE, Ewigman BG, Foley EC, Meltzer DO. Patient perceptions of quality of life with diabetes-related complications and treatments. Diabetes Care. 2007 Oct;30(10):2478-83.
- Huicochea-Bartelt 2015** Huicochea-Bartelt J.L., Vargas-Valencia J.J., Herran S. Cost-Effectiveness (CE) analysis of empagliflozin 25mg versus sitagliptin 100mg in the treatment of patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) when added to metformin (MET) from a Mexican public institutional context. Value in Health 2015 18:3 (A61).
- Hunger 2012** Hunger M, Schunk M, Meisinger C, Peters A, Holle R. Estimation of the relationship between body mass index and EQ-5D health utilities in individuals with type 2 diabetes: evidence from the population-based KORA studies. J Diabetes Complications. 2012 Sep-Oct;26(5):413-8.
- Invokana 2014** Wniosek o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Invokana(kanagliflozyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2.
- Ishak 2013** Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of parametric survival analysis for health-economic applications. Pharmacoeconomics. 2013 Aug;31(8):663-75.
- Jagodzińska 2006** Jagodzinska P, Lichodziejewska-Niemierko M, Bzoma B i wsp. Dializa otrzewnowa w Polsce: wyniki ankiety ogólnopolskiej 2004 Nefrol Dializoter Pol. 2006; 10; s. 101-106.
- Janssen 2011** Janssen MF, Lubetkin EI, Sekhobo JP, Pickard AS. The use of the EQ-5D preference-based health status measure in adults with Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 2011

Apr;28(4):395-413.

- Janumet 2014** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Janumet (sitagliptyna/metformina) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2.
- Januvia 2014** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Januvia (sitagliptyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2.
- Jardiance AK 2017** [Redacted]
- Jardiance APD 2017** [Redacted]
- Kabat 2008** Kabat-Koperska J, Gołembiewska E, Ciechanowski K. Peritoneal dialysis-related peritonitis in the years 2005-2007 among patients of the Peritoneal Dialysis Clinic of the Department of Nephrology, Transplantology and Internal Medicine, Pomeranian Medical University in Szczecin. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118:694-9.
- Kennedy-Martin 2015** Kennedy-Martin T, Paczkowski R, Rayner S. Utility values in diabetic kidney disease: a literature review. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(7):1271-82.
- Kiadaliri 2014** Kiadaliri AA, Gerdtham UG, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Svensson AM, Carlsson KS. Health utilities of type 2 diabetes-related complications: a cross-sectional study in Sweden. *Int J Environ Res Public Health.* 2014 May 7;11(5):4939-52.
- Kiadaliri 2015** Kiadaliri A.A., Eliasson B., Gerdtham U.-G. Does the choice of EQ-5D tariff matter? A comparison of the Swedish EQ-5D-3L index score with UK, US, Germany and Denmark among type 2 diabetes patients. *Health and Quality of Life Outcomes* 2015 13:1
- Kiberd 1995** Kiberd BA, Jindal KK. Screening to prevent renal failure in insulin dependent diabetic patients: an economic evaluation. *BMJ* 1995;311:1595-9
- Komboglyze 2015** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku. Komboglyze (saxagliptyna + metformina) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2.
- Kontodimopoulos 2012** Kontodimopoulos N, Pappa E, Chadjiapostolou Z, Arvanitaki E, Papadopoulos AA, Niakas D. Comparing the sensitivity of EQ-5D, SF-6D and 15D utilities to the specific effect of diabetic complications. *Eur J Health Econ.* 2012 Feb;13(1):111-20.
- Lantus 2014** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Lantus (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2.
- Levemir 2014** Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir (insulina detemir) we wskazaniu: cukrzyca typu 2.
- Lopez 2015** Lopez JM, Macomson B, Ektare V, Patel D, Botteman M. Evaluating Drug Cost per Response with SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am Health Drug Benefits.* 2015 Sep;8(6):309-18.
- Lung 2011** Lung TW, Hayes AJ, Hayen A, Farmer A, Clarke PM. A meta-analysis of health state valuations for people with diabetes: explaining the variation across methods and implications for economic evaluation. *Qual Life Res.* 2011 Dec;20(10):1669-78.
- Maddigan 2006a** Maddigan SL, Feeny DH, Majumdar SR, Farris KB, Johnson JA. Health Utilities Index mark 3

- demonstrated construct validity in a population-based sample with type 2 diabetes. *J Clin Epidemiol.* 2006 May;59(5):472-7.
- Maddigan 2006b** Maddigan SL, Feeny DH, Majumdar SR, Farris KB, Johnson JA. Understanding the determinants of health for people with type 2 diabetes. *Am J Public Health.* 2006 Sep;96(9):1649-55.
- Magnuson 2013** Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V, Wang K, Vilain K, Li H, Appelwick J, Muratov V, Sleeper LA, Boineau R, Abdallah M, Cohen DJ; FREEDOM Trial Investigators. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug eluting stents versus bypass surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: results from the FREEDOM trial. *Circulation.* 2013 Feb 19;127(7):820-31.
- Manns 2002** Manns BJ, Johnson JA, Taub K, Mortis G, Ghali WA, Donaldson C. Dialysis adequacy and health related quality of life in hemodialysis patients. *ASAIO J.* 2002 Sep-Oct;48(5):565-9.
- Marso 2016** Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee.; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Jul 28;375(4):311-22.
- Mettam 2016** Mettam SR, Bajaj H, Kansal AR, Kandaswamy P. Cost effectiveness of empagliflozin in patients with T2DM and high CV risk in Canada. *Value Health* 2016; 19(7):A674
- Morgan 2006** Morgan CL, McEwan P, Morrissey M, Peters JR, Poole C, Currie CJ. Characterization and comparison of health-related utility in people with diabetes with various single and multiple vascular complications. *Diabet Med.* 2006 Oct;23(10):1100-5.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 23/02/2017** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r.
- NFZ DGL 23/03/2017** Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń – grudzień 2016 r.
<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6981.html>
- NICE 2015** Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes (TA336). National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance; published: 25 March 2015. Dokument dostępny online:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/resources/empagliflozin-in-combination-therapy-for-treating-type2diabetes-82602550735045> [Ostatni dostęp: 25.01.2016]
Shyangdan D, Jacob R, Connock C, Johnston R, Cummins E, Waugh N. Empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes: a single technology appraisal. Warwick Evidence, 2014. Dokument dostępny online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/evidence> [Ostatni dostęp: 25.01.2016]
Całość przeanalizowanych materiałów z oceny NICE dostępna online:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/history> [Ostatni dostęp: 25.01.2016]
- O'Reilly 2011** O'Reilly DJ, Xie F, Pullenayegum E, Gerstein HC, Greb J, Blackhouse GK, Tarride JE, Bowen J, Goeree RA. Estimation of the impact of diabetes-related complications on health utilities for patients with type 2 diabetes in Ontario, Canada. *Qual Life Res.* 2011 Aug;20(6):939-43.

- PBAC 2014** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. EMPAGLIFLOZIN, oral tablet, 10 mg, 25 mg, Jardiance®, Boehringer Ingelheim Pty Ltd. Public Summary Document– July 2014 PBAC Meeting. Dokument dostępny online: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/empagliflozin-psd-07-2014>
- PBAC 2015** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – November 2015 PBAC Meeting. EMPAGLIFLOZIN oral film coated tablets, 10 mg and 25 mg. Dostępne online pod adresem: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/empagliflozin-2-psd-november-2015.pdf>
Data ostatniego dostępu: 5 października 2016 r.
- PTD 2016** Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia kliniczna* 2016; 5 (Supl. A).
- Ristaben 2014** Wniosek o objęcie refundacją leku Ristaben (sitagliptyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2.
- Ristfor 2014** Wniosek o objęcie refundacją leku Ristafor (sitagliptyna/metformina) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2.
- Rutkowski 2009** Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Grenda R, Czekalski S, Durlik M, Bautembach S. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2007. *Polski Rejestr Nefrologiczny; Zespół Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii*. Gdańsk 2009.
- Schroeder 2015** Schroeder M., Johansen P., Willis M., Neslusan C. The cost-effectiveness of canagliflozin (CANA) versus dapagliflozin (DAPA) 10mg and empagliflozin (EMPA) 25mg in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) as monotherapy in the United Kingdom. *Value in Health* 2015 18:7 (A607).
- Schroeder 2016** Schroeder M, Schubert A, Chan E, Neslusan C. A UK analysis of the differential drug costs per 1% point decrease in HbA1c among antihyperglycemic agents that inhibit SGLT2. *Value Health* 2016; 19(3):A201
- Scirica 2013** Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1317-26.
- Skibicka 2010** Skibicka I, Niewada M, Skowrońska M, Członkowska A, Członkowski A. Care for patients after stroke. Results of a two-year prospective observational study from Mazowieckie province in Poland. *Neurol Neurochir Pol*. 2010;44(3):231-237.
- SMC 2014** Scottish Medicines Consortium. Empagliflozin 10mg and 25mg tablet (Jardiance®) SMC No. (993/14); 05 September 2014. Dokument dostępny online: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/993_14_empagliflozin_Jardiance/empagliflozin_Jardiance [Ostatni dostęp: 22.01.2016]
- Solli 2010** Solli O, Stavem K, Kristiansen I. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010;8:18.
- Sullivan 2016** Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. *Value Health*. 2016 Dec;19(8):1002-1008.
- Szurło 2011** Szurło D., Schubert A, Kostrzewska K, Ryś P., Skrzekowska-Baran I. Economic analysis of the implementation of guidelines for type 2 diabetes control developed by Diabetes Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2011; 121 (10): 345-351.

- Szygula-Jurkiewicz 2006** Szygula-Jurkiewicz B, Wasilewski J, Wilczek K, Osadnik T, Trzeciak P, Lekston A, Wojnicz R, Poloński L. 12-miesięczna obserwacja 658 chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi bez przetrwałego uniesienia odcinka ST, poddanych wczesnej strategii inwazyjnej. *Wiadomości lekarskie* LIX:7-8;497.
- UKPDS 1998** UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998 Sep 12; 317(7160): 703–713.
- Ustawa 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
- Wasserfallen 2004** Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin PY, Wauters JP. Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jun;19(6):1594-9. Epub 2004 Mar 5.
- Wermeling 2012** Wermeling PR, Gorter KJ, van Stel HF, Rutten GE. Both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidity are related to health status in well-controlled type 2 diabetes patients: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Oct 5;11:121.
- Wexler 2006** Wexler DJ, Grant RW, Wittenberg E, Bosch JL, Cagliero E, Delahanty L, Blais MA, Meigs JB. Correlates of health-related quality of life in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006 Jul;49(7):1489-97.
- White 2013** White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1327-35.
- Willis 2013** Willis M, Asseburg C, He J. Validation of economic and health outcomes simulation model of type 2 diabetes mellitus (ECHO-T2DM). *J Med Econ*. 2013 Aug;16(8):1007-21.
- Zhang 2012** Zhang P, Brown MB, Bilik D, Ackermann RT, Li R, Herman WH. Health utility scores for people with type 2 diabetes in U.S. managed care health plans: results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *Diabetes Care*. 2012 Nov;35(11):2250-6.
- Zinman 2015** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117-2128

Załączniki

Rozdział

III

3.1 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

Opis wyszukiwania

Zgodnie z wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), przeprowadzono systematyczny przegląd pierwotnych i wtórnych badań użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby, w bazach bibliograficznych Embase i Pubmed oraz CEA Registry. Przeprowadzono również uzupełniające wyszukiwanie przez *Google.com*, przeszukano listy referencyjne włączonych publikacji oraz skontaktowano się z podmiotem odpowiedzialnym w celu identyfikacji ewentualnych niepublikowanych danych w zakresie zestawu użyteczności dla globalnego modelu ekonomicznego.

Do przeglądu użyteczności włączano wtórne (przeglądy systematyczne) oraz pierwotne badania użyteczności, w których oceniono użyteczność co najmniej jednego z następujących stanów zdrowia (odpowiadających stanom w modelu własnym; skróty w nawiasach odpowiadają skrótom użytym w tabeli wyników):

- zawał serca (MI – *myocardial infarction*),
- niestabilna dławica piersiowa (UA – *unstable angina*),
- niewydolność serca (HF – *heart failure*),
- udar mózgu (udar),
- przemijający napad niedokrwienny mózgu (TIA – *transient ischemic attack*),
- rewaskularyzacja mięśnia sercowego (Rev),
- rozwinięcie się makroalbuminurii (Ma),
- uszkodzenie nerek (RI – *renal injury*),
- schyłkowa niewydolność nerek / leczenie nerkozastępcze (ESRD/RRT).

Do przeglądu włączano badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem następujących pośrednich i bezpośrednich metod pomiaru: EQ-5D Index, SF-6D, HUI3, HUI2, handlowanie czasem (TTO – *time trade-off*), loteria (SG – *standard gamble*). Do oceny włączono publikacje w języku polskim i angielskim, opublikowane nie wcześniej niż w 2000 roku - w przypadku badań pierwotnych i nie wcześniej niż w 2010 roku – w przypadku badań wtórnych. Do przeglądu nie włączano doniesień konferencyjnych, wartości użyteczności wyznaczonych dla populacji pediatrycznej oraz badań użyteczności przeprowadzonych w populacjach znacznie odbiegających od polskiej pod względem etnicznym (populacje azjatyckie, afrykańskie).

Zaprojektowano dwustopniową strategię wyszukiwania, obejmującą następujące elementy:
 (1) strategia wyszukiwania aktualnych (2010-2016) badań wtórnych - o bardzo wysokiej czułości;
 (2) strategia wyszukiwania badań pierwotnych ukierunkowana na identyfikację określonych powikłań i stanów współistniejących u chorych na cukrzycę typu 2.

Szczegółowo strategię wyszukiwania oraz liczby trafień w poszczególnych bazach zostały zaprezentowane w poniższych tabelach.

Tabela 61. Strategia wyszukiwania wtórnych badań użyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 (Embase).

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Wyniki wyszukiwania |
|--|---|---------------------|
| 1 | 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR diabetes:ab,ti OR t2dm:ab,ti OR niddm:ab,ti OR diabetic:ab,ti OR diabetics:ab,ti | 762 122 |
| 2 | complications:ab,ti | 830 122 |
| 3 | utility:ab,ti OR disutility:ab,ti OR utilities:ab,ti OR disutilities:ab,ti OR 'health status':ab,ti OR 'health preference':ab,ti OR 'preference based measure':ab,ti OR 'preference based measures':ab,ti OR eq5d:ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti OR euroqol:ab,ti OR 'euro qol':ab,ti OR 'hui':ab,ti OR 'hui3':ab,ti OR 'hui-3':ab,ti OR 'huiiii':ab,ti OR 'hui-iii':ab,ti OR 'sf-6d':ab,ti OR 'sf6d':ab,ti OR 'short-form six-dimension':ab,ti OR 'standard gamble':ab,ti OR sg:ab,ti OR 'time trade-off':ab,ti OR tto:ab,ti | 275 737 |
| 4 | systematic*:ab,ti OR 'literature review':ab,ti OR search:ab,ti OR catalogue:ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanalysis:ab,ti OR pooled:ab,ti | 766 106 |
| 5 | #1 AND #2 AND #3 AND #4 | 107 |
| 6 | #5 AND [2010-2016]/py | 87 |
| 7 | #6 AND [embase]/lim | 81 |
| 8 | #7 AND [conference abstract]/lim | 48 |
| 9 | #7 NOT #8 | 33 |
| Data przeszukania bazy danych: 6 grudzień 2016 rok | | |

Tabela 62. Strategia wyszukiwania wtórnych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 (Pubmed).

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Wyniki wyszukiwania |
|----|---|---------------------|
| 1 | "Diabetes Complications"[Mesh] | 113 416 |
| 2 | ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR diabetes[tiab] OR T2DM[tiab] OR NIDDM[tiab] OR diabetic[tiab] OR diabetics[tiab]) AND complications[tiab] | 147 257 |
| 3 | utility[tiab] OR disutility[tiab] OR utilities[tiab] OR disutilities[tiab] OR "health status"[tiab] OR "health preference"[tiab] OR "preference based measure"[tiab] OR "preference based measures"[tiab] OR EQ5D[tiab] OR EQ-5D[tiab] OR euroqol[tiab] OR euro-qol[tiab] OR "HUI"[tiab] OR "HUI3"[tiab] OR "HUI-3"[tiab] OR "HUIIII"[tiab] OR "HUI-III"[tiab] OR "SF-6D"[tiab] OR "SF6D"[tiab] OR "short-form six-dimension"[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR sg[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] | 209 510 |

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Wyniki wyszukiwania |
|--|--|---------------------|
| 4 | systematic*[tiab] OR "literature review"[tiab] OR search[tiab] OR catalogue[tiab] OR meta-anal*[tiab] OR metaanal*[tiab] OR pooled[tiab] | 629 264 |
| 5 | (#1 OR #2) AND #3 AND #4 | 107 |
| 6 | #5 AND ("2010"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) | 72 |
| Data przeszukania bazy danych: 6 grudzień 2016 rok | | |

Tabela 63. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 (Embase).

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Wyniki wyszukiwania |
|----|--|---------------------|
| 1 | cardiovascular:ab,ti OR macrovascular:ab,ti OR microvascular:ab,ti OR 'coronary heart disease':ab,ti OR 'coronary artery disease':ab,ti OR 'coronary arteriosclerosis':ab,ti OR 'coronary disease':ab,ti OR 'ischaemic heart disease':ab,ti OR 'ischemic heart disease':ab,ti | 708 490 |
| 2 | 'myocardial infarction':ab,ti OR 'heart infarction':ab,ti OR 'cardiac infarction':ab,ti OR 'myocardial infarct':ab,ti OR 'heart infarct':ab,ti OR 'cardiac infarct':ab,ti | 236 091 |
| 3 | stroke:ab,ti OR apoplexy:ab,ti OR 'cerebrovascular accident':ab,ti OR 'brain vascular accident':ab,ti OR 'cerebrovascular event':ab,ti OR 'brain vascular event':ab,ti OR 'cerebrovascular incident':ab,ti OR 'brain vascular incident':ab,ti OR 'ischemic cerebral':ab,ti OR 'ischaemic cerebral':ab,ti OR 'brain ischemic':ab,ti OR 'brain ischaemic':ab,ti OR 'cerebrovascular arrest':ab,ti | 285 296 |
| 4 | 'transient ischemic attack':ab,ti OR 'transient ischaemic attack':ab,ti OR 'transient ischemic seizure':ab,ti OR 'transient ischaemic seizure':ab,ti OR tia:ab,ti OR 'brain ischemia':ab,ti OR 'brain ischaemia':ab,ti OR 'cerebral ischemia':ab,ti OR 'cerebral ischaemia':ab,ti | 54 278 |
| 5 | 'unstable angina':ab,ti OR 'angina unstable':ab,ti OR 'angina, unstable':ab,ti OR 'angina pectoris unstable':ab,ti OR 'angina pectoris, unstable':ab,ti OR 'angina pectori unstable':ab,ti OR 'angina pectori, unstable':ab,ti OR 'myocardial preinfarction':ab,ti | 16 732 |
| 6 | 'heart failure':ab,ti OR 'cardiac failure':ab,ti OR 'myocardial failure':ab,ti OR 'cardiac decompensation':ab,ti OR 'cardiac incompetence':ab,ti OR 'cardiac insufficiency':ab,ti OR 'heart decompensation':ab,ti OR 'heart incompetence':ab,ti OR 'heart insufficiency':ab,ti | 231 581 |
| 7 | revascularization:ab,ti OR revascularisation:ab,ti OR 'coronary intervention':ab,ti OR 'percutaneous coronary':ab,ti OR 'coronary artery bypass':ab,ti OR 'coronary bypass':ab,ti OR 'bypass surgery':ab,ti OR 'angioplasty':ab,ti OR 'coronary stenting':ab,ti OR 'coronary stents':ab,ti OR 'cabg':ab,ti OR 'atherectomy':ab,ti OR 'endarterectomy':ab,ti OR 'percutaneous coronary intervention':ab,ti OR 'pci':ab,ti OR 'interventional cardiovascular procedure':ab,ti | 220 205 |
| 8 | macroalbuminuria:ab,ti OR 'macro albuminuria':ab,ti OR albuminuria:ab,ti OR 'diabetic nephropathy':ab,ti OR 'renal injury':ab,ti OR 'renal insufficiency':ab,ti OR 'renal failure':ab,ti OR 'renal disease':ab,ti OR 'renal damage':ab,ti OR 'kidney injury':ab,ti OR 'kidney insufficiency':ab,ti OR 'kidney failure':ab,ti OR 'kidney disease':ab,ti OR 'kidney damage':ab,ti OR 'esrd':ab,ti OR 'renal replacement':ab,ti OR 'dialysis':ab,ti OR 'hemodialysis':ab,ti OR 'renal transplantation':ab,ti OR 'kidney transplantation':ab,ti OR 'renal support':ab,ti OR 'kidney support':ab,ti | 455 036 |
| 9 | 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR (diabetes:ab,ti AND ('type 2':ab,ti OR 'non insulin dependent':ab,ti OR 'noninsulin dependent':ab,ti)) OR t2dm:ab,ti OR niddm:ab,ti OR 'diabetic':ab,ti OR 'diabetics':ab,ti OR 'diabetes related':ab,ti OR 'diabetes complications':ab,ti OR 'diabetes related complications':ab,ti OR 'diabetic complications':ab,ti OR 'complications of diabetes':ab,ti | 451 414 |
| 10 | utility:ab,ti OR disutility:ab,ti OR utilities:ab,ti OR disutilities:ab,ti OR 'health status':ab,ti OR 'health preference':ab,ti OR 'preference based measure':ab,ti OR 'preference based measures':ab,ti OR eq5d:ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti OR euroqol:ab,ti OR 'euro qol':ab,ti OR 'hui':ab,ti OR 'hui3':ab,ti OR 'hui-3':ab,ti OR 'huiiii':ab,ti OR 'hui-iii':ab,ti OR 'sf-6d':ab,ti OR 'sf6d':ab,ti OR | 275 816 |

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Wyniki wyszukiwania |
|--|--|---------------------|
| | 'short-form six-dimension':ab,ti OR 'standard gamble':ab,ti OR sg:ab,ti OR 'time trade-off':ab,ti OR tto:ab,ti | |
| 11 | (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) AND #9 AND #10 | 1 614 |
| 12 | #11 AND [embase]/lim | 1 479 |
| 13 | #12 AND [2000-2016]/py | 1 400 |
| 14 | #13 AND [conference abstract]/lim | 555 |
| 15 | #13 NOT #14 | 845 |
| Data przeszukania bazy danych: 6 grudzień 2016 rok | | |

Tabela 64. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 (Pubmed).

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Wyniki wyszukiwania |
|----|--|---------------------|
| 1 | cardiovascular[tiab] OR macrovascular[tiab] OR microvascular[tiab] OR "coronary heart disease"[tiab] OR "coronary artery disease"[tiab] OR "coronary arteriosclerosis"[tiab] OR "coronary disease"[tiab] OR "ischaemic heart disease"[tiab] OR "ischemic heart disease"[tiab] | 512 012 |
| 2 | "myocardial infarction"[tiab] OR "heart infarction"[tiab] OR "cardiac infarction"[tiab] OR "myocardial infarct"[tiab] OR "heart infarct"[tiab] OR "cardiac infarct"[tiab] | 166 134 |
| 3 | stroke[tiab] OR apoplexy[tiab] OR "cerebrovascular accident"[tiab] OR "brain vascular accident"[tiab] OR "cerebrovascular event"[tiab] OR "brain vascular event"[tiab] OR "cerebrovascular incident"[tiab] OR "brain vascular incident"[tiab] OR "ischemic cerebral"[tiab] OR "ischaemic cerebral"[tiab] OR "brain ischemic"[tiab] OR "brain ischaemic"[tiab] OR "cerebrovascular arrest"[tiab] | 188 601 |
| 4 | "transient ischemic attack"[tiab] OR "transient ischaemic attack" [tiab] OR "transient ischemic seizure"[tiab] OR "transient ischaemic seizure"[tiab] OR tia[tiab] OR "brain ischemia"[tiab] OR "brain ischaemia"[tiab] OR "cerebral ischemia"[tiab] OR "cerebral ischaemia"[tiab] | 38 038 |
| 5 | "unstable angina"[tiab] OR "angina unstable"[tiab] OR "angina, unstable"[tiab] OR "angina pectoris unstable"[tiab] OR "angina pectoris, unstable"[tiab] OR "angina pectori unstable"[tiab] OR "angina pectori, unstable"[tiab] OR "myocardial preinfarction"[tiab] | 11 848 |
| 6 | "heart failure"[tiab] OR "cardiac failure"[tiab] OR "myocardial failure"[tiab] OR "cardiac decompensation"[tiab] OR "cardiac incompetence"[tiab] OR "cardiac insufficiency"[tiab] OR "heart decompensation"[tiab] OR "heart incompetence"[tiab] OR "heart insufficiency"[tiab] | 147 274 |
| 7 | revascularization[tiab] OR revascularisation[tiab] OR "coronary intervention"[tiab] OR "percutaneous coronary"[tiab] OR "coronary artery bypass"[tiab] OR "coronary bypass"[tiab] OR "bypass surgery"[tiab] OR "angioplasty"[tiab] OR "coronary stenting"[tiab] OR "coronary stents"[tiab] OR "CABG"[tiab] OR "atherectomy"[tiab] OR "endarterectomy"[tiab] OR "percutaneous coronary intervention"[tiab] OR "PCI"[tiab] OR "interventional cardiovascular procedure"[tiab] | 151 366 |
| 8 | macroalbuminuria[tiab] OR macro-albuminuria[tiab] OR albuminuria[tiab] OR "diabetic nephropathy"[tiab] OR "renal injury"[tiab] OR "renal insufficiency"[tiab] OR "renal failure"[tiab] OR "renal disease"[tiab] OR "renal damage"[tiab] OR "kidney injury"[tiab] OR "kidney insufficiency"[tiab] OR "kidney failure"[tiab] OR "kidney disease"[tiab] OR "kidney damage"[tiab] OR "ESRD"[tiab] OR "renal replacement"[tiab] OR "dialysis"[tiab] OR "hemodialysis"[tiab] OR "renal transplantation"[tiab] OR "kidney transplantation"[tiab] OR "renal support"[tiab] OR "kidney support"[tiab] | 325 689 |
| 9 | "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR (diabetes[tiab] AND ("type 2"[tiab] OR "non insulin dependent" [tiab] OR "noninsulin dependent"[tiab])) OR T2DM[tiab] OR NIDDM[tiab] OR "diabet- | 338 771 |

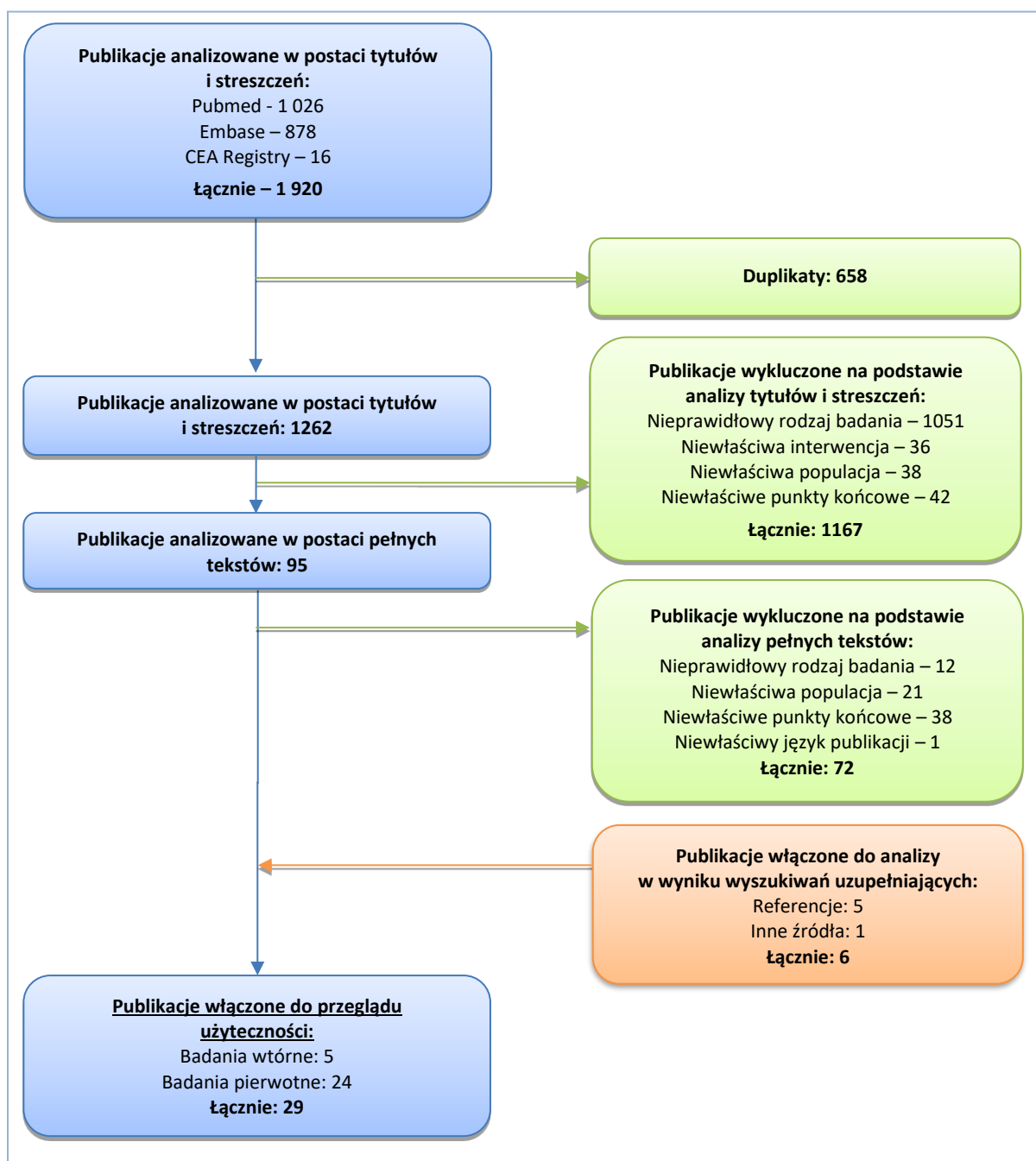
| Nr | Zapytania (kwerendy) | Wyniki wyszukiwania |
|--|---|---------------------|
| | ic"[tiab] OR "diabetics"[tiab] OR "diabetes related"[tiab] OR "Diabetes Complications"[Mesh] OR "diabetes complications"[tiab] OR "diabetes related complications"[tiab] OR "diabetic complications"[tiab] OR "complications of diabetes"[tiab] | |
| 10 | utility[tiab] OR disutility[tiab] OR utilities[tiab] OR disutilities[tiab] OR "health status"[tiab] OR "health preference"[tiab] OR "preference based measure"[tiab] OR "preference based measures"[tiab] OR EQ5D[tiab] OR EQ-5D[tiab] OR euroqol[tiab] OR euro-qol[tiab] OR "HUI"[tiab] OR "HUI3"[tiab] OR "HUI-3"[tiab] OR "HUIIII"[tiab] OR "HUI-III"[tiab] OR "SF-6D"[tiab] OR "SF6D"[tiab] OR "short-form six-dimension"[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR sg[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] | 209 567 |
| 11 | (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) AND #9 AND #10 | 1 060 |
| 12 | #11 AND ("2000/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) | 954 |
| Data przeszukania bazy danych: 6 grudzień 2016 rok | | |

Tabela 65. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 (CEA Registry: Utility Weights).

| | Zapytania (kwerendy) | Wyniki wyszukiwania |
|--|--|---------------------|
| 1 | diabetes complications | 69 wag użyteczności |
| 2 | diabetic complications | 6 wag użyteczności |
| 3 | diabetes related complications | 1 wag użyteczności |
| 4 | complications of diabetes | 0 wag użyteczności |
| 5 | 1 OR 2 OR 3 OR 4 (liczba niezdublikowanych publikacji) | 16 |
| Data przeszukania bazy danych: 6 grudzień 2016 rok | | |

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **1 920 rekordów**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono **95 publikacji**, z których **23 publikacje** spełniły predefiniowane kryteria włączenia. Analiza uzupełniająca (w szczególności analiza list referencyjnych włączonych artykułów, w tym przeglądów systematycznych), doprowadziła do odnalezienia dodatkowych **6 publikacji** spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Ostatecznie do przeglądu włączono **29 publikacji** zawierających poszukiwane wartości. Na zamieszczonym poniżej diagramie zaprezentowano proces wyszukiwania badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 23. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji do przeglądu użyteczności.



W ramach przeglądu zidentyfikowano pięć aktualnych (2011-2016) przeglądów systematycznych użyteczności stanów zdrowia spełniających przyjęte kryteria włączenia: *Brennan 2015*, *Kennedy-Martin 2015*, *Beaudet 2014*, *Janssen 2011* i *Lung 2011*. Wymienione prace były zróżnicowane pod względem kryteriów włączenia, m.in. w odniesieniu do zakresu poszukiwanych stanów zdrowia, narzędzi pomiaru użyteczności oraz innych aspektów metodyki badań. Do przeglądu własnego wyekstrahowano następujące wartości zawarte w wymienionych publikacjach wtórnych: zestawy użyteczności rekomendowane przez autorów publikacji oraz wagi użyteczności uzyskane w wyniku metaanalizy badań pierwotnych. Poszukiwane wartości zidentyfikowano w przeglądach *Beaudet*

2014 (zestaw wartości preferowanych) i *Lung 2011* (metaanaliza). W pozostałych pracach wtórnych przeprowadzono jedynie narracyjną syntezę wyników, bez wskazania wartości rekomendowanych lub przeprowadzono metaanalizę użyteczności innych stanów zdrowia, niż poszukiwane. Badania pierwotne włączone do opublikowanych przeglądów przeanalizowano pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do własnego przeglądu pierwotnych badań użyteczności. W ramach żadnego z przeglądów nie zidentyfikowano rekomendowanego zestawu użyteczności ani zestawu użyteczności zmetaanalizowanych w pełni odpowiadającym stanom w modelu własnym.

W ramach przeglądu badań pierwotnych zidentyfikowano 23 prace spełniające kryteria włączenia. Jako wskaźnik użyteczności w 19 pracach zastosowano *EQ-5D index*, *SF-6D* – w 3 pracach, *HUI-3* – w 4 pracach, a w jednej pracy zastosowano metodę handlowania czasem. W żadnym z badań nie oceniono zestawu użyteczności w pełni odpowiadającym stanom w modelu własnym.

Poszukiwane wartości użyteczności dla zdarzeń wyróżnionych w modelu pochodzące z odnalezionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

W przypadku stanów rzadko ocenianych w badaniach (jak rewaskularyzacja lub makroalbuminuria) do tabeli ekstrahowano również stany zdrowia o zbliżonej charakterystyce (np. proteinuria zamiast makroalbuminurii) lub uzyskane w populacji szerszej niż zdefiniowana (mieszana populacja z cukrzycą różnych typów) – każdy taki przypadek zaznaczono w tabeli.

Tabela 66. Wyniki przeglądu użyteczności: użyteczność lub zmiana użyteczności (+/-) związana ze stanami zdrowia w modelu

| Badanie / wariant oceny | Powikłania makronaczyniowe | | | | | Nefropatia cukrzycowa | | | |
|---|---|----|--|---|-----|-----------------------|--|----|---|
| | MI | UA | HF | Udar | TIA | Rev | Ma | RI | ESRD/RRT |
| <i>Zestawy użyteczności z badań wtórnych</i> | | | | | | | | | |
| <i>Beaudet 2014</i> wartość preferowana (95% CI) [Źródło] | -0,055 (-0,067; -0,042) [Clarke 2002] | - | -0,108 (-0,169; -0,048) [Clarke 2002] | -0,164 (-0,222; -0,105) [Clarke 2002] | - | - | -0,048 (-0,091; -0,005) (proteinuria) [Bagust 2005] | - | Hemodializa: -0,164 (-0,274; -0,054) [Wasserfallen 2004] Dializa otrzewnowa: -0,204 (-0,342; -0,066) [Wasserfallen 2004] Przeszczep: +0,762 (+0,658; +0,866) [Kiberd 1995] |
| <i>Lung 2011</i> średnia z metaanalizy (95% CI) [N badań] | 0,75 (0,73; 0,78) [5] | - | - | 0,59 (0,41; 0,77) [5] | - | - | - | - | 0,48 (0,25; 0,71) (ESRD) [4] |
| <i>EQ-5D index</i> | | | | | | | | | |
| <i>Alva 2014</i> (UKPDS 1997-2007) [†] | ≤1 r.: -0,065 ^{††} >1 r.: +0,008 ^{††} | - | -0,101 | -0,165 | - | - | - | - | - |
| <i>Boonman-de Winter 2016</i> | - | - | 0,73 (znana) 0,66 (nowo zdiagnozowana) -0,13 (znana) -0,10 (nowo zdiagnozowana) | -0,02 (udar lub TIA) | - | - | -0,04 | - | - |

| Badanie / wariant oceny | Powikłania makronaczyniowe | | | | | | Nefropatia cukrzycowa | | | |
|--|--|------------------|-------------------|--------|---------------------------------|-----|---|----------------------|------------------|-------------------|
| | MI | UA | HF | Udar | TIA | Rev | Ma | RI | ESRD/RRT | |
| <i>Bagust 2005 (CODE-2)</i> | Regresja prosta (OLS) | - | - | - | -0,115 | - | - | -0,048 (proteinuria) | - | -0,175 (ESRD) |
| | Regresja złożona (model addytywny) | - | - | - | -0,038 | - | - | -0,015 (proteinuria) | - | -0,059 (ESRD) |
| <i>Clarke 2002 (UKPDS 62)</i> | Estymator tobit (efekt marginalny) | -0,055 | - | -0,108 | -0,164 | - | - | - | - | - |
| | Estymator CLAD (efekt marginalny) | -0,035 | - | -0,045 | -0,090 | - | - | - | - | - |
| <i>Dukes 2013</i> | Biorcy przeszczepu z właściwie kontrolowaną glikemią (glukoza <126 mg/dl) | - | - | - | - | - | - | - | - | 0,81 (przeszczep) |
| | Biorcy przeszczepu z niewłaściwie kontrolowaną glikemią (glukoza ≥126 mg/dl) | - | - | - | - | - | - | - | - | 0,81 (przeszczep) |
| <i>Glasziou 2007 (ADVANCE)</i> | Taryfa UK | 0,767 -0,041* | 0,741* -0,068* | - | 0,708 (udar lub TIA) -0,104* | - | 0,788 (CABG) -0,016* | - | - | - |
| | Taryfa USA | 0,826 -0,027* | 0,805* -0,049* | - | 0,783 (udar lub TIA) -0,073* | - | 0,839 (CABG) -0,011* | - | - | - |
| <i>Hayes 2011 (FIELD - QoL substudy)</i> | -0,044 | - | -0,055 | -0,165 | - | - | - | - | -0,010 (dializa) | |
| <i>Hayes 2016 (ADVANCE)</i> | -0,026 | - | -0,045 | -0,099 | - | - | -0,049 (niewydolność nerek: ostra, przewlekła lub nieokreślona) | - | - | |

| Badanie / wariant oceny | Powikłania makronaczyniowe | | | | | | Nefropatia cukrzycowa | | |
|----------------------------|-------------------------------|------------------------|---------------|---------------------|-----------------------------------|-----|------------------------------|------------------------------|----------|
| | MI | UA | HF | Udar | TIA | Rev | Ma | RI | ESRD/RRT |
| Hunger 2012 (MONICA/KORA) | -0,0650 | - | - | -0,1336 | - | - | - | - | - |
| Kiadaliri 2014 (NDR) | Taryfa UK | -0,0220 (AMI) | - | -0,0821 | -0,1111 pojedynczy: -0,0797 | - | - | -0,1144 (choroba nerek) | |
| | | pojedynczy: -0,0205 | - | ≤1 r.: -0,0128 | mnogi: -0,2617 | - | - | ≤1 r.: -0,1624 | |
| | | mnogi: -0,0230 | - | 2-5 lat: -0,2193 | ≤1 r.: -0,0962 | - | - | 2-5 lat: -0,1629 | |
| | | ≤1 r.: +0,0674 | - | >5 lat: -0,0296 | 2-5 lat: -0,2212 | - | - | >5 lat: -0,0656 | |
| | | 2-5 lat: +0,0025 | - | | >5 lat: -0,0708 | - | - | | |
| | | >5 lat: -0,0314 | - | | -0,0590 | - | - | | |
| | | | - | | pojedynczy: -0,0460 | - | - | | |
| | Taryfa szwedzka | -0,0119 (AMI) | - | -0,0422 | mnogi: -0,1217 | - | - | -0,0406 (choroba nerek) | |
| | | pojedynczy: -0,0113 | - | ≤1 r.: -0,0114 | ≤1 r.: -0,0696 | - | - | ≤1 r.: -0,0459 | |
| | | mnogi: -0,0121 | - | 2-5 lat: -0,1123 | 2-5 lat: -0,0848 | - | - | 2-5 lat: -0,0615 | |
| | | ≤1 r.: +0,0110 | - | >5 lat: -0,0196 | >5 lat: -0,0429 | - | - | >5 lat: -0,0465 | |
| | | 2-5 lat: +0,0084 | - | | | - | - | | |
| | | >5 lat: -0,0135 | - | | | - | - | | |
| | | | - | | | - | - | | |
| Taryfa szwedzka (pacjenci) | 0,85 -0,03 | - | 0,82 -0,06 | 0,82 -0,06 | - | - | 0,82 / -0,06 (choroba nerek) | | |
| Kiadaliri 2015 (NDR) | Taryfa UK (populacja ogólna) | 0,71 -0,06 | - | 0,65 -0,13 | 0,66 -0,12 | - | - | 0,61 / -0,16 (choroba nerek) | |
| | Taryfa USA (populacja ogólna) | 0,79 -0,04 | - | 0,74 -0,09 | 0,75 -0,09 | - | - | 0,72 / -0,11 (choroba nerek) | |
| | Taryfa duńska | 0,76 | - | 0,71 | 0,72 | - | - | 0,69 / -0,12 (choroba nerek) | |
| | | | - | | | - | - | | |

| Badanie / wariant oceny | Powikłania makronaczyniowe | | | | | | Nefropatia cukrzycowa | | |
|-------------------------------------|--|----|---------------|--|-----|-----|--|----|-----------------------|
| | MI | UA | HF | Udar | TIA | Rev | Ma | RI | ESRD/RRT |
| (populacja ogólna) | -0,05 | | -0,10 | -0,09 | | | | | |
| Taryfa niemiecka (populacja ogólna) | 0,81 -0,05 | - | 0,75 -0,11 | 0,76 -0,10 | - | - | 0,73 / -0,13 (choroba nerek) | | |
| Kontodimos-poulos 2012 | Bez korekty zmiennych zakłócających | - | - | 0,563 -0,159* | - | - | 0,752 / +0,04 (nefropatia) | | |
| | Po korekcie zmiennych zakłócających | - | - | - | - | - | - | | |
| Magnuson 2013*** | Przed badaniem (mediana czasu obserwacji: 3,9 lat): -0,0205 W badaniu: -0,0419 | - | - | Przed badaniem (mediana obserwacji: 3,9 lat): -0,0226 W badaniu >1 r.: -0,0663 W badaniu ≤1 r.: -0,1033 | - | - | Grupa CABG PCI | | |
| | | | | | | | mvCAD, przed rev: 0,779 0,782 Po 1 mies.: 0,810 0,894 Po 6 mies.: 0,810 0,895 Po 1 r.: 0,810 0,881 Po 2 latach: 0,889 0,895 Po 3 latach: 0,895 0,891 Po 4 latach: 0,894 0,868 Po 5 latach: 0,876 0,884 | | |
| Manns 2002 | - | - | - | - | - | - | - | - | 0,52 (hemodializa) |
| Morgan 2006**‡ | - | - | - | -0,114 | - | - | - | - | -0,082 (ESRD) |

| Badanie / wariant oceny | Powikłania makronaczyniowe | | | | | Nefropatia cukrzycowa | | | |
|---|---|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|--|-------------------------|---|---|
| | MI | UA | HF | Udar | TIA | Rev | Ma | RI | ESRD/RRT |
| <i>O'Reilly 2011</i> | -0,0586 | - | - | -0,0462 | - | - | - | - | -0,1018 (niewydolność nerek) |
| <i>Solli 2010</i> | - | - | - | -0,135 | - | - | +0,043 (proteinuria) | - | - |
| <i>Sullivan 2016 (MEPS 2000-2011); wartości EQ-5D mapowane z SF-12+++</i> | -0,047 | - | -0,050 | -0,060 | -0,070 | - | - | -0,038 (nefropatia, z uwzględnieniem ESRD) | - |
| <i>Wermeling 2012 (EFFIMODI)##</i> | 0,84 -0,04* | - | 0,81 -0,07* | 0,80 -0,08* | 0,82 -0,06* | 0,82 -0,06* (operacja kardio- chirurgiczna) | - | - | - |
| <i>Zhang 2012 (TRIAD)</i> | Estymatory nieskorygowane | - | 0,72 | 0,73 | 0,75 | - | 0,79 (nefropatia) | - | Przeszczep: 0,83 ESRD bez dializy: 0,76 ESRD+dializa: 0,68 |
| | Estymatory skorygowane (regresja wieloraka) | -0,019 (inne choroby serca**) | -0,042 | -0,035 | -0,029 | - | - | - | -0,060 (dializa) |
| SF-6D | | | | | | | | | |
| <i>Dukes 2013</i> | Biorcy przeszczepu z właściwie kontrolowaną glikemią | - | - | - | - | - | - | - | 0,77 (przeszczep) |
| | Biorcy przeszczepu z niewłaściwie kontrolowaną glikemią | - | - | - | - | - | - | - | 0,76 (przeszczep) |

| Badanie / wariant oceny | Powikłania makronaczyniowe | | | | | Nefropatia cukrzycowa | | | | |
|--|--|------------------|-------------------|-------|---------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------------|----------|-------------------|
| | MI | UA | HF | Udar | TIA | Rev | Ma | RI | ESRD/RRT | |
| <i>Glasziou 2007 (ADVANCE)</i> | Na podst. SF-12 | 0,764 -0,019* | 0,739* -0,046* | - | 0,744 (udar lub TIA) -0,04* | - | 0,769 (CABG) -0,013* | - | - | - |
| | Na podst. SF-36 | 0,732 -0,017* | 0,703* -0,049* | - | 0,700 (udar lub TIA) -0,051* | - | 0,736 (CABG) -0,012* | - | - | - |
| <i>Kontodimopoulos 2012</i> | Bez korekty zmiennych zakłócających | - | - | - | 0,710 -0,046* | - | - | 0,802 / +0,05* (nefropatia) | - | - |
| | Po korekcie zmiennych zakłócających | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| HUI 3 | | | | | | | | | | |
| <i>Dukes 2013</i> | Biorcy przeszczepu z właściwie kontrolowaną glikemią | - | - | - | - | - | - | - | - | 0,61 (przeszczep) |
| | Biorcy przeszczepu z niewłaściwie kontrolowaną glikemią | - | - | - | - | - | - | - | - | 0,65 (przeszczep) |
| <i>Maddigan 2006a (CCHS 2000-2001)</i> | 0,63 / -0,08 (choroba serca) | | | - | 0,67 -0,15 | - | - | - | - | - |
| <i>Maddigan 2006b (CCHS 2000-2001)</i> | -0,05 (choroba serca) | | | - | -0,11 | - | - | - | - | - |
| <i>Wexler 2006</i> | Korekta wpływu wieku i płci | - | - | -0,24 | -0,07 | - | - | - | - | - |
| | Regresja wieloraka bez uwzględnienia intensywności terapii | - | - | -0,13 | -0,02 | - | - | - | - | - |
| | Regresja wieloraka z uwzględnieniem intensywności terapii | - | - | -0,10 | -0,02 | - | - | - | - | - |

| Badanie / wariant oceny | Powikłania makronaczyniowe | | | | | | Nefropatia cukrzycowa | | |
|-------------------------|----------------------------|----|----|--------------------------|-----|-----|---------------------------------|----|----------------|
| | MI | UA | HF | Udar | TIA | Rev | Ma | RI | ESRD/RRT |
| | <i>TTO</i> | | | | | | | | |
| <i>Huang 2007</i> | - | - | - | Duży: 0,31 Mały: 0,70 | - | - | 0,64 (łagodna choroba nerek) | | 0,35 (ESRD) |

† Oszacowania uzyskane w modelu efektów stałych, wskazane przez autorów publikacji jako preferowane względem estymatorów uzyskanych w innych testowanych wariantach modeli

†† Użyteczność do roku od wystąpienia i w dłuższym okresie od wystąpienia zdarzenia

††† badana próba obejmowała poza chorymi na cukrzycę typu 2 także pacjentów z innymi typami cukrzycy; do tabeli ekstrahowano wartości marginalne zmniejszenia użyteczności, wskazane przez autorów pracy jako właściwe do stosowania w modelowaniu, jako wartości addytywne (pominięto nieskorygowane współczynniki użyteczności)

* Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej

* Obliczono na podstawie innych danych dostępnych w publikacji

** Inna niż niewydolność serca

*** Badana próba obejmowała chorych na cukrzycę typu 1 i 2, w nieokreślonej proporcji; badanie włączono do przeglądu ze względu na ograniczoną pulę użyteczności stanu zdrowia „rewaskularyzacja”

** Badana próba obejmowała chorych na cukrzycę typu 1 i 2, w nieokreślonej proporcji; badanie włączono do przeglądu ze względu na ograniczoną pulę użyteczności stanu zdrowia „ESRD”

‡ W publikacji dostępne również wagi użyteczności stanu zdrowia chorych z powikłaniami pojedynczymi i mnogimi oraz określonymi kombinacjami powikłań

‡‡ Wyłącznie pacjenci z właściwie kontrolowaną glikemią

Opis procesu wyboru wartości użyteczności do modelu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT jako źródło użyteczności stanów zdrowia w modelu ekonomicznym w pierwszym rzędzie rozpatrywano publikacje, w których pomiaru użyteczności dokonano kwestionariuszem EQ-5D (*EQ-5D index*), a jednoczesnej ocenie poddano najczęściej poszukiwanych stanów zdrowia (*AOTMiT 2016*). Podejście takie jest uzasadnione zalecanym w Wytycznych AOTMiT dążeniem do uwzględniania w modelu zestawu użyteczności pochodzących, o ile to możliwe, z jednego badania. Zestaw użyteczności wybrany do analizy podstawowej oraz zestawy testowane w analizie wrażliwości omówiono w Rozdziale 1.3.7.4.

3.2 Definicje punktów końcowych związanych ze zdarzeniami klinicznymi w badaniu EMPA-REG OUTCOME

Tabela 67. Definicje punktów końcowych w badaniu EMPA-REG OUTCOME.

| Punkt końcowy | Definicja |
|--|--|
| Zawał serca niezakończony zgonem | Termin „zawał serca” mógł być stosowany przy obecności dowodów martwicy mięśnia sercowego i obrazie klinicznym odpowiadającym niedokrwieniu mięśnia sercowego oraz jeżeli spełnione były kryteria definicji samoistnego zawału serca (zawał serca typu 1), zawału serca wtórnego do zwiększonego zapotrzebowania w tlen lub spadku jego podaży (zawał serca typu 2) lub zawału serca związanego z przezskórnymi interwencjami wieńcowymi lub udokumentowaną zakrzepicą w stencie (zawał serca typu 4a/4b). Szczegółowe definicje zawałów serca stosowane w badaniu podano w publikacji <i>Zinman 2015 (Supplementary Appendix, s. 22-25)</i> . Do zawałów serca nie zaliczono zawałów niemych. |
| Udar mózgu niezakończony zgonem | Nagłe wystąpienie nowego, przetrwałego ubytku neurologicznego, przypisanego zatorowi naczyń mózgowych lub krwotokowi mózgowemu, przy braku przyczyny innej niż naczyniowa. Wyniki badań neuroobrazowych mogły posłużyć jako wsparcie diagnozy klinicznej oraz ustaleniu, czy można wskazać ogniskowe uszkodzenie odpowiadające ostremu udarowi. Udary klasyfikowano jako niedokrwienne, krwotoczne lub o nieustalonej etiologii. Bardziej szczegółowo kryteria rozpoznania udaru mózgu oraz stosowaną w badaniu klasyfikacja udarów opisano w publikacji (<i>Zinman 2015 – Supplementary Appendix, s. 30-33</i>). |
| Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej | Wystąpienie niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji można było stwierdzić pod warunkiem spełnienia każdego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • brak podwyższenia biochemicznych wskaźników zawału serca, zgodnie z konwencjonalnie stosowanymi badaniami lub badaniami o porównywalnej czułości diagnostycznej; • obraz kliniczny - objawy sercowe trwające ≥ 10 minut i uznane w końcowym rozpoznaniu za objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, przy obecności jednego z następujących: dolegliwości występujące w spoczynku (<i>rest angina</i>), nowy przypadek (< 2 mies.) ciężkiej dławicy piersiowej, nasilająca się dławica piersiowa; • konieczność odbycia nieplanowej wizyty w ośrodku opieki zdrowotnej lub przyjęcia całonocnego; • niedokrwienie mięśnia sercowego udokumentowane wynikiem badania elektrokardiograficznego, obrazowania serca lub badania angiograficznego (szczegółowe kryteria - <i>Zinman 2015 - Supplementary Appendix, s. 26</i>). Data tego zdarzenia odpowiada dacie hospitalizacji, z uwzględnieniem całonocnego pozostawania pacjenta w szpitalnym oddziale ratunkowym lub oddziale diagnostyki bólu w klatce piersiowej. |
| Hospitalizacja z powodu niewydolności serca | Wystąpienie niewydolności serca wymagającej hospitalizacji można było stwierdzić pod warunkiem spełnienia każdego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • konieczność hospitalizacji zdefiniowana jako przyjęcie do szpitala lub co najmniej 12-godzinny pobyt w szpitalnym oddziale ratunkowym; • kliniczna manifestacja niewydolności serca (nowe wystąpienie lub pogorszenie), obejmująca co najmniej jeden z następujących: duszność, <i>orthopnoë</i>, napadowa duszność nocna, obrzęk, podstawne trzeszczenia, rozdęcie żył szyjnych, obecność trzeciego tonu lub rytmu cwałowego, radiologiczne dowody pogorszenia niewydolności serca; • zastosowanie dodatkowej lub intensyfikacja dotychczas stosowanej terapii – co najmniej jedno z następujących: rozpoczęcie leczenia doustnym lub dożylnym, lekiem działającym inotropowo lub obkurczającym naczynia; zwiększenie dawki doustnego lub dożylnego leku moczopędnego; rozpoczęcie mechanicznego wspomaganie krążenia lub interwencja chirurgiczna (mechaniczne wspomaganie krążenia, przeszczepienie serca, stymulacja komorowa w celu poprawy czynności serca) lub zastosowanie ultrafiltracji, hemofiltracji lub dializ ukierunkowanych na leczenie niewydolności serca. Zmiany wartości wskaźników biochemicznych (np. peptydu natriuretycznego typu B) spójne z rozpoznaniem zastoinowej niewydolności serca mogły stanowić wsparcie dla diagnozy. Data tego zdarzenia odpowiada dacie hospitalizacji, z uwzględnieniem całonocnego pozostawania pacjenta w szpitalnym oddziale ratunkowym lub oddziale diagnostyki bólu w klatce piersiowej. |

| Punkt końcowy | Definicja |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • pacjent leżący, głównie z powodu objawów niewydolności serca; • obrzęk płuc wystarczający do przyspieszenia oddechu (<i>tachypnœe</i>) i dolegliwości niewystępujących w przebiegu świeżego zawału serca ani w następstwie niemierności serca występującej przy braku pogorszenia niewydolności serca; • wstrząs kardiogeny nie towarzyszący świeżemu zawałowi serca ani niemierności serca występującej przy braku pogorszenia niewydolności serca (szczegółową definicję wstrząsu kardiogenego podano w publikacji <i>Zinman 2015 - Supplementary Appendix</i>, s. 21-22). <p><u>Zgon w wyniku udaru mózgu, zdarzenia mózgowo-naczyniowego</u> – zgon, który wystąpił do 30 dni po udarze, spowodowany udarem lub powikłaniem udaru.</p> <p><u>Zgon w wyniku innej przyczyny sercowo-naczyniowej</u> – zgon, który nastąpił w wyniku w pełni udokumentowanej przyczyny sercowo-naczyniowej, innej niż ujętej w w/w kategoriach, np. dysrytmii, zatorowości płucnej lub interwencji sercowo-naczyniowej. Także zgon spowodowany zawałem serca, który był bezpośrednim następstwem badania/procedury/operacji sercowo-naczyniowej.</p> |
| <p>Progresja do makroalbuminurii</p> | <p>Wartość wskaźnika albumina/kreatynina >300 mg/g.</p> |
| <p>Uszkodzenie nerek - podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, przy eGFR ≤45 ml/min/1,73 m²</p> | <p>Podwojenie stężenia kreatyniny (tj. wzrost stężenia kreatyniny do co najmniej dwukrotności wartości wyjściowej) oceniano względem wyjściowego stężenia kreatyniny w osoczu, tj. ostatniego oznaczenia poprzedzającego pierwsze przyjęcie leku w badaniu i jednocześnie wymagane było stwierdzenie wartości eGFR ≤45 ml/min/1,73 m² (MDRD) w tej samej próbce.</p> |
| <p>Rozpoczęcie terapii nerkozastępczej (niewydolność nerek)</p> | <p>Konieczność rozpoczęcia ciągłej terapii nerkozastępczej. Definicja ciągłej terapii nerkozastępczej została zawarta w PDMAP; brak dalszych szczegółów w opublikowanym protokole.</p> <p>Wystąpienie jednego z następujących zdarzeń::</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schyłkowa niewydolność nerek; • Hemodializa; • Dializa otrzewnowa; • Przeszczepienie nerki. |

3.3 Analiza statystyczna czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych

W przypadku niemal wszystkich zdarzeń klinicznych, dobrą jakość dopasowania do danych empirycznych z badania *EMPA-REG OUTCOME* uzyskano dla kilku, lub nawet wszystkich testowanych modeli parametrycznych, co znalazło odzwierciedlenie w niewielkich różnicach wartości kryteriów informacyjnych – Akaike i bayesowskiego (zob. Tabela 68). Z tego powodu, wyboru podstawowych modeli czasu do wystąpienia poszczególnych zdarzeń dokonano nie tylko w oparciu o jakość dopasowania do danych, lecz także zasadność biologiczną i kliniczną długookresowych projekcji krzywych oraz prostotę rozkładu (przy zbliżonej jakości dopasowania, preferowane są modele o mniejszej liczbie parametrów).

Zestawienie wartości AIC i BIC dla poszczególnych punktów końcowych oraz typów modeli zamieszczono w poniższej tabeli. Szersze uzasadnienie wyboru podstawowych modeli dla każdego z uwzględnionych zdarzeń klinicznych znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

Tabela 68. Jakość dopasowania (AIC i BIC) testowanych modeli parametrycznych czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych w EMPA-REG OUTCOME.

| Rozkład czasu do wystąpienia zdarzenia klinicznego | MI niezakończony zgonem Wykładniczy | | Udar niezakończony zgonem Weibull | | UA Wykładniczy | | HF Weibull | | TIA Wykładniczy | | Rev Wykładniczy | | Zgon CV Weibull | | Malbum Gompertz | | RI Wykładniczy | | RF Wykładniczy | | |
|--|-------------------------------------|-----|-----------------------------------|-----|----------------|-----|------------|-----|-----------------|-----|-----------------|-----|-----------------|-----|-----------------|-----|----------------|-----|----------------|-----|---|
| | AIC | BIC | AIC | BIC | AIC | BIC | AIC | BIC | AIC | BIC | AIC | BIC | AIC | BIC | AIC | BIC | AIC | BIC | AIC | BIC | |
| Weibull | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Log-normalny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Log-logistyczny | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Wykładniczy | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Uogólniony gamma | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Gompertz | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

AIC: kryterium informacyjne Akaike
 BIC: bayesowskie kryterium informacyjne
 MI: Zawał serca;
 UA: Niestabilna dławica piersiowa;
 HF: Niewydolność serca;
 TIA: Przemijający napad niedokrwienny;
 Rev: Rewaskularyzacja mięśnia sercowego;
 CV: Zdarzenia sercowo-naczyniowe;
 Malbum: Makroalbuminuria;
 RI: Uszkodzenie nerek;
 RF: Niewydolność nerek;

3.3.1 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.2 Zawał serca niezakończony zgonem

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

3.3.3 Udar mózgu niezakończony zgonem

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.4 Hospitalizacja z powodu niewydolności serca

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.5 Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.6 Rewaskularyzacja mięśnia sercowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

3.3.7 Przemijający napad niedokrwienny mózgu (TIA)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.8 Uszkodzenie nerek

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.9 Rozwinięcie makroalbuminurii

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.10 Niewydolność nerek (konieczność rozpoczęcia terapii nerkozastępczej).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.4 Współczynniki regresji parametrycznych modeli ryzyka zdarzeń klinicznych

Tabela 69. Współczynniki regresji parametrycznych modeli ryzyka zdarzeń klinicznych (analiza podstawowa).

| | | Zdarzenie kliniczne | | | | | | | | | |
|----|----|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| 1 | 2 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 3 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 2 | 3 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 4 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3 | 4 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 5 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 4 | 5 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 6 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 5 | 6 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 7 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 6 | 7 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 8 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 7 | 8 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 9 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 8 | 9 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 10 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 9 | 10 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 11 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 10 | 11 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 12 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |

UA: Niestabilna dławica piersiowa;
 CABG: Pomostowanie aortalno-wieńcowe;
 HF: Niewydolność serca;
 TIA: Przemijający napad niedokrwienny;
 Rev: Rewaskularyzacja mięśnia sercowego;
 CV: Zdarzenia sercowo-naczyniowe;
 Malbum: Makroalbuminuria;
 RI: Uszkodzenie nerek;
 RF: Niewydolność nerek;
 MCAD: Wielonaczyniowa choroba wieńcowa;
 SVCAD: Jednonaczyniowa choroba wieńcowa;
 PAD: Choroba tętnic obwodowych;

Tabela 70. Współczynniki regresji dla terapii empagliflozyną w scenariuszach testowanych w ramach AW.

| Scenariusz | CV | MCAD | SVCAD | PAD | Rev | TIA | HF | UA | Współczynniki regresji | | | |
|------------|----|------|-------|-----|-----|-----|----|----|------------------------|------|------|------|
| | | | | | | | | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1 | | | | | | | | | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 2 | | | | | | | | | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 3 | | | | | | | | | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 4 | | | | | | | | | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 5 | | | | | | | | | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 6 | | | | | | | | | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 7 | | | | | | | | | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 8 | | | | | | | | | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 9 | | | | | | | | | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 10 | | | | | | | | | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |

3.5 Macierze kowariancji współczynników regresji w modelach czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych (PSA)

Tabela 71. Macierz kowariancji współczynników regresji; zawał serca niezakończony zgonem.

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 2 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 3 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 4 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 5 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 6 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 7 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 8 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 9 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 10 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 11 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 12 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 13 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 14 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |

Tabela 72. Macierz kowariancji współczynników regresji; udar mózgu niezakończony zgonem.

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
|----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 2 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 3 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 4 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 5 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 6 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 7 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 8 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 9 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 10 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 11 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 12 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 13 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |

Tabela 73. Macierz kowariancji współczynników regresji; hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (UA).

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
|----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 2 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 3 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 4 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 5 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 6 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 7 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 8 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 9 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 10 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 11 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 12 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 13 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|
| 1 | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | | | | | | | | | | | | | | |

Tabela 77. Macierz kowariancji współczynników regresji; zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 2 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 3 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 4 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 5 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 6 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 7 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 8 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 9 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

Tabela 80. Macierz kowariancji współczynników regresji; niewydolność nerek (konieczność rozpoczęcia terapii nerkozastępczej).

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 2 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 3 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 4 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 5 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 6 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 7 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 8 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| 9 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

3.6 Analiza wrażliwości kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia

3.6.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Tabela 81. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-efektywności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.

| Wariant analizy wrażliwości | Koszty – EMPA+STD [zł] | Koszty – STD [zł] | Różnica kosztów [zł] | Efekty – EMPA+STD [LY] | Efekty – STD [LY] | Różnica efektów [LYG] | ICER [zł/LYG] | Zmiana ICER [%] | Cena progowa Jardiance [zł] * |
|--|------------------------|-------------------|----------------------|------------------------|-------------------|-----------------------|---------------|-----------------|-------------------------------|
| wariant podstawowy | | | | | | | | | |
| brak dyskontowania | | | | | | | | | |
| horyzont czasowy: 10 lat | | | | | | | | | |
| wyniki kliniczne dla populacji nieleczonej insuliną (Wariant 1) | | | | | | | | | |
| wyniki kliniczne dla populacji nieleczonej insuliną (Wariant 2) | | | | | | | | | |
| minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV | | | | | | | | | |
| maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV | | | | | | | | | |
| minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych | | | | | | | | | |
| maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych | | | | | | | | | |
| skuteczność EMPA z uwzględnieniem punktów istotnych statystycznie | | | | | | | | | |
| minimalne koszty powikłań | | | | | | | | | |
| maksymalne koszty powikłań | | | | | | | | | |
| uwzględnienie kosztów powikłań w kolejnych latach | | | | | | | | | |
| uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (wszystkie) | | | | | | | | | |
| uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (refundowane) | | | | | | | | | |
| dawka EMPA zgodna z DDD | | | | | | | | | |
| kohorta - chorzy po zawale serca | | | | | | | | | |
| kohorta - chorzy po udarze mózgu | | | | | | | | | |
| kohorta - region: Europa | | | | | | | | | |

* Cena zbytu netto za opakowanie Jardiance®, przy której koszt uzyskania dodatkowego LYG jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (130 002 zł/LYG)

Wykres 44. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-efektywności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.

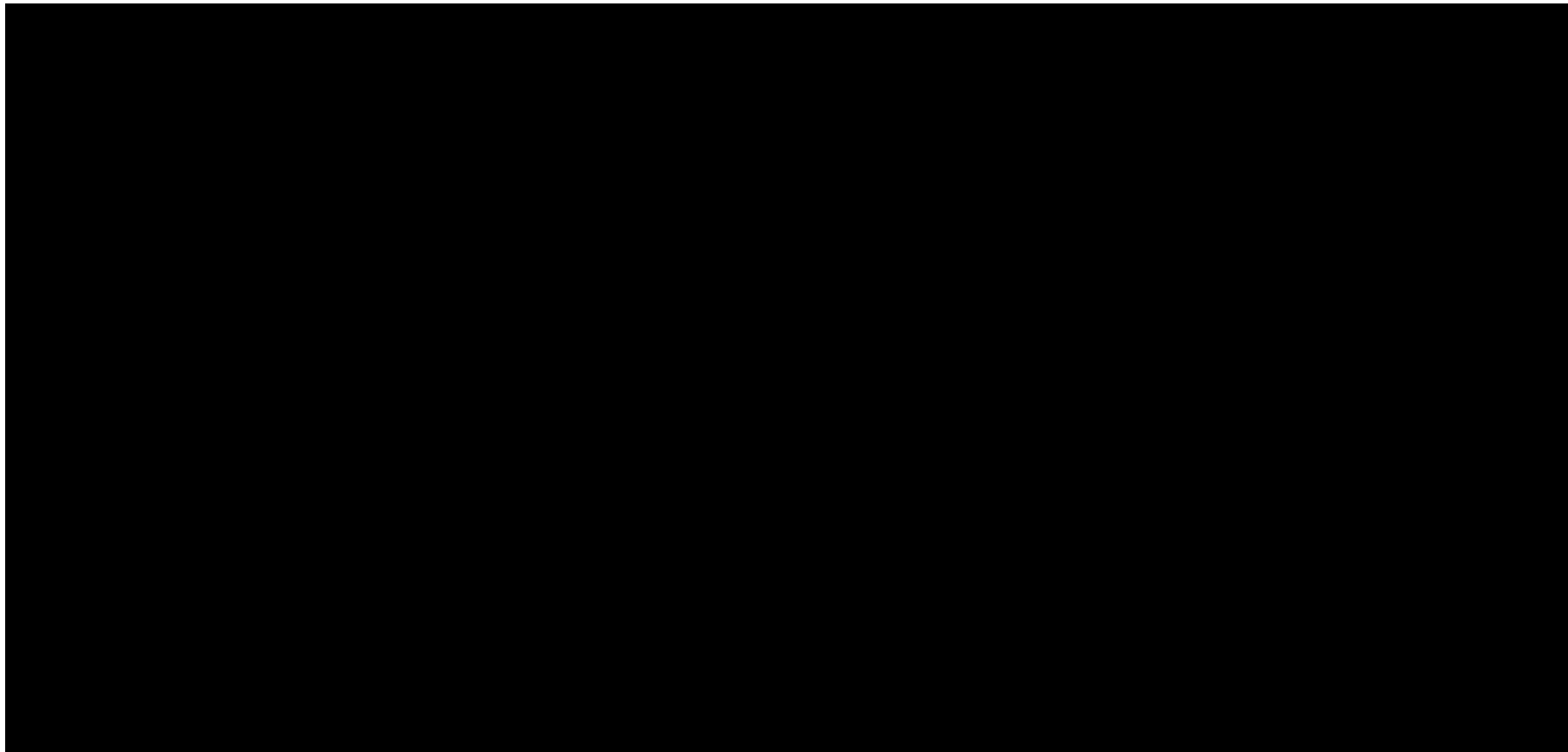
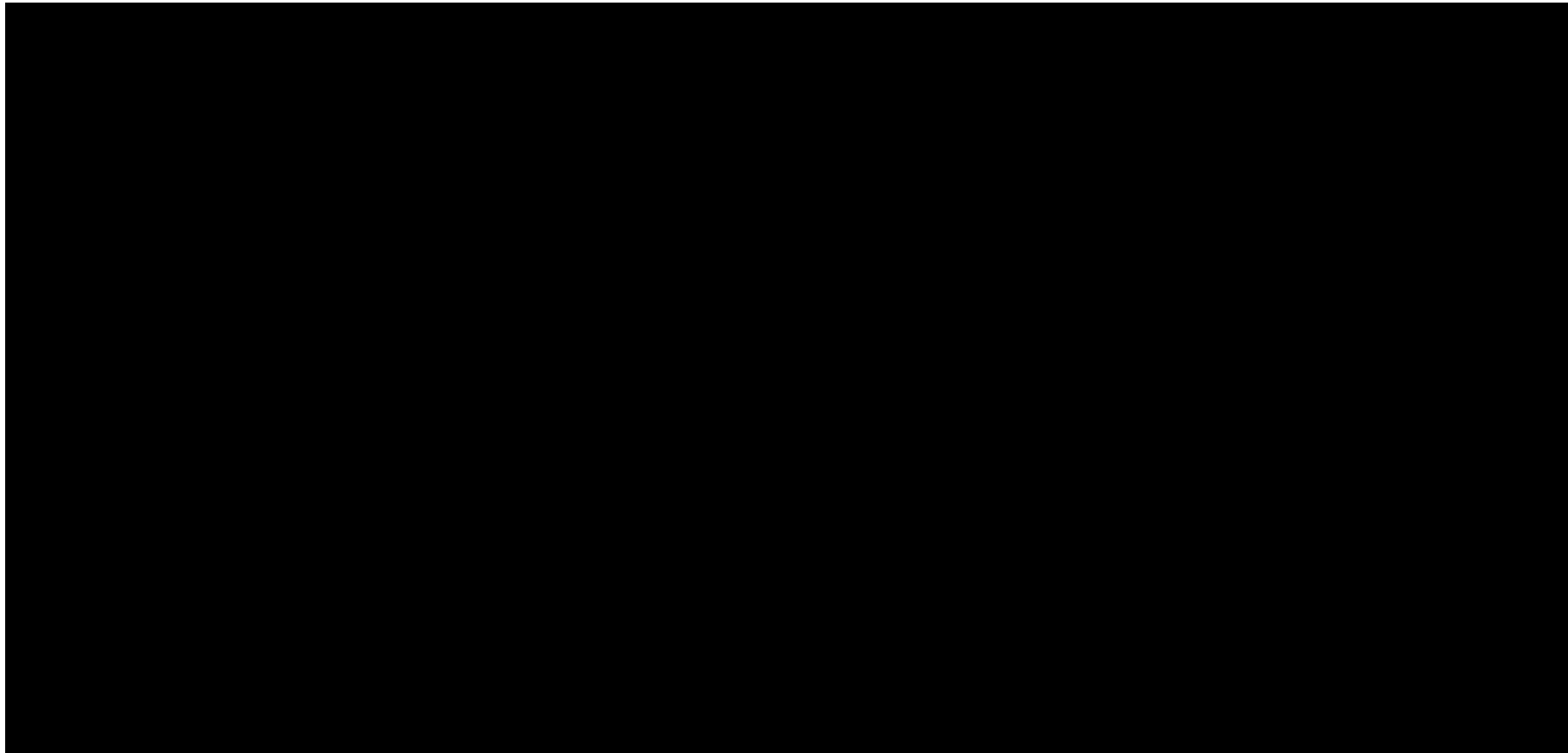


Tabela 82. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-efektywności; PPP, z uwzględnieniem RSS.

| Wariant analizy wrażliwości | Koszty – EMPA+STD [zł] | Koszty – STD [zł] | Różnica kosztów [zł] | Efekty – EMPA+STD [LY] | Efekty – STD [LY] | Różnica efektów [LYG] | ICER [zł/LYG] | Zmiana ICER [%] | Cena progowa Jardiance [zł] * |
|--|------------------------|-------------------|----------------------|------------------------|-------------------|-----------------------|---------------|-----------------|-------------------------------|
| wariant podstawowy | | | | | | | | | |
| brak dyskontowania | | | | | | | | | |
| horyzont czasowy: 10 lat | | | | | | | | | |
| wyniki kliniczne dla populacji nieleczonej insuliną (Wariant 1) | | | | | | | | | |
| wyniki kliniczne dla populacji nieleczonej insuliną (Wariant 2) | | | | | | | | | |
| minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV | | | | | | | | | |
| maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV | | | | | | | | | |
| minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych | | | | | | | | | |
| maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych | | | | | | | | | |
| skuteczność EMPA z uwzględnieniem punktów istotnych statystycznie | | | | | | | | | |
| minimalne koszty powikłań | | | | | | | | | |
| maksymalne koszty powikłań | | | | | | | | | |
| uwzględnienie kosztów powikłań w kolejnych latach | | | | | | | | | |
| uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (wszystkie) | | | | | | | | | |
| uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (refundowane) | | | | | | | | | |
| dawka EMPA zgodna z DDD | | | | | | | | | |
| kohorta - chorzy po zawale serca | | | | | | | | | |
| kohorta - chorzy po udarze mózgu | | | | | | | | | |
| kohorta - region: Europa | | | | | | | | | |

* Cena zbytu netto za opakowanie Jardiance®, przy której koszt uzyskania dodatkowego LYG jest równy wysokości proggu kosztowej efektywności (130 002 zł/LYG)

Wykres 45. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-efektywności; PPP, z uwzględnieniem RSS.



3.6.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Tabela 83. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-efektywności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.

| Wariant analizy wrażliwości | Koszty – EMPA+STD [zł] | Koszty – STD [zł] | Różnica kosztów [zł] | Efekty – EMPA+STD [LY] | Efekty – STD [LY] | Różnica efektów [LYG] | ICER [zł/LYG] | Zmiana ICER [%] | Cena progowa Jardiance [zł] * |
|--|------------------------|-------------------|----------------------|------------------------|-------------------|-----------------------|---------------|-----------------|-------------------------------|
| wariant podstawowy | 16 023 | 16 023 | 0 | 16 023 | 16 023 | 0 | 16 023 | - | 130 002 |
| brak dyskontowania | 14 333 | 14 333 | 0 | 14 333 | 14 333 | 0 | 14 333 | -10,5% | 130 002 |
| horyzont czasowy: 10 lat | 42 022 | 42 022 | 0 | 42 022 | 42 022 | 0 | 42 022 | 162,3% | 130 002 |
| wyniki kliniczne dla populacji nieleczonej insuliną (Wariant 1) | 15 555 | 15 555 | 0 | 15 555 | 15 555 | 0 | 15 555 | -2,9% | 130 002 |
| wyniki kliniczne dla populacji nieleczonej insuliną (Wariant 2) | 14 832 | 14 832 | 0 | 14 832 | 14 832 | 0 | 14 832 | -7,4% | 130 002 |
| minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV | 38 493 | 38 493 | 0 | 38 493 | 38 493 | 0 | 38 493 | 140,2% | 130 002 |
| maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV | 10 666 | 10 666 | 0 | 10 666 | 10 666 | 0 | 10 666 | -33,4% | 130 002 |
| minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych | 27 259 | 27 259 | 0 | 27 259 | 27 259 | 0 | 27 259 | 70,1% | 130 002 |
| maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych | 10 724 | 10 724 | 0 | 10 724 | 10 724 | 0 | 10 724 | -33,1% | 130 002 |
| skuteczność EMPA z uwzględnieniem punktów istotnych statystycznie | 21 587 | 21 587 | 0 | 21 587 | 21 587 | 0 | 21 587 | 34,7% | 130 002 |
| minimalne koszty powikłań | 16 499 | 16 499 | 0 | 16 499 | 16 499 | 0 | 16 499 | 3,0% | 130 002 |
| maksymalne koszty powikłań | 15 640 | 15 640 | 0 | 15 640 | 15 640 | 0 | 15 640 | -2,4% | 130 002 |
| uwzględnienie kosztów powikłań w kolejnych latach | 19 462 | 19 462 | 0 | 19 462 | 19 462 | 0 | 19 462 | 21,5% | 130 002 |
| uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (wszystkie) | 14 983 | 14 983 | 0 | 14 983 | 14 983 | 0 | 14 983 | -6,5% | 130 002 |
| uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (refundowane) | 15 397 | 15 397 | 0 | 15 397 | 15 397 | 0 | 15 397 | -3,9% | 130 002 |
| dawka EMPA zgodna z DDD | 30 685 | 30 685 | 0 | 30 685 | 30 685 | 0 | 30 685 | 91,5% | 130 002 |
| kohorta - chorzy po zawale serca | 16 473 | 16 473 | 0 | 16 473 | 16 473 | 0 | 16 473 | 2,8% | 130 002 |
| kohorta - chorzy po udarze mózgu | 16 590 | 16 590 | 0 | 16 590 | 16 590 | 0 | 16 590 | 3,5% | 130 002 |
| kohorta - region: Europa | 16 799 | 16 799 | 0 | 16 799 | 16 799 | 0 | 16 799 | 4,8% | 130 002 |

* Cena zbytu netto za opakowanie Jardiance®, przy której koszt uzyskania dodatkowego LYG jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (130 002 zł/LYG)

Wykres 46. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-efektywności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.

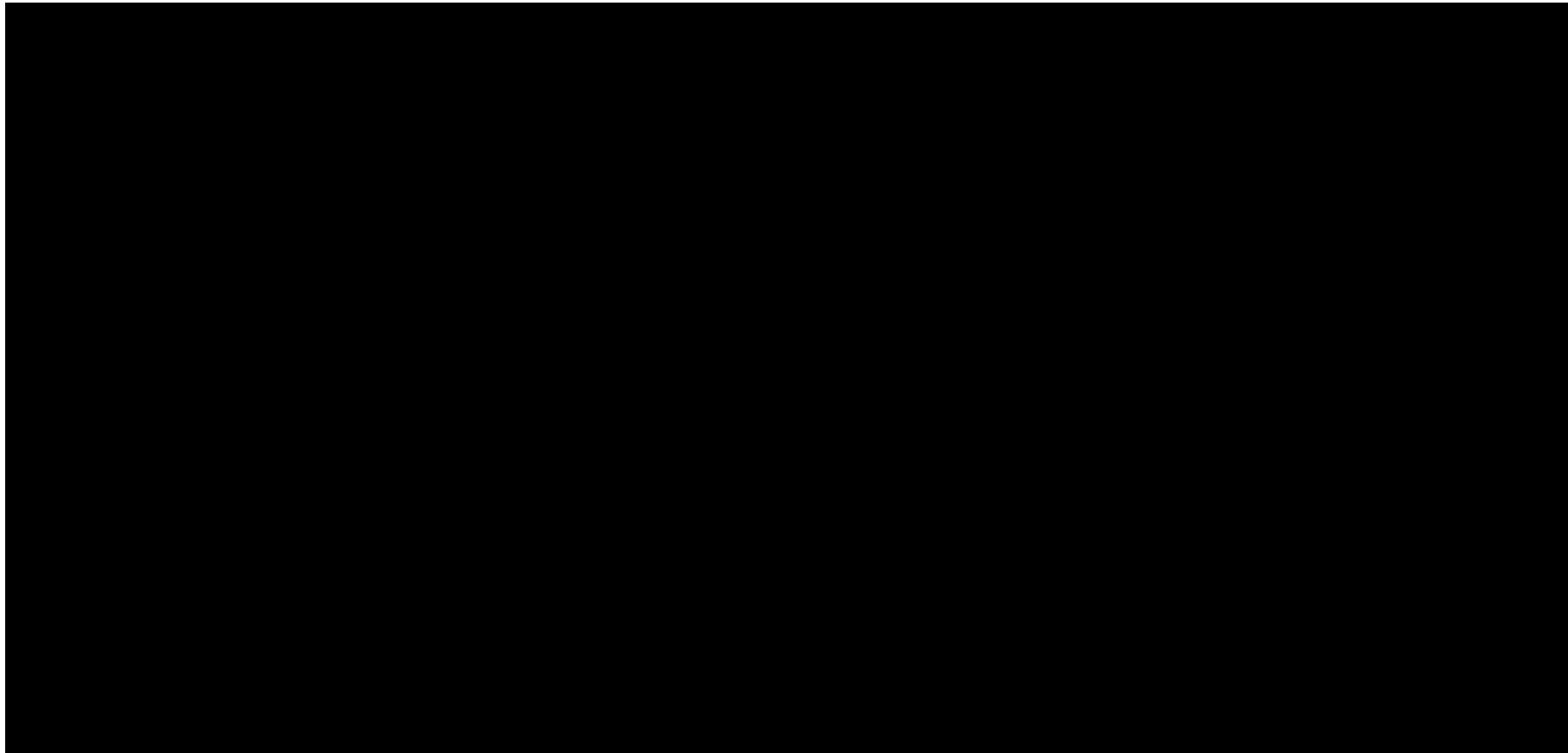
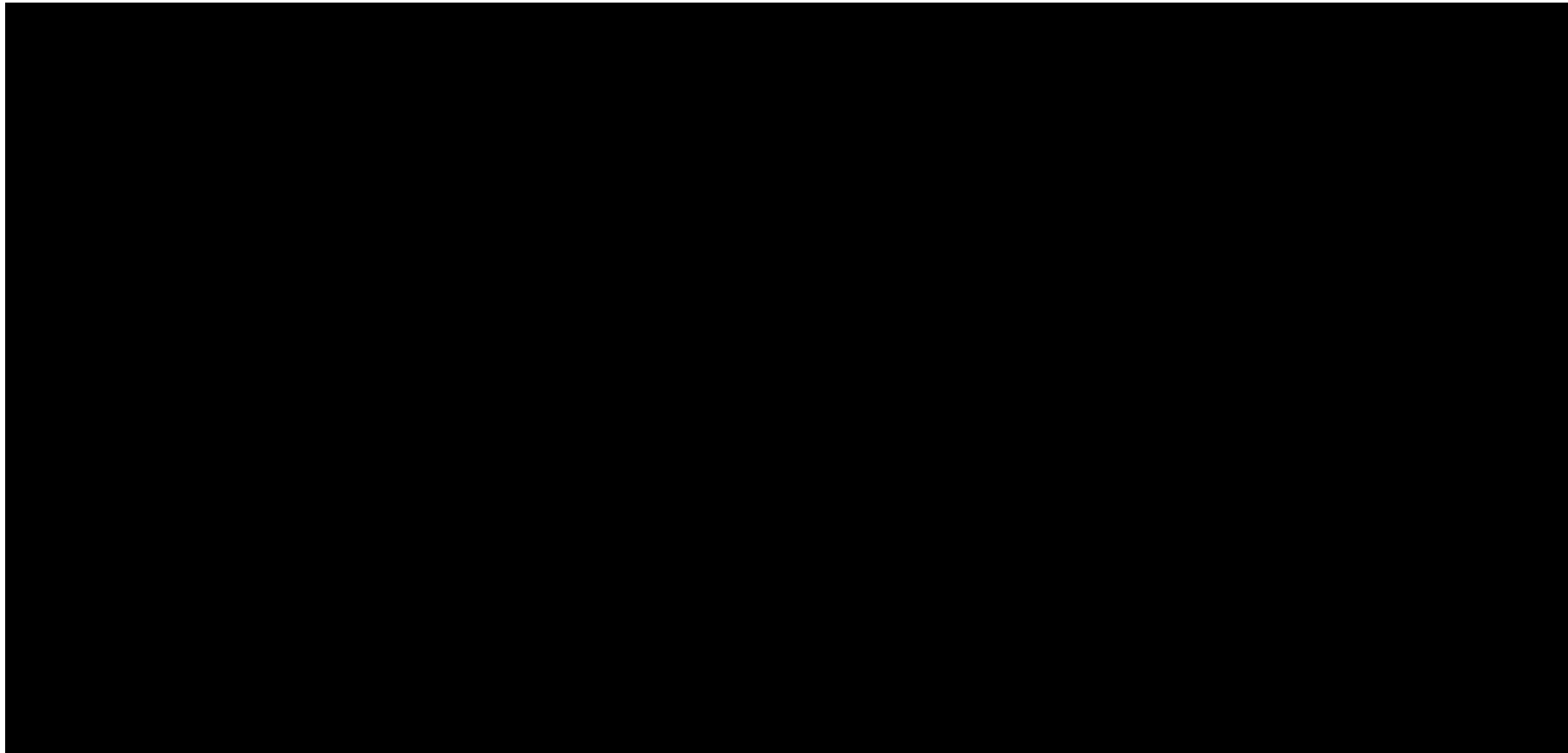


Tabela 84. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-efektywności; PPP, bez uwzględnienia RSS.

| Wariant analizy wrażliwości | Koszty – EMPA+STD [zł] | Koszty – STD [zł] | Różnica kosztów [zł] | Efekty – EMPA+STD [LY] | Efekty – STD [LY] | Różnica efektów [LYG] | ICER [zł/LYG] | Zmiana ICER [%] | Cena progowa Jardiance [zł] * |
|--|------------------------|-------------------|----------------------|------------------------|-------------------|-----------------------|---------------|-----------------|-------------------------------|
| wariant podstawowy | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | 10 159 | - | ██████ |
| brak dyskontowania | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | 9 235 | -9,1% | ██████ |
| horyzont czasowy: 10 lat | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | 26 829 | 164,1% | ██████ |
| wyniki kliniczne dla populacji nielezionej insuliną (Wariant 1) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | 10 231 | 0,7% | ██████ |
| wyniki kliniczne dla populacji nielezionej insuliną (Wariant 2) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | 9 294 | -8,5% | ██████ |
| minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | 24 815 | 144,3% | ██████ |
| maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń CV | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | 6 613 | -34,9% | ██████ |
| minimalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | 20 810 | 104,9% | ██████ |
| maksymalna skuteczność EMPA w redukcji zdarzeń mikronaczyniowych | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | 5 289 | -47,9% | ██████ |
| skuteczność EMPA z uwzględnieniem punktów istotnych statystycznie | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | 15 584 | 53,4% | ██████ |
| minimalne koszty powikłań | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | 10 634 | 4,7% | ██████ |
| maksymalne koszty powikłań | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | 9 775 | -3,8% | ██████ |
| uwzględnienie kosztów powikłań w kolejnych latach | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | 13 577 | 33,6% | ██████ |
| uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (wszystkie) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | 9 587 | -5,6% | ██████ |
| uwzględnienie kosztów innych leków przeciwcukrzycowych (refundowane) | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | 9 587 | -5,6% | ██████ |
| dawka EMPA zgodna z DDD | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | 20 423 | 101,0% | ██████ |
| kohorta - chorzy po zawale serca | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | 10 564 | 4,0% | ██████ |
| kohorta - chorzy po udarze mózgu | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | 10 667 | 5,0% | ██████ |
| kohorta - region: Europa | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | ██████ | 10 883 | 7,1% | ██████ |

* Cena zbytu netto za opakowanie Jardiance®, przy której koszt uzyskania dodatkowego LYG jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (130 002 zł/LYG)

Wykres 47. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-efektywności; PPP, bez uwzględnienia RSS.



3.7 Koszty leczenia powikłań cukrzycy typu 2 – przegląd i dobór źródeł

W ocenie kosztów leczenia wyróżnionych w modelu powikłań cukrzycy typu 2 korzystano z opublikowanych badań, w których oceniono koszty leczenia danego powikłania w warunkach polskich (data publikacji: lata 2000 – 2016), jak również analizy kosztów, dostępne w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT jako element analiz ekonomicznych (zlecenia Ministra Zdrowia z lat 2013 - 2016).

W celu identyfikacji polskich badań kosztów i badań ekonomicznych skonstruowano strategię wyszukiwania, którą zastosowano w bazie *Embase.com* (przeszukiwane zasoby: Embase i Medline). Polskie, niepublikowane analizy ekonomiczne identyfikowano poprzez przegląd materiałów związanych z realizacją zleceń Ministra Zdrowia dotyczących oceny leków stosowanych w leczeniu cukrzycy i stanów przedcukrzycowych w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT (analizowano zlecenia Ministra Zdrowia z lat 2013 - 2016). Przeprowadzono również uzupełniające wyszukiwanie w wyszukiwarce *Google.com* oraz przeanalizowano listy referencyjne włączonych badań i analiz.

Tabela 85. Strategia wyszukiwania polskich badań kosztów powikłań cukrzycy typu 2 (Embase i Medline via Embase.com).

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Wyniki wyszukiwania |
|---|--|---------------------|
| 1 | 'diabetes mellitus'/exp OR diabetes:ab,ti OR 'diabetic':ab,ti OR 'diabetics':ab,ti | 887 821 |
| 2 | cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR 'financial burden':ab,ti OR 'financial impact':ab,ti OR 'budget impact':ab,ti OR 'budgetary impact':ab,ti OR economic:ab,ti | 664 115 |
| 3 | poland:ab,ti OR polish:ab,ti OR polish:la OR poland:cy | 283 126 |
| 4 | #1 AND #2 AND #3 | 192 |
| 5 | #4 AND [2000-2016]/py | 178 |
| Data przeszukania bazy danych: 30 października 2016 rok | | |

Poszukiwanym punktem końcowym był roczny koszt powikłania (bezpośrednie koszty medyczne – perspektywa płatnika publicznego lub wspólna z pacjentem) oszacowany w przeliczeniu na jednego pacjenta. Koszty podane na większą populację chorych brano pod uwagę jako źródło jedynie w tych przypadkach, w których możliwe było wiarygodne ustalenie liczby pacjentów, w których uzyskano opublikowany koszt i samodzielne obliczenie kosztu przypadającego na pojedynczego chorego. Wyjątkowo poszukiwano kosztów powikłań ocenionych u chorych na cukrzycę typu 2, a w przypadku nieodnalezienia takich danych dopuszczano koszt powikłania oceniony w szerszej populacji chorych.

W przypadku danych pochodzących z analiz wnioskodawców udostępnionych w BIP AOTMiT każdorazowo sprawdzano, czy weryfikacja dotycząca przyjętej przez autorów metody oceny kosztów była pozytywna (tj. czy AOTMiT nie zgłosiła uwag podważających wiarygodność danego oszacowania).

3.7.1 Zawał serca niezakończony zgonem

Zestawienie zidentyfikowanych prac, w których oceniono koszty zawału serca u chorego na cukrzycę typu 2 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 86. Koszt zawału serca - zestawienie źródeł danych

| Opublikowane analizy ekonomiczne | Niepublikowane analizy zweryfikowane przez AOTMiT* |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Grzeszczak 2012 Szmurło 2011 Hałdaś 2015 | <ul style="list-style-type: none"> Abasaglar 2016 (INAR Instytut Arcana) [+] Komboglyze 2015 (HealthQuest) [+] Forxiga 2014 (HealthQuest) [-] Invokana 2014 (HTA Consulting) [+] Janumet 2014 (HealthQuest) [+] Januvia 2014 (HealthQuest) [+] Lantus 2014 (HTA Consulting) [+] Levemir 2014 (Aestimo) [+] Ristaben 2014 (HealthQuest) [+] Ristfor 2014 (HealthQuest) [+] Forxiga 2013 (Aestimo) [+] |

* Nazwa produktu leczniczego stanowiącego przedmiot analizy, rok zlecenia MZ (wykonawca); nie uwzględniono analiz, w których poszukiwane dane zostały ukryte lub pochodziły z innych odnalezionych źródeł

[+] oszacowanie kosztów pozytywnie zweryfikowane przez AOTMiT / [-]: negatywne uwagi w analizie weryfikacyjnej

Zestawienie oszacowań rocznego kosztu leczenia zawału serca u chorego na cukrzycę typu 2, wg w/w prac przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 87. Koszt zawału serca – zestawienie oszacowań

| Źródło† | Parametr | Roczny koszt na 1 pacjenta [zł] | | Rok* | Uwagi dotyczące metodyki oceny |
|---|---|---------------------------------|-----------|------|---|
| | | PPP | PPP+P | | |
| Polskie analizy ekonomiczne zweryfikowane przez AOTMiT | | | | | |
| Abasaglar 2016 | Pierwsze 6 miesięcy | 11 052,13 | 11 193,75 | 2016 | Średnia arytmetyczna z wartości z Janumet 2014, Invokana 2014, Lantus 2014; Levemir 2014, Komboglyze 2015; uaktualniono o współczynniki zmiany cen w zakresie zdrowia na podstawie danych GUS na kwiecień 2016 r. |
| | Kontynuacja leczenia – kolejne okresy 6-mies. | 1 561,74 | 1 592,29 | | |
| Janumet 2014, Januvia 2014, Ristaben | Pierwszy rok | 11 652,14 | 12 194,57 | 2014 | Oszacowano na podst. danych uzyskanych od ekspertów klinicznych, danych sprawozdawczych NFZ (statystyki JGP, zarządzenia Prezesa NFZ) i wykazu leków refundowanych |

| Źródło† | Parametr | Roczny koszt na 1 pacjenta [zł] | | Rok* | Uwagi dotyczące metodyki oceny |
|---|-------------------------------------|---------------------------------|-----------|------|--|
| | | PPP | PPP+P | | |
| <i>2014, Ristfor 2014</i> | Kolejny rok | 3 996,89 | 3 996,89 | | Założenie: koszt taki jak leczenie ChNS w kolejnym roku Oszacowanie kosztu ChNS na podst. badania EUROASPIRE III |
| <i>Lantus 2014, Invokana 2014</i> | Pierwszy rok | 12 679,37 | 12 765,80 | 2014 | - |
| | Kolejny rok | 2 707,89 | 2 794,33 | | |
| <i>Levemir 2014</i> | Pierwszy rok | 12 857,29 | 12 984,43 | 2014 | Na podst.: <i>Szyguła-Jurkiewicz 2006</i> , statystyki JGP, zarządzenia Prezesa NFZ, komunikaty DGL, wykaz leków refundowanych |
| | Kolejny rok | 2 943,81 | 3 070,95 | | |
| <i>Kombaglyze 2015, Forxiga 2014</i> | Pierwszy rok – niezakończony zgonem | 11 981,00 | - | 2013 | Na podst. <i>Grzeszczak 2012</i> , uaktualniono o współczynniki zmiany cen w zakresie zdrowia na podstawie danych GUS na 2013 r. |
| | Kontynuacja leczenia | 2 953,00 | - | | |
| <i>Forxiga 2013</i> | Pierwszy rok | 9 587,67 | 9 587,67 | 2012 | Na podst.: statystyki JGP, zarządzenia Prezesa NFZ, <i>Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych PL-ACS</i> |
| | Kontynuacja leczenia | 2 006,25 | 2 006,25 | | |
| Polskie opublikowane analizy ekonomiczne | | | | | |
| <i>Grzeszczak 2012</i> | Pierwszy rok | 10 338,00 | - | 2009 | Na podst.: <i>Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych PL-ACS</i> |
| | Kontynuacja leczenia | 2 548,00 | - | 2009 | |
| <i>Szurło 2011</i> | Pierwszy rok | 9 476,00 ** (2300,00 €) | - | 2011 | Na podst.: opinie ekspertów, taryfikatory płatnika publicznego |
| | Kolejne lata | 2 842,80 ** (690,00 €) | - | 2011 | |
| <i>Hałdaś 2015</i> | Pierwszy rok | - | 13 363,54 | 2015 | Na podst.: Statystyka JGP - Narodowy Fundusz Zdrowia |
| | Kolejne lata | - | 2 942,84 | 2015 | |

* Rok, na który aktualne jest dane oszacowanie kosztu;

** 4,12 zł średnia kurs Euro w 2011 r.;

^ 3,90 zł średnia kurs Euro w 2006 r.

Wartości wybrane do analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.3.7.5.2.

3.7.2 Udar mózgu niezakończony zgonem

Zestawienie zidentyfikowanych prac, w których oceniono koszty udaru mózgu u chorego na cukrzycę typu 2 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 88. Koszt udaru mózgu - zestawienie źródeł danych

| Opublikowane analizy ekonomiczne | Niepublikowane analizy zweryfikowane przez AOTMiT* |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Grzeszczak 2012 Szmurło 2011 Hałdaś 2015 | <ul style="list-style-type: none"> Abasaglar 2016 (INAR Instytut Arcana) [+] Komboglyze 2015 (HealthQuest) [+] Forxiga 2014 (HealthQuest) [+] Invokana 2014 (HTA Consultig) [+] Janumet 2014 (HealthQuest) [+] Januvia 2014 (HealthQuest) [+] Lantus 2014 (HTA Consulting) [+] Levemir 2014 (Aestimo) [+] Ristaben 2014 (HealthQuest) [+] Ristfor 2014 (HealthQuest) [+] Forxiga 2013 (Aestimo) [+] |

* Nazwa produktu leczniczego stanowiącego przedmiot analizy, rok zlecenia MZ (wykonawca); nie uwzględniono analiz, w których poszukiwane dane zostały ukryte lub pochodziły z innych odnalezionych źródeł

[+] oszacowanie kosztów pozytywnie zweryfikowane przez AOTMiT / [-]: negatywne uwagi w analizie weryfikacyjnej

Zestawienie oszacowań rocznego kosztu leczenia udaru mózgu u chorego na cukrzycę typu 2, wg w/w prac przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 89. Koszt udaru mózgu – zestawienie oszacowań

| Źródło† | Parametr | Roczny koszt na 1 pacjenta [zł] | | Rok* | Uwagi dotyczące metodyki oceny |
|---|---|---------------------------------|-----------|------|---|
| | | PPP | PPP+P | | |
| Polskie analizy ekonomiczne zweryfikowane przez AOTMiT | | | | | |
| Abasaglar 2016 | Pierwsze 6 miesięcy | 16 638,93 | 16 643,60 | 2016 | Średnia arytmetyczna z wartości z Janumet 2014, Invokana 2014, Lantus 2014; Levemir 2014, Komboglyze 2015; uaktualniono o współczynniki zmiany cen w zakresie zdrowia na podstawie danych GUS na kwiecień 2016 r. |
| | Kontynuacja leczenia – kolejne okresy 6-mies. | 1 975,46 | 1 980,12 | | |
| Janumet 2014, Januvia 2014, Ristaben 2014, Ristfor 2014 | Pierwszy rok | 30 408,92 | 30 408,92 | 2014 | Na podst. badania EUROASPIRE III |
| | Kolejny rok | 9 425,23 | 9 425,23 | | |
| Levemir 2014 | Pierwszy rok | 19 454,78 | 19 469,77 | 2014 | Na podst.: statystyki JGP, zarządzania Prezesa NFZ, Skibicka 2010, Grochulska 2012, wykaz leków refundowanych |
| | Kolejny rok | 859,71 | 874,70 | | |
| Lantus 2014, Invokana 2014 | Pierwszy rok | 12 711,88 | 12 727,30 | 2014 | - |
| | Kolejny rok | 437,95 | 453,37 | | |

| Źródło† | Parametr | Roczny koszt na 1 pacjenta [zł] | | Rok* | Uwagi dotyczące metodyki oceny |
|---|-------------------------------------|---------------------------------|-----------|------|--|
| | | PPP | PPP+P | | |
| <i>Kombaglyze 2015, Forxiga 2014</i> | Pierwszy rok – niezakończony zgonem | 15 920,00 | - | 2013 | Na podst. <i>Grzeszczak 2012</i> , uaktualniono o współczynniki zmiany cen w zakresie zdrowia na podstawie danych GUS na 2013 r. |
| | Kontynuacja leczenia | 8 175,00 | - | | |
| <i>Forxiga 2013</i> | Pierwszy rok | 15 280,00 | 15 280,00 | 2012 | Na podst. Niewada M, Skibicka I, Skowrońska M, Kamiński B, Członkowski A, Członkowska A. <i>Cost of Stroke Study Collaborative Group</i> |
| | Kontynuacja leczenia | 7 870,54 | 7 870,54 | | |
| Polskie opublikowane analizy ekonomiczne | | | | | |
| <i>Grzeszczak 2012</i> | Pierwszy rok | 13 737,00 | - | 2009 | Niewada M. 2009 w imieniu <i>Cost of Stroke Study Collaborative Group</i> (informacja osobista) |
| | Kontynuacja leczenia | 7 054,00 | - | 2009 | |
| <i>Szurło 2011</i> | Pierwszy rok | 14 148,08** (3 434,00 €) | - | 2011 | Na podst.: opinie ekspertów, taryfikatory płatnika publicznego |
| | Kolejne lata | 7 267,68** (1 764,00 €) | - | 2011 | |
| <i>Hałdaś 2015</i> | Pierwszy rok | - | 12 866,29 | 2015 | Na podst.: Statystyka JGP - Narodowy Fundusz Zdrowia |
| | Kolejne lata | - | 437,86 | 2015 | |

* Rok, na który aktualne jest dane oszacowanie kosztu;

** 4,12 zł średnia kurs Euro w 2011 r.;

^ 3,90 zł średnia kurs Euro w 2006 r.

Wartości wybrane do analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.3.7.5.2.

3.7.3 Niestabilna dławica piersiowa

Zestawienie zidentyfikowanych prac, w których oceniono koszty niestabilnej dławicy piersiowej u chorego na cukrzycę typu 2 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 90. Koszt niestabilnej dławicy piersiowej - zestawienie źródeł danych

| Opublikowane analizy ekonomiczne | Niepublikowane analizy zweryfikowane przez AOTMiT* |
|----------------------------------|--|
|----------------------------------|--|

• *Hałdaś 2015*

• *Lantus 2014 (HTA Consulting) [+]*

* Nazwa produktu leczniczego stanowiącego przedmiot analizy, rok zlecenia MZ (wykonawca); nie uwzględniono analiz, w których poszukiwane dane zostały ukryte lub pochodziły z innych odnalezionych źródeł

Zestawienie oszacowań rocznego kosztu leczenia niestabilnej dławicy piersiowej u chorego na cukrzycę typu 2, wg w/w prac przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 91. Koszt niestabilnej dławicy piersiowej – zestawienie oszacowań

| Źródło† | Parametr | Roczny koszt na 1 pacjenta [zł] | | Rok* | Uwagi dotyczące metodyki oceny |
|---|----------------------------------|---------------------------------|--------|------|--|
| | | PPP | PPP+P | | |
| Polskie analizy ekonomiczne zweryfikowane przez AOTMiT | | | | | |
| Lantus 2014 | Dusznicza bolesna - pierwszy rok | 819,37 | 868,11 | 2014 | - |
| | Dusznicza bolesna - kolejny rok | 819,37 | 868,11 | | |
| Polskie opublikowane analizy ekonomiczne | | | | | |
| Hałdaś 2015 | Dusznicza bolesna - pierwszy rok | - | 844,58 | 2015 | Na podst.: Statystyka JGP - Narodowy Fundusz Zdrowia |
| | Dusznicza bolesna - kolejny rok | - | 844,58 | | |

* Rok, na który aktualne jest dane oszacowanie kosztu;

† 3,90 zł średnia kurs Euro w 2006 r.

Wartości wybrane do analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.3.7.5.2.

3.7.4 Niewydolność serca

Zestawienie zidentyfikowanych prac, w których oceniono koszty niewydolności serca u chorego na cukrzycę typu 2 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 92. Koszt niewydolności serca - zestawienie źródeł danych

| Opublikowane analizy ekonomiczne | Niepublikowane analizy zweryfikowane przez AOTMiT* |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Grzeszczak 2012 Szmurło 2011 Hałdaś 2015 | <ul style="list-style-type: none"> Abasaglar 2016 (INAR Instytut Arcana) [+] Kombaglyze 2015 (HealthQuest) [+] Forxiga 2014 (HealthQuest) [+] Invokana 2014 (HTA Consultig) [+] Janumet 2014 (HealthQuest) [+] Januvia 2014 (HealthQuest) [+] Lantus 2014 (HTA Consulting) [+] Levemir 2014 (Aestimo) [+] Ristaben 2014 (HealthQuest) [+] Ristfor 2014 (HealthQuest) [+] Forxiga 2013 (Aestimo) [+] |

* Nazwa produktu leczniczego stanowiącego przedmiot analizy, rok zlecenia MZ (wykonawca); nie uwzględniono analiz, w których poszukiwane dane zostały ukryte lub pochodziły z innych odnalezionych źródeł

[+]: oszacowanie kosztów pozytywnie zweryfikowane przez AOTMiT / [-]: negatywne uwagi w analizie weryfikacyjnej

Zestawienie oszacowań rocznego kosztu leczenia niewydolności serca u chorego na cukrzycę typu 2, wg w/w prac przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 93. Koszt niewydolności serca – zestawienie oszacowań

| Źródło† | Parametr | Roczny koszt na 1 pacjenta [zł] | | Rok* | Uwagi dotyczące metodyki oceny |
|--|--|---------------------------------|----------|-------|---|
| | | PPP | PPP+P | | |
| Polskie analizy ekonomiczne zweryfikowane przez AOTMiT | | | | | |
| Abasaglar 2016 | Zastoinowa niewydolność serca – pierwsze 6 miesięcy | 3 327,38 | 3 330,77 | 2016 | Średnia arytmetyczna z wartości z <i>Janumet 2014, Invokana 2014, Lantus 2014; Levemir 2014, Komboglyze 2015</i> ; uaktualniono o współczynniki zmiany cen w zakresie zdrowia na podstawie danych GUS na kwiecień 2016 r. |
| | Zastoinowa niewydolność serca – kolejne okresy 6-mies. | 3 327,38 | 3 330,77 | | |
| <i>Janumet 2014, Januvia 2014, Ristaben 2014, Ristfor 2014</i> | - | 7 739,49 | 7 739,49 | b.d.^ | Na podst. publikacji <i>Czech 2013</i> |
| Levemir 2014 | Pierwszy rok | 7 740,85 | 7 756,08 | 2014 | Na podst.: <i>Czech 2013</i> ; zaktualizowano wyce-nę punktu i poziom odpłatności za leki |
| | Kolejny rok | 7 740,85 | 7 756,08 | | |
| Lantus 2014, Invokana 2014 | Pierwszy rok | 6 700,69 | 6 709,70 | 2014 | - |
| | Kolejny rok | 6 700,69 | 6 709,70 | | |
| Komboglyze 2015, Forxiga 2014 | Zastoinowa niewydolność serca – pierwszy rok | 3 744,00 | - | 2013 | Na podst. <i>Grzeszczak 2012</i> , uaktualniono o współczynniki zmiany cen w zakresie zdrowia na podstawie danych GUS na 2013 r. |
| | Zastoinowa niewydolność serca – kolejny rok | 3 744,00 | - | | |
| Forxiga 2013 | Pierwszy rok | 3 593,47 | 3 593,47 | 2012 | Na podst.: badanie POLKARD 2003-2005 – opinia eksperta, opracowanie Pharmerit |
| | Kontynuacja leczenia | 3 593,47 | 3 593,47 | | |
| Polskie opublikowane analizy ekonomiczne | | | | | |
| Grzeszczak 2012 | Pierwszy rok | 3 231,00 | - | 2009 | Na podst.: badanie PolKARD 2003-2005 (in-formacja osobista) |
| | Kontynuacja leczenia | 3 231,00 | - | | |
| Szmurło 2011 | Pierwszy rok | 3 328,96** (808,00 €) | - | 2011 | Na podst.: opinie ekspertów, taryfikatory płatnika publicznego |
| | Kolejne lata | 3 328,96** (808,00 €) | - | | |
| Hałdaś | Pierwszy rok | - | 6 709,70 | 2015 | Na podst.: Statystyka JGP - Narodowy Fundusz |

| Źródło† | Parametr | Roczny koszt na 1 pacjenta [zł] | | Rok* | Uwagi dotyczące metodyki oceny |
|---------|--------------|---------------------------------|----------|------|--------------------------------|
| | | PPP | PPP+P | | |
| 2015 | Kolejne lata | - | 6 709,70 | | Zdrowia |

* Rok, na który aktualne jest dane oszacowanie kosztu;

** 4,12 zł średnia kurs Euro w 2011 r.;

^ 3,90 zł średnia kurs Euro w 2006 r.

^^ w publikacji Czech 2013 przedstawiono dane na 2012 rok

Wartości wybrane do analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.3.7.5.2.

3.7.5 Przemijający napad niedokrwienny mózgu

Nie zidentyfikowano prac, w których przedstawiono koszt przemijającego napadu niedokrwiennego mózgu u chorego na cukrzycę typu 2. W związku, z czym dopasowano odpowiednie grupy JGP z sekcji katalogu JGP: A – Choroby układu nerwowego. Koszty jednostkowe procedur szpitalnych dla przemijającego napadu niedokrwiennego mózgu uwzględnione w niniejszej analizie oszacowano na podstawie statystyk NFZ dotyczących liczby wystąpień hospitalizacji w najbardziej charakterystycznych dla rozważanego powikłania cukrzycy typu 2 grupach JGP w 2015 r.

Tabela 94. Średni koszt hospitalizacji związanych ze zdarzeniem przemijającego napadu niedokrwiennego (Statystyki JGP).

| Katalog JGP | Liczba hospitalizacji | Średnia wartość hospitalizacji (zł) |
|--|-----------------------|-------------------------------------|
| A46 - Przemijające niedokrwienie mózgu | 12 330 | 1 915,28 |
| A47 - Przemijające niedokrwienie mózgu - rozszerzona diagnostyka | 30 416 | 3 867,99 |
| Średnia ważona (liczbą hospitalizacji) wartość hospitalizacji | | 3 304,73 |

Średnia wartość hospitalizacji związanej z leczeniem przemijającego napadu niedokrwiennego wynosi 3 304,73 zł.

3.7.6 Rewaskularyzacja mięśnia sercowego

Zestawienie zidentyfikowanych prac, w których oceniono koszt rewaskularyzacji mięśnia sercowego (CABG lub PTCA) u chorego na cukrzycę typu 2 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 95. Koszt rewaskularyzacji mięśnia sercowego - zestawienie źródeł danych

| Opublikowane analizy ekonomiczne | Niepublikowane analizy zweryfikowane przez AOTMiT* |
|----------------------------------|--|
|----------------------------------|--|

• Holko 2011

Bd.

* Nazwa produktu leczniczego stanowiącego przedmiot analizy, rok zlecenia MZ (wykonawca); nie uwzględniono analiz, w których poszukiwane dane zostały ukryte lub pochodziły z innych odnalezionych źródeł

Zestawienie oszacowań rocznego kosztu rewaskularyzacji mięśnia sercowego u chorego na cukrzycę typu 2, wg w/w prac przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 96. Koszt rewaskularyzacji mięśnia sercowego – zestawienie oszacowań

| Źródło† | Parametr | Roczny koszt na 1 pacjenta [zł] | | Rok* | Uwagi dotyczące metodyki oceny |
|---|---|---------------------------------|-------|------|---|
| | | PPP | PPP+P | | |
| Polskie opublikowane analizy ekonomiczne | | | | | |
| <i>Holko 2011</i> | Angioplastyka tętnic wieńcowych (PTCA, balonikowanie) | 3 850,00 | - | 2007 | Wyłącznie koszty procedur; na podst.: zarządzenia Prezesa NFZ |
| | Koronaroplastyka z implantacją stentu | 8 800,00 | - | | |

* Rok, na który aktualne jest dane oszacowanie kosztu

Wartości wybrane do analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.3.7.5.2.

3.7.7 Zgon z powodów sercowo-naczyniowych

W badaniu *EMPA-REG OUTCOME* w ramach punktu końcowego zgon z powodów sercowo-naczyniowych definiowano następujące zdarzenia: nagły zgon sercowy, nagła śmierć z powodu ostrego zawału serca, zgon w wyniku zastoinowej niewydolności serca lub wstrząsu kardiogennego, udaru (zdarzenia mózgowo-naczyniowego) lub powikłań udaru albo z innej przyczyny sercowo-naczyniowej (np. zgon w wyniku zawału serca stanowiącego bezpośrednie następstwo procedury diagnostycznej lub zabiegowej związanej z chorobą sercowo-naczyniową).

Zestawienie zidentyfikowanych prac, w których oceniono koszt zgonu z powodów sercowo-naczyniowych chorego na cukrzycę typu 2 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 97. Koszt zgonu z powodów sercowo-naczyniowych - zestawienie źródeł danych

| Opublikowane analizy ekonomiczne | Niepublikowane analizy zweryfikowane przez AOTMiT* |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Grzeszczak 2012 • Hałdaś 2015 | <ul style="list-style-type: none"> • Janumet 2014 (HealthQuest) [+] • Januvia 2014 (HealthQuest) [+] • Levemir 2014 (Aestimo) [+] • Ristaben 2014 (HealthQuest) [+] • Forxiga 2014 (HealthQuest) [+] • Lantus 2014 (HTA Consulting) [+] • Ristfor 2014 (HealthQuest) [+] • Forxiga 2013 (Aestimo) [+] • Komboglyze 2015 (HealthQuest) [+] |

* Nazwa produktu leczniczego stanowiącego przedmiot analizy, rok zlecenia MZ (wykonawca); nie uwzględniono analiz, w których poszukiwane dane zostały ukryte lub pochodziły z innych odnalezionych źródeł
 [+] : oszacowanie kosztów pozytywnie zweryfikowane przez AOTMiT / [-] : negatywne uwagi w analizie weryfikacyjnej

Zestawienie oszacowań rocznego kosztu zgonu z powodów sercowo-naczyniowych chorego na cukrzycę typu 2, wg w/w prac przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 98. Koszt zgonu z powodów sercowo-naczyniowych – zestawienie oszacowań

| Źródło† | Parametr | Roczny koszt na 1 pacjenta [zł] | | Rok* | Uwagi dotyczące metodyki oceny |
|---|--|---------------------------------|----------|------|---|
| | | PPP | PPP+P | | |
| Polskie analizy ekonomiczne zweryfikowane przez AOTMiT | | | | | |
| Janumet 2014, Januvia 2014, Ristaben 2014, Ristfor 2014 | Zawał serca zakończony zgonem | 9 941,55 | 9 941,55 | 2014 | Średnia wycena procedur ważona liczbą hospitalizacji związanych z OZW (statystyki JGP z 2012 r.) |
| | Niewydolność serca zakończona zgonem | 2 475,18 | 2 475,18 | 2014 | Średni koszt procedur JGP: E52, E53, E54 ważony liczbą hospitalizacji (statystyki JGP z 2012 r.) |
| | Udar zakończony zgonem | 6 343,91 | 6 343,91 | 2014 | Średni koszt procedur JGP: A48-A51 ważony liczbą hospitalizacji (statystyki JGP z 2012 r.) |
| | Zgon z innych przyczyn niż cukrzyca i jej powikłania | 2 392,00 | 2 392,00 | 2014 | Nagłe zatrzymanie krążenia: JGP E59 |
| Levemir 2014 | Udar mózgu – zgon po 30 dniach | 3 875,83 | 3 875,83 | 2014 | Na podst.: statystyki JGP, zarządzania Prezesa NFZ, Skibicka 2010, Grochulska 2012, wykaz leków refundowanych |
| Komboglyze 2015, Forxiga 2014 | Zawał serca zakończony zgonem | 9 220,00 | - | 2013 | |
| | Zastoinowa niewydolność serca zakończona zgonem | 3 251,00 | - | 2013 | Na podst. Grzeszczak 2012, uaktualniono o współczynniki zmiany cen w zakresie zdrowia na podstawie danych GUS na 2013 r. |
| | Udar zakończony zgonem | 2 587,00 | - | 2013 | |
| Lantus 2014 | Udar – zgon w pierwszych 30 dniach | 3 812,83 | 3 812,83 | 2014 | - |
| Forxiga 2013 | Zawał zakończony zgonem w 1. roku | 8 164,00 | 8 164,00 | 2012 | Na podst.: statystyki JGP, zarządzenia Prezesa NFZ, Ogólnopolski Rejestr Ostrejch Zespołów Wieńcowych PL-ACS |
| | Niewydolność serca zakończona zgonem w 1. roku | 3 593,47 | 3 593,47 | 2012 | Na podst.: Na podst.: badanie POLKARD 2003-2005 – opinia eksperta, opracowanie Pharmarit (???) |
| | Udar zakończony zgonem w 1. roku | 2 483,72 | 2 483,72 | 2012 | Na podst.: Niewada M, Skibicka I, Skowrońska M, Kamiński B, Członkowski A, Członkowska A. Cost of Stroke Study Collaborative Group. |

| Źródło† | Parametr | Roczny koszt na 1 pacjenta [zł] | | Rok* | Uwagi dotyczące metodyki oceny |
|---|--|---------------------------------|----------|------|--|
| | | PPP | PPP+P | | |
| Polskie opublikowane analizy ekonomiczne | | | | | |
| Grzeszczak 2012 | Zawał zakończony zgonem w 1. roku | 7 956,00 | - | 2009 | Na podst.: <i>Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych PL-ACS</i> |
| | Niewydolność serca zakończona zgonem w 1. roku | 2 805,00 | - | 2009 | Na podst.: badanie PolKARD 2003-2005 (informacja osobista) |
| | Udar zakończony zgonem w 1. roku | 2 232,00 | - | 2009 | Na podst.: Niewada M. 2009 w imieniu <i>Cost of Stroke Study Collaborative Group</i> (informacja osobista) |
| Hałdaś 2015 | Zgon w okresie 30 dni od zdarzenia | - | 3 953,88 | 2015 | Na podst.: Statystyka JGP - Narodowy Fundusz Zdrowia |

* Rok, na który aktualne jest dane oszacowanie kosztu;

^ 3,90 zł średnia kurs Euro w 2006 r.

Wartości wybrane do analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.3.7.5.2.

3.7.8 Rozwinięcie się makroalbuminurii

Zgodnie z ocenianymi przez AOTMiT analizami oceny technologii medycznych zidentyfikowanymi w ramach przeglądu (zob. np. Tabela 86), oraz ze względu na brak publikowanych danych dotyczących kosztu leczenia makroalbuminurii w Polsce założono, że koszt związany z rozwinięciem się makroalbuminurii wynosi 0 zł.

3.7.9 Uszkodzenie nerek

Nie zidentyfikowano prac, w których przedstawiono koszt uszkodzenia nerek u chorego na cukrzycę typu 2. W związku, z czym dopasowano odpowiednie grupy JGP z sekcji katalogu JGP: L – Choroby układu moczowo-płciowego. Koszty jednostkowe procedur szpitalnych dla uszkodzenia nerek uwzględnione w niniejszej analizie oszacowano na podstawie statystyk NFZ dotyczących liczby wystąpień hospitalizacji w najbardziej charakterystycznej dla rozważanego powikłania cukrzycy typu 2 grupach JGP w 2015 r.

Tabela 99. Średni koszt hospitalizacji związanych z uszkodzeniem nerek (Statystyki JGP).

| Katalog JGP | Liczba hospitalizacji | Średnia wartość hospitalizacji (zł) |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| L83 - Przewlekła niewydolność nerek | 21 066 | 2 168,91 |

Średnia wartość hospitalizacji związanej z leczeniem uszkodzenia nerek wynosi 2 168,91 zł (Tabela 102).

3.7.10 Niewydolność nerek (leczenie nerkozastępcze)

Zestawienie zidentyfikowanych prac, w których oceniono koszt leczenia niewydolności nerek (tj. leczenia nerkozastępczego) u chorego na cukrzycę typu 2 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 100. Koszt schyłkowej niewydolności nerek - zestawienie źródeł danych

| Opublikowane analizy ekonomiczne | Niepublikowane analizy zweryfikowane przez AOTMiT* |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Grzeszczak 2012 Szurto 2011 Hałdaś 2015 | <ul style="list-style-type: none"> Abasaglar 2016 (INAR Instytut Arcana) [+] Komboglyze 2015 (HealthQuest) [+] Forxiga 2014 (HealthQuest) [+] Invokana 2014 (HTA Consultig) [+] Janumet 2014 (HealthQuest) [+] Januvia 2014 (HealthQuest) [+] Lantus 2014 (HTA Consulting) [+] Levemir 2014 (Aestimo) [+] Ristaben 2014 (HealthQuest) [+] Ristfor 2014 (HealthQuest) [+] Forxiga 2013 (Aestimo) [+] |

* Nazwa produktu leczniczego stanowiącego przedmiot analizy, rok zlecenia MZ (wykonawca); nie uwzględniono analiz, w których poszukiwane dane zostały ukryte lub pochodziły z innych odnalezionych źródeł
 [+] : oszacowanie kosztów pozytywnie zweryfikowane przez AOTMiT / [-]: negatywne uwagi w analizie weryfikacyjnej

Zestawienie oszacowań rocznego kosztu leczenia niewydolności nerek u chorego na cukrzycę typu 2, wg w/w prac przedstawiono w tabeli poniżej. Zgodnie z definicją zdarzenia w badaniu EMPA-REG OUTCOME (konieczność rozpoczęcia ciągłej terapii nerkozastępczej), uwzględniono oszacowania kosztu dla stanów „schyłkowa niewydolność nerek” i „dializoterapia (hemodializa lub dializoterapia otrzewnowa”.

Tabela 101. Koszt niewydolności nerek – zestawienie oszacowań

| Źródło | Parametr | Roczny koszt na 1 pacjenta | | Rok* | Uwagi dotyczące metodyki oceny |
|---|--|----------------------------|-----------|------|---|
| | | PPP | PPP+P | | |
| Polskie analizy ekonomiczne zweryfikowane przez AOTMiT | | | | | |
| Abasaglar 2016 | Schyłkowa niewydolność nerek - pierwsze 6 miesięcy | 39 501,72 | 39 501,72 | 2016 | Średnia arytmetyczna z wartości z Janumet 2014, Invokana 2014, Lantus 2014; Levemir 2014, Komboglyze 2015; uaktualniono o współczynniki zmiany cen w zakresie zdrowia na podstawie danych GUS na kwiecień 2016 r. |
| | Schyłkowa niewydolność nerek - kontynuacja leczenia – kolejne okresy 6-mies. | 36 742,80 | 36 742,80 | | |
| Janumet 2014, | Pierwszy rok dializoterapii | 55 902,35 | 55 902,35 | 2014 | Oszacowanie na podst. opinii ekspertów i danych NFZ; udział hemodializ i dializ otrzew- |

| Źródło | Parametr | Roczny koszt na 1 pacjenta | | Rok* | Uwagi dotyczące metodyki oceny |
|---|--------------------------------------|------------------------------|-----------|------|--|
| | | PPP | PPP+P | | |
| Januvia 2014, Ristaben 2014, Ristfor 2014 | Kolejny rok dializoterapii | 54 034,35 | 54 034,35 | | nowych: 60,45% vs 39,55% |
| | Hemodializa – rok 1 | 71 061,76 | 71 061,76 | | Oszacowanie na podst. opinii ekspertów i danych NFZ; udział hemodializ i dializ otrzewnowych: 60,45% vs 39,55% |
| Levemir 2014 | Dializa otrzewnowa – rok 1 | 86 464,87 | 86 464,87 | 2014 | Na podst.: Rutkowski 2009, statystyki JGP, zarządzenia Prezesa NFZ, Biała 2012, wykaz leków refundowanych |
| | Hemodializa – rok 2+ | 68 322,10 | 68 322,10 | | |
| Lantus 2014, Invokana 2014 | Dializa otrzewnowa – rok 2+ | 83 725,21 | 83 725,21 | 2014 | - |
| | Hemodializy – pierwszy rok | 71 531,97 | 71 531,97 | | |
| | Hemodializy – kolejne lata | 68 921,84 | 68 921,84 | | |
| | Dializy otrzewnowe – pierwszy rok | 86 935,09 | 86 935,09 | | |
| Komboglyze 2015, Forxiga 2014 | Dializy otrzewnowe – kolejne lata | 84 324,96 | 84 324,96 | 2013 | Na podst. Grzeszczak 2012, uaktualniono o współczynniki zmiany cen w zakresie zdrowia na podstawie danych GUS na 2013 r. |
| | Koszt zdarzenia niezakończony zgonem | 78 853,00 | - | | |
| Forxiga 2013 | Koszt leczenia podtrzymującego | 75 768,00 | - | 2012 | Uwzględniono koszty hemodializy (95% przypadków) i dializy otrzewnowej; na podst.: statystyki JGP, zarządzenia Prezesa NFZ, Dziekiewicz 2008, Kabat 2008, Jagodzińska 2006 |
| | Pierwszy rok | 76 831,89 | 76 831,89 | | |
| | Kontynuacja leczenia | 74 867,07 | 74 867,07 | | |
| Polskie opublikowane analizy ekonomiczne | | | | | |
| Grzeszczak 2012 | Pierwszy rok | 68 042,00 | - | 2009 | Na podst.: taryfikatory płatnika publicznego |
| | Kontynuacja leczenia | 65 380,00 | - | | |
| Szmurło 2011 | Hemodializa – pierwszy rok | 71 626,20** (17 385,00 €) | - | 2011 | Na podst.: opinie ekspertów, taryfikatory płatnika publicznego |
| | Hemodializa – kolejne lata | 68 742,20** (16 685,00 €) | - | | |
| | Dializa otrzewnowa – pierwszy rok | 86 392,28** (20 969,00€) | - | | |
| | Dializa otrzewnowa – kolejne lata | 83 368,20** (20 235,00 €) | - | | |
| Hałdaś 2015 | Hemodializa – pierwszy rok | - | 72 194,55 | 2015 | Na podst.: Statystyka JGP - Narodowy Fundusz Zdrowia |
| | Hemodializa – kolejne lata | - | 69 471,47 | | |

| Źródło | Parametr | Roczny koszt na 1 pacjenta | | Rok* | Uwagi dotyczące metodyki oceny |
|--------|-----------------------------------|----------------------------|-----------|------|--------------------------------|
| | | PPP | PPP+P | | |
| | Dializa otrzewnowa – pierwszy rok | - | 87 537,72 | | |
| | Dializa otrzewnowa – kolejne lata | - | 84 814,64 | | |

* Rok, na który aktualne jest dane oszacowanie kosztu;

** 4,12 zł średnia kurs Euro w 2011 r.;

^ 3,90 zł średnia kurs Euro w 2006 r.

^^ w publikacji *Czech 2013* przedstawiono dane na 2012 rok

Wartości wybrane do analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.3.7.5.2.

3.7.11 Koszty powikłań uwzględnione w modelu

W niniejszym rozdziale zestawiono oszacowania kosztów leczenia powikłań, przyjętych w analizie podstawowej oraz w wariantach analizy wrażliwości. Definicje zdarzeń klinicznych, dla których oszacowano koszty, przedstawiono w Rozdziale 3.1.

Na oszacowanie kosztów powikłań w modelu składały się koszty leczenia epizodu, ponoszone w chwili jego wystąpienia, oraz opcjonalnie długookresowe koszty naliczane w kolejnych latach po wystąpieniu zdarzenia. W przypadku zdarzeń sercowo-naczyniowych, które z definicji mają najczęściej charakter epizodów a nie stanów przewlekłych, największy koszt ponoszony jest w początkowym okresie leczenia (hospitalizacje, zabiegi), a ewentualne koszty długookresowe wynikają z uwzględnienia np. profilaktyki wtórnej lub ryzyka kolejnych epizodów. Z kolei niewydolność nerek ma charakter schorzenia przewlekłego, gdzie leczenie jest długotrwałe (najczęściej do końca życia chorego) a jego koszt względnie stały w czasie. Koszty leczenia epizodu przyjęto na podstawie odnalezionych oszacowań kosztów w roku wystąpienia epizodu, natomiast koszty długookresowe – na podstawie kosztów leczenia powikłań w kolejnych latach po wystąpieniu zdarzenia.

Biorąc pod uwagę zróżnicowanie odnalezionych kosztów powikłań cukrzycy typu 2, w analizie podstawowej wartości uśrednione spośród oszacowań dla poszczególnych zdarzeń, przedstawionych w poprzednich podrozdziałach. W analizie wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto minimalne (maksymalne) wartości kosztów poszczególnych powikłań z odnalezionych źródeł.

Wszystkie koszty ze zidentyfikowanych prac zaktualizowano na stan obecny przy użyciu indeksu cen towarów i usług konsumpcyjnych CPI (ang. *Consumer Price Index*). Informację o CPI zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego, publikowanych na stronie internetowej (*GUS CPI 2016*) (patrz: Rozdział 3.7.12). W przypadku źródeł, w których koszty podano z pojedynczej perspektywy (wyłącznie perspektywa płatnika lub wyłącznie perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta) założono, że koszty z obu tych perspektyw są jednakowe; założenie to jest uzasadnione

znikomym udziałem świadczeniobiorców w koszcie całkowitym we wszystkich analizach, w których wyniki były dostępne dla obu perspektyw.

W poniższej tabeli przedstawiono koszty powikłań uwzględnione w modelu w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości.

Tabela 102. Koszty powikłań uwzględnione w modelu.

| Powikłanie cukrzycy typu 2 | | Koszt jednorazowy (rok wystąpienia epizodu) * | |
|---|--------------------------|---|-----------------------------|
| | | PPP | PPP+P |
| Zawał serca | Analiza podstawowa | 11 861,55 zł | 11 963,93 zł |
| | Analiza wrażliwości: min | 9 941,61 zł | 9 941,61 zł |
| | Analiza wrażliwości: max | 13 243,27 zł | 13 243,27 zł |
| Udar mózgu niezakończony zgonem | Analiza podstawowa | 17 357,52 zł | 17 361,90 zł |
| | Analiza wrażliwości: min | 12 597,47 zł | 12 612,75 zł |
| | Analiza wrażliwości: max | 30 135,24 zł | 30 135,24 zł |
| Niestabilna dławica piersiowa | Analiza podstawowa | 824,49 zł | 848,64 zł |
| | Analiza wrażliwości: min | 812,00 zł | 836,98 zł |
| | Analiza wrażliwości: max | 836,98 zł | 860,30 zł |
| Niewydolność serca | Analiza podstawowa | 5 602,40 zł | 5 605,82 zł |
| | Analiza wrażliwości: min | 3 600,28 zł | 3 600,28 zł |
| | Analiza wrażliwości: max | 8 025,20 zł | 8 025,20 zł |
| Przemijający napad niedokrwienności mózgu | Analiza podstawowa | 3 304,73 zł | 3 304,73 zł |
| | Analiza wrażliwości: min | 1 915,28 zł | 1 915,28 zł |
| | Analiza wrażliwości: max | 3 867,99 zł | 3 867,99 zł |
| Rewaskularyzacja mięśnia sercowego | Analiza podstawowa | 7 758,32 zł | 7 758,32 zł |
| | Analiza wrażliwości: min | 4 722,46 zł | 4 722,46 zł |
| | Analiza wrażliwości: max | 10 794,18 zł | 10 794,18 zł |
| Zgon z powodów sercowo-naczyniowych | Analiza podstawowa | 4 827,85 zł | 4 827,85 zł |
| | Analiza wrażliwości: min | 2 370,47 zł | 2 370,47 zł |
| | Analiza wrażliwości: max | 9 852,08 zł | 9 852,08 zł |
| Rozwinięcie się makroalbuminurii | Analiza podstawowa | 0,00 zł | 0,00 zł |
| | Analiza wrażliwości: min | 0,00 zł | 0,00 zł |
| | Analiza wrażliwości: max | 0,00 zł | 0,00 zł |
| Uszkodzenie nerek | Analiza podstawowa | 2 168,91 zł | 2 168,91 zł |
| | Analiza wrażliwości: min | 1 084,46 zł | 1 084,46 zł |
| | Analiza wrażliwości: max | 3 253,37 zł | 3 253,37 zł |
| Schyłkowa niewydolność nerek | Analiza podstawowa | 77 741,85 zł (Rok 1); | 77 741,85 zł (Rok 1); |
| | | 75 035,73 zł (Kolejne lata) | 75 035,73 zł (Kolejne lata) |

| Powikłanie cukrzycy typu 2 | Koszt jednorazowy (rok wystąpienia epizodu) * | |
|----------------------------|---|--------------------------------|
| | PPP | PPP+P |
| Analiza wrażliwości: min | 55 399,23 zł (Rok 1); | 55 399,23 zł (Rok 1); |
| | 53 548,04 zł (Kolejne lata) | 53 548,04 zł (Kolejne lata) |
| Analiza wrażliwości: max | 93 433,54 zł (Rok 1); | 93 433,54 zł (Rok 1); |
| | 90 162,99 zł (Kolejne lata) | 90 162,99 zł (Kolejne lata) |

* Za wyjątkiem niewydolności nerek, która wymaga leczenia przewlekłego do końca życia chorego

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszty leczenia następujących zdarzeń poza rokiem wystąpienia epizodu: zawał serca, udar mózgu, niestabilna dławica piersiowa oraz niewydolność serca. Podobnie, koszty te obliczono jako średnie z rocznych kosztów leczenia epizodów (po 1 roku od wystąpienia zdarzenia) w publikowanych analizach ekonomicznych i raportach ocenianych przez AOT-MiT. Argumentację za nieuwzględnieniem ww. kosztów w analizie podstawowej przedstawiono w Rozdziale 1.3.7.5.2.

Tabela 103. Długookresowy (>1 rok po wystąpieniu epizodu) koszt leczenia powikłań cukrzycy typu 2 – analiza wrażliwości.

| Powikłanie cukrzycy typu 2 | Kolejne lata po wystąpieniu epizodu (koszt roczny) | |
|---------------------------------|--|-------------|
| | PPP | PPP+P |
| Zawał serca | 2 959,49 zł | 2 989,80 zł |
| Udar mózgu niezakończony zgonem | 5 256,43 zł | 5 260,82 zł |
| Niestabilna dławica piersiowa | 824,49 zł | 848,64 zł |
| Niewydolność serca | 5 602,40 zł | 5 605,82 zł |

Szczegółowe kalkulacje średnich kosztów są dostępne w wersji elektronicznej modelu ekonomicznego (arkusz kalkulacyjny Microsoft Excel).

3.7.12 Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (GUS CPI 2016)

Tabela 104. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (GUS CPI 2016).

| Rok | Wskaźnik cen przy podstawie rok poprzedni = 100 |
|------|---|
| 2015 | 99,10 |
| 2014 | 100,00 |
| 2013 | 100,90 |
| 2012 | 103,70 |
| 2011 | 104,30 |

| Rok | Wskaźnik cen przy podstawie rok poprzedni = 100 |
|------|---|
| 2010 | 102,60 |
| 2009 | 103,50 |
| 2008 | 104,20 |
| 2007 | 102,50 |
| 2006 | 101,00 |

3.8 Koszty innych leków przeciwcukrzycowych – analiza wrażliwości

W analizie podstawowej nie uwzględniono kosztów stosowania innych (niż empagliflozyna) leków przeciwcukrzycowych (zob. Rozdział 1.3.7.5.1.2). Natomiast w analizie wrażliwości na podstawie zużycia leków z badania klinicznego *EMPA-REG OUTCOME* uwzględniono oszczędności wynikające z dodania leku hipoglikemizującego w trakcie trwania badania. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono warianty uwzględniające:

- wszystkie grupy leków przeciwcukrzycowych stosowanych w badaniu *EMPA-REG OUTCOME*, bez względu na ich status refundacyjny w Polsce (Wariant 1):
 - Metformina
 - Pochodna sulfonylomocznika
 - Tiazolidynedion (glitazon)
 - Agonista PPAR- γ (akarboza)
 - Glinid
 - Inhibitor DPP-4
 - Agonista GLP-1
 - Insulina;
- wyłącznie refundowane w Polsce leki stosowane w badaniu *EMPA-REG OUTCOME* (Wariant 2):
 - Metformina
 - Pochodna sulfonylomocznika
 - Agonista PPAR- γ (akarboza)
 - Insulina.

Dzienny koszt standardowego leczenia przeciwcukrzycowego w obu grupach obliczono jako sumę kosztu leków stosowanych wyjściowo (w momencie rozpoczęcia leczenia, tzw. *background therapy*) oraz kosztu dodatkowych leków wprowadzonych po rozpoczęciu terapii (*post-baseline*). Podejście to nie jest pozbawione pewnych ograniczeń, takich jak założenie stałego zużycia leków w czasie (podczas gdy w horyzoncie długookresowym można oczekiwać np. zwiększenia zapotrzebowania na insulinę) oraz nieuwzględnienie możliwości odstawienia niektórych leków w trakcie leczenia, jednak wydaje się najbardziej racjonalne w świetle braku danych dotyczących zużycia leków w trakcie terapii EMPA i PBO w podgrupie zgodnej z wnioskowanymi wskazaniami refundacyjnymi, tj. u chorych nie stosujących wyjściowo insuliny.

Wyjściowe zużycie leków przeciwcukrzycowych (w podziale na wyróżnione grupy leków) w podgrupie chorych niestosujących insuliny wyznaczono w oparciu o szczegółowe dane zamieszczone w pełnym raporcie z badania udostępnionym przez wnioskodawcę (CTR EMPA-REG OUTCOME).

Tabela 105. Wyjściowe zapotrzebowanie na leki hipoglikemizujące w podgrupie pacjentów nieleczonych insuliną w badaniu EMPA-REG OUTCOME.

| Grupa leków hipoglikemizujących | Status refundacyjny w Polsce | N = 3 633 | |
|---------------------------------|------------------------------|-----------|---|
| | | n | % |
| Metformina | Refundowany | █ | █ |
| Pochodna sulfonilomocznika | Refundowany | █ | █ |
| Tiazolidynedion (glitazon) | Brak refundacji | █ | █ |
| Agonista PPAR-γ (akarboza) | Refundowany | █ | █ |
| Glinid | Brak refundacji | █ | █ |
| Inhibitor DPP-4 | Brak refundacji | █ | █ |
| Agonista GLP-1 | Brak refundacji | █ | █ |
| Insulina | Refundowany | █ | █ |
| Inne | Nd. | █ | █ |

W tabeli poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów w grupach empagliflozyny i placebo, u których po rozpoczęciu leczenia (*post-baseline*) wprowadzono dodatkowe leki hipoglikemizujące. Dane te były dostępne wyłącznie dla populacji całkowitej (ITT) badania. O ile przeliczenie odsetka z populacji ITT na wnioskowaną populację docelową było możliwe w przypadku insulin (z definicji, wprowadzenie insuliny jako nowego leku było możliwe jedynie u chorych dotychczas jej niestosujących), dla pozostałych grup leków założono z konieczności, że odsetki pacjentów wymagających wprowadzenia tych leków nie różnią się między populacją docelową a populacją całkowitą badania.

Tabela 106. Odsetki pacjentów, wymagających przepisania dodatkowych leków hipoglikemizujących; EMPA vs PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME.

| Grupa leków hipoglikemizujących | Status refundacyjny w Polsce | EMPA N = 4687 | | PBO N = 2333 | |
|---|------------------------------|------------------|---|-----------------|---|
| | | n | % | n | % |
| Dodanie leku hipoglikemizującego w trakcie trwania badania | | | | | |
| Dowolny lek hipoglikemizują- | Nd. | █ | █ | █ | █ |

| Grupa leków hipoglikemizujących | Status refundacyjny w Polsce | EMPA N = 4687 | | PBO N = 2333 | |
|---------------------------------|------------------------------|------------------|---|-----------------|---|
| cy | | | | | |
| Metformina | Refundowany | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Pochodna sulfonilomocznika | Refundowany | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Tiazolidynedion (glitazon) | Brak refundacji | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Agonista PPAR-γ (akarboza) | Refundowany | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Glinid | Brak refundacji | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Inhibitor DPP-4 | Brak refundacji | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Agonista GLP-1 | Brak refundacji | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Insulina | Refundowany | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Inne | Nd. | ■ | ■ | ■ | ■ |

*

Ceny jednostkowe leków objętych refundacją (metformina, pochodna sulfonilomocznika, akarboza, insuliny) zaczerpnięto z obowiązującego wykazu leków refundowanych (MZ 23/02/2017). Wykorzystanie cen z obwieszczenia Ministra Zdrowia mogłoby stanowić ograniczenie w sytuacji, gdyby alternatywne dane NFZ dotyczące liczby i wartości zrefundowanych opakowań wskazywały na obecność ewentualnych rabatów w ramach instrumentów dzielenia ryzyka (RSS). Przeprowadzona analiza rzeczywistych wartości refundacji leków przeciwcukrzycowych w oparciu o aktualny komunikat DGL za okres od stycznia do grudnia 2016 r. (NFZ DGL 23/03/2017) wskazuje jednak, że w odniesieniu do analizowanych preparatów nie występują mechanizmy dzielenia ryzyka ujawniające się w danych sprawozdawczych NFZ - w przypadku żadnego z preparatów cena pochodząca z najnowszego obwieszczenia MZ nie była wyższa niż rzeczywista wartość refundacji tego leku w 2016 r. W związku z powyższym wykorzystanie w analizie cen urzędowych jest uzasadnione i spójne z danymi o rzeczywistej refundacji. Szczegółowe dane dotyczące cen z obwieszczenia Ministra Zdrowia poszczególnych preparatów przedstawiono w rozdziale 3.8.1.

Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących średnich dawek leków w badaniu, w analizie przyjęto dla uproszczenia, że dzienne dawki poszczególnych substancji czynnych odpowiadają DDD. Koszt poszczególnych grup leków w przeliczeniu na jednostkę DDD obliczano jako średnią ważoną liczbą sprzedanych DDD z cen refundowanych preparatów zawierających określoną substancję czynną, w oparciu o dane sprawozdawcze NFZ za okres od stycznia do grudnia 2016 r., opublikowane

w postaci komunikatu DGL (NFZ DGL 23/03/2017). Udziały poszczególnych preparatów przedstawiono w Rozdziale 3.8.2.

Koszty leków nierefundowanych oszacowano na podstawie cen tych preparatów z kilku popularnych portali internetowych zbierających dane dotyczących cen leków oraz z aptek internetowych (*doz.pl, bazaleków.mp.pl, lekiinfo24.pl, konsylium24.pl, bartoszmowi.pl, aptekawaw.pl*; stan na 7 grudnia 2016 r.). Dane dotyczące cen poszczególnych preparatów, które nie są refundowane w Polsce przedstawiono w Rozdziale 3.8.4. Średni koszt DDD substancji czynnej obliczono jako średnią arytmetyczną z cen dostępnych w Polsce produktów leczniczych, dla których odnaleziono dane o cenie aptecznej. Podobnie, w przypadku występowania kilku substancji czynnych w wyróżnionej grupie leków hipoglikemizujących, koszt grupy leków stanowił średnią z kosztów z DDD poszczególnych substancji czynnych.

Obliczone średnie koszty za DDD substancji czynnych uwzględnionych w analizie zamieszczono w tabeli poniżej. Zdefiniowane dawki dobowe (DDD) substancji czynnych uwzględnionych w analizie przedstawia Tabela 138.

Tabela 107. Koszt dobowy stosowania innych leków przeciwcukrzycowych.

| Grupa leków hipoglikemizujących | Koszt za dzień leczenia [zł] | |
|---------------------------------|------------------------------|------|
| | PPP+P | PPP |
| Metformina | 0,63 | 0,34 |
| Pochodna sulfonylomocznika | 0,47 | 0,16 |
| Tiazolidynedion (glitazon) | 1,83 | 0,00 |
| Agonista PPAR-γ (akarboza) | 1,81 | 1,00 |
| Glinid | 0,00 | 0,00 |
| Inhibitor DPP-4 | 6,81 | 0,00 |
| Agonista GLP-1 | 19,65 | 0,00 |
| Insulina | 3,16 | 2,54 |

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowany koszt leków przeciwcukrzycowych stosowanych wyjściowo (przed rozpoczęciem leczenia porównywanymi interwencjami), w podziale na wyłącznie leki refundowane oraz łącznie na leki refundowane i nierefundowane. Dzienny koszt został oszacowany jako iloczyn odsetków pacjentów stosujących wyjściowo daną grupę leków (Tabela 105) oraz dziennego kosztu ich stosowania (Tabela 107).

Tabela 108. Dzienny koszt leków hipoglikemicznych stosowanych wyjściowo w ramionach EMPA i PBO.

| Grupa leków hipoglikemizujących | PPP+P [zł] | | PPP [zł] | |
|---|------------|------|----------|------|
| | PBO | EMPA | PBO | EMPA |
| Leki refundowane + leki nierefundowane | | | | |
| Metformina | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Pochodna sulfonilomocznika | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Tiazolidynedion (glitazon) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Agonista PPAR-γ (akarboza) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Glinid | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Inhibitor DPP-4 | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Agonista GLP-1 | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Insulina | ■ | ■ | ■ | ■ |
| łącznie | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Leki refundowane | | | | |
| Metformina | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Sulfonilomocznik | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Agonista PPAR-γ (akarboza) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Insulina | ■ | ■ | ■ | ■ |
| łącznie | ■ | ■ | ■ | ■ |

Dzienny koszt leków wprowadzonych po rozpoczęciu leczenia EMPA i PBO, oszacowany analogicznie jak powyżej jako iloczyn odsetków pacjentów w których wprowadzono lek z danej grupy (Tabela 106) oraz dziennego kosztu ich stosowania (Tabela 107), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 109. Dzienny koszt leków hipoglikemicznych wprowadzonych po rozpoczęciu leczenia EMPA i PBO.

| Grupa leków hipoglikemizujących | PPP+P [zł] | | PPP [zł] | |
|---|------------|------|----------|------|
| | PBO | EMPA | PBO | EMPA |
| Leki refundowane + leki nierefundowane | | | | |
| Metformina | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Pochodna sulfonilomocznika | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Tiazolidynedion (glitazon) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Agonista PPAR-γ (akarboza) | ■ | ■ | ■ | ■ |

| Grupa leków hipoglikemizujących | PPP+P [zł] | | PPP [zł] | |
|---------------------------------|------------|------|----------|------|
| | PBO | EMPA | PBO | EMPA |
| Glinid | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Inhibitor DPP-4 | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Agonista GLP-1 | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Insulina | ■ | ■ | ■ | ■ |
| łącznie | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Leki refundowane | | | | |
| Metformina | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Sulfonylomocznik | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Agonista PPAR-γ (akarboza) | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Insulina | ■ | ■ | ■ | ■ |
| łącznie | ■ | ■ | ■ | ■ |

Ostateczny koszt dziennego stosowania standardowego leczenia hipoglikemizującego w porównywanych grupach, stanowiący sumę kosztu leków stosowanych wyjściowo (Tabela 108) i leków wprowadzonych po rozpoczęciu leczenia (Tabela 109), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 110. Oszacowaniu kosztów leków hipoglikemizujących podczas leczenia EMPA vs PBO.

| Grupa leków hipoglikemizujących | PPP+P [zł] | | PPP [zł] | | Oszczędności [zł/dzień] | |
|---|------------|------|----------|------|-------------------------|-----|
| | PBO | EMPA | PBO | EMPA | PPP+P | PPP |
| Leki refundowane + leki nierefundowane | | | | | | |
| Metformina | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Pochodna sulfonylomocznika | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Tiazolidynedion (glitazon) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Agonista PPAR-γ (akarboza) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Glinid | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Inhibitor DPP-4 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Agonista GLP-1 | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Insulina | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| łącznie | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Leki refundowane | | | | | | |

| Grupa leków hipoglikemizujących | PPP+P [zł] | | PPP [zł] | | Oszczędności [zł/dzień] | |
|---------------------------------|------------|------|----------|------|-------------------------|-----|
| | PBO | EMPA | PBO | EMPA | PPP+P | PPP |
| Metformina | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Sulfonylomocznik | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Agonista PPAR-γ (akarboza) | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Insulina | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| łącznie | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Dzienny koszt z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oszacowano na [redacted] w wariacie z uwzględnieniem kosztu leków refundowanych i nierefundowanych, oraz [redacted] w wariacie z uwzględnieniem wyłącznie leków refundowanych. Z perspektywy płatnika publicznego, koszty w obu wariantach są jednakowe (co wynika z zerowego kosztu za leki nierefundowane) i wynoszą [redacted].

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono dane pomocnicze – ceny jednostkowe oraz dawki leków – wykorzystane w powyższych obliczeniach.

3.8.1 Ceny refundowanych leków przeciwcukrzycowych (MZ 23/02/2017)

Tabela 111. Refundowane preparaty insuliny ludzkiej izofanowej (NPH).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Cena detaliczna [zł] | Wysokość limitu finansowania [zł] | Wysokość dopłaty pacjenta [zł] | Kwota refundacji NFZ [zł] |
|----------------------------------|---|----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Insulina ludzka, izofanowa (NPH) | Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 1 fiol.po 10 ml | 66,78 | 65,11 | 4,87 | 61,91 |
| Insulina ludzka, izofanowa (NPH) | Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3 ml | 97,66 | 97,66 | 4,00 | 93,66 |
| Insulina ludzka, izofanowa (NPH) | Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3 ml | 99,67 | 97,66 | 6,01 | 93,66 |
| Insulina ludzka, izofanowa (NPH) | Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml | 97,23 | 97,23 | 4,00 | 93,23 |
| Insulina ludzka, izofanowa (NPH) | Polhumlin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3 ml | 97,23 | 97,23 | 4,00 | 93,23 |
| Insulina ludzka, izofanowa (NPH) | Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3 ml | 102,92 | 97,66 | 9,26 | 93,66 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Cena detaliczna [zł] | Wysokość limitu finansowania [zł] | Wysokość dopłaty pacjenta [zł] | Kwota refundacji NFZ [zł] |
|----------------------------------|--|----------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Insulina ludzka, izofanowa (NPH) | Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3 ml | 102,71 | 97,66 | 9,05 | 93,66 |

Tabela 112. Refundowane preparaty insuliny krótko- i szybko działającej (bolus).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Cena detaliczna [zł] | Wysokość limitu finansowania [zł] | Wysokość dopłaty pacjenta [zł] | Kwota refundacji NFZ [zł] |
|----------------------------|--|----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| insulina ludzka, neutralna | Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3 ml | 101,53 | 97,66 | 7,87 | 93,66 |
| insulina ludzka, neutralna | Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3 ml | 102,71 | 97,66 | 9,05 | 93,66 |
| insulina ludzka, neutralna | Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 1 fiol.po 10 ml | 66,78 | 65,11 | 4,87 | 61,91 |
| insulina ludzka, neutralna | Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3 ml | 97,66 | 97,66 | 4,00 | 93,66 |
| insulina ludzka, neutralna | Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3 ml | 99,67 | 97,66 | 6,01 | 93,66 |
| insulina ludzka, neutralna | Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml | 97,23 | 97,23 | 4,00 | 93,23 |
| insulina ludzka, neutralna | Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3 ml | 97,23 | 97,23 | 4,00 | 93,23 |
| insulina aspart | NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml | 5 wkł.a 3 ml | 136,41 | 97,66 | 42,75 | 93,66 |
| insulina glulizynowa | Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml | 1 fiol. a 10 ml | 85,87 | 65,11 | 23,96 | 61,91 |
| insulina glulizynowa | Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml | 5 wkł. a 3 ml OPTIPEN | 126,31 | 97,66 | 32,65 | 93,66 |
| insulina glulizynowa | Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m/ml | 5 wstrz.a 3 ml | 126,31 | 97,66 | 32,65 | 93,66 |
| insulina lispro | Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 133,87 | 97,66 | 40,21 | 93,66 |

Tabela 113. Refundowane preparaty mieszanek insuliny.

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Cena detaliczna [zł] | Wysokość limitu finansowania [zł] | Wysokość dopłaty pacjenta [zł] | Kwota refundacji NFZ [zł] |
|----------------------------|---|---------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| insulina ludzka, dwufazowa | Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 102,71 | 97,66 | 9,05 | 93,66 |
| insulina ludzka, dwufazowa | Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 106,92 | 97,66 | 13,26 | 93,66 |
| insulina ludzka, dwufazowa | Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 108,24 | 97,66 | 14,58 | 93,66 |
| insulina ludzka, dwufazowa | Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 x 3 ml | 108,24 | 97,66 | 14,58 | 93,66 |
| insulina ludzka, dwufazowa | Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 97,23 | 97,23 | 4,00 | 93,23 |
| insulina ludzka, dwufazowa | Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 97,23 | 97,23 | 4,00 | 93,23 |
| insulina ludzka, dwufazowa | Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 97,23 | 97,23 | 4,00 | 93,23 |
| insulina ludzka, dwufazowa | Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 97,23 | 97,23 | 4,00 | 93,23 |
| insulina ludzka, dwufazowa | Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 1 fiol.a 10 ml | 66,78 | 65,11 | 4,87 | 61,91 |
| insulina ludzka, dwufazowa | Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 97,66 | 97,66 | 4,00 | 93,66 |
| insulina ludzka, dwufazowa | Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 97,66 | 97,66 | 4,00 | 93,66 |
| insulina ludzka, dwufazowa | Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 97,66 | 97,66 | 4,00 | 93,66 |
| insulina ludzka, dwufazowa | Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 99,67 | 97,66 | 6,01 | 93,66 |
| insulina ludzka, dwufazowa | Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml | 97,23 | 97,23 | 4,00 | 93,23 |
| insulina aspart, dwufazowa | NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml | 5 wkł.a 3 ml | 136,41 | 97,66 | 42,75 | 93,66 |
| insulina aspart, dwufazowa | NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml | 5 wkł.po 3ml | 136,41 | 97,66 | 42,75 | 93,66 |
| insulina lispro, dwufazowa | Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 133,87 | 97,66 | 40,21 | 93,66 |
| insulina lispro, dwufazowa | Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 133,87 | 97,66 | 40,21 | 93,66 |

Tabela 114. Refundowane preparaty długodziałających analogów insuliny.

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Cena detaliczna [zł] | Wysokość limitu finansowania [zł] | Wysokość dopłaty pacjenta [zł] | Kwota refundacji NFZ [zł] |
|---------------------|--|---|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Insulinum detemirum | Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml | 5 wkł. po 3 ml | 230,41 | 178,86 | 105,21 | 125,20 |
| insulina glargine | Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 10 wkł.po 3 ml | 357,72 | 357,72 | 107,32 | 250,4 |
| insulina glargine | Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml | 198,15 | 178,86 | 72,95 | 125,2 |
| insulina glargine | Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml | 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy Opti-Pen/ClickStar) | 198,15 | 178,86 | 72,95 | 125,2 |
| insulina glargine | Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml | 10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml | 530,33 | 530,33 | 159,10 | 371,23 |

Tabela 115. Refundowane preparaty doustnych leków przeciwcukrzycowych – metforminy i pochodnych sulfonilomocznika.

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Cena detaliczna [zł] | Wysokość limitu finansowania [zł] | Wysokość dopłaty pacjenta [zł] | Kwota refundacji NFZ [zł] |
|-------------------|--|----------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Gliklazyd | Diabrezide, tabl., 80 mg | 40 szt. | 11,30 | 5,49 | 9,01 | 2,29 |
| Gliklazyd | Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 tabl. | 17,23 | 8,23 | 12,20 | 5,03 |
| Gliklazyd | Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 szt. | 25,00 | 8,23 | 19,97 | 5,03 |
| Gliklazyd | Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 szt. | 24,82 | 8,23 | 19,79 | 5,03 |
| Gliklazyd | Diazidan, tabl., 80 mg | 60 szt. | 16,89 | 8,23 | 11,86 | 5,03 |
| Gliklazyd | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 szt. | 17,51 | 8,23 | 12,48 | 5,03 |
| Gliklazyd | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 90 szt. | 25,99 | 12,35 | 18,44 | 7,55 |
| Gliklazyd | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 szt. | 17,51 | 8,23 | 12,48 | 5,03 |
| Gliklazyd | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 60 szt. | 34,27 | 16,46 | 24,21 | 10,06 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Cena detaliczna [zł] | Wysokość limitu finansowania [zł] | Wysokość dopłaty pacjenta [zł] | Kwota refundacji NFZ [zł] |
|-------------------|---|----------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Gliklazyd | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 120 tabl. | 31,20 | 16,46 | 21,14 | 10,06 |
| Gliklazyd | Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg | 60 tabl. | 15,98 | 8,23 | 10,95 | 5,03 |
| Gliklazyd | Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg | 90 tabl. | 23,72 | 12,35 | 16,17 | 7,55 |
| Gliklazyd | Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 tabl. | 17,34 | 8,23 | 12,31 | 5,03 |
| Glimepiryd | Amaryl 1, tabl., 1 mg | 30 szt. | 6,09 | 4,12 | 5,17 | 0,92 |
| Glimepiryd | Amaryl 2, tabl., 2 mg | 30 szt. | 10,53 | 8,23 | 5,5 | 5,03 |
| Glimepiryd | Amaryl 3, tabl., 3 mg | 30 szt. | 16,92 | 12,35 | 9,37 | 7,55 |
| Glimepiryd | Amaryl 4, tabl., 4 mg | 30 szt. | 16,46 | 16,46 | 6,4 | 10,06 |
| Glimepiryd | Avaron, tabl., 1 mg | 30 szt. | 4,6 | 4,12 | 3,68 | 0,92 |
| Glimepiryd | Avaron, tabl., 2 mg | 30 szt. | 9,45 | 8,23 | 4,42 | 5,03 |
| Glimepiryd | Avaron, tabl., 3 mg | 30 szt. | 13,8 | 12,35 | 6,25 | 7,55 |
| Glimepiryd | Avaron, tabl., 4 mg | 30 szt. | 18,62 | 16,46 | 8,56 | 10,06 |
| Glimepiryd | Diaril, tabl., 1 mg | 30 szt. | 5,56 | 4,12 | 4,64 | 0,92 |
| Glimepiryd | Diaril, tabl., 2 mg | 30 szt. | 9,41 | 8,23 | 4,38 | 5,03 |
| Glimepiryd | Diaril, tabl., 3 mg | 30 szt. | 13,4 | 12,35 | 5,85 | 7,55 |
| Glimepiryd | Diaril, tabl., 4 mg | 30 szt. | 16,41 | 16,41 | 6,4 | 10,01 |
| Glimepiryd | Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg | 30 szt. | 5,33 | 4,12 | 4,41 | 0,92 |
| Glimepiryd | Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg | 30 szt. | 10,62 | 8,23 | 5,59 | 5,03 |
| Glimepiryd | Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg | 30 szt. | 15,45 | 12,35 | 7,9 | 7,55 |
| Glimepiryd | Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg | 30 szt. | 18,51 | 16,46 | 8,45 | 10,06 |
| Glimepiryd | Glidamid, tabl., 2 mg | 30 szt. | 9,34 | 8,23 | 4,31 | 5,03 |
| Glimepiryd | Glidamid, tabl., 4 mg | 30 szt. | 18,01 | 16,46 | 7,95 | 10,06 |
| Glimepiryd | GlimeHexal 1, tabl., 1 mg | 30 szt. | 4,65 | 4,12 | 3,73 | 0,92 |
| Glimepiryd | GlimeHexal 2, tabl., 2 mg | 30 szt. | 9,17 | 8,23 | 4,14 | 5,03 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Cena detaliczna [zł] | Wysokość limitu finansowania [zł] | Wysokość dopłaty pacjenta [zł] | Kwota refundacji NFZ [zł] |
|-------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Glimepiryd | GlimeHexal 3, tabl., 3 mg | 30 szt. | 13,52 | 12,35 | 5,97 | 7,55 |
| Glimepiryd | GlimeHexal 4, tabl., 4 mg | 30 szt. | 17,6 | 16,46 | 7,54 | 10,06 |
| Glimepiryd | GlimeHexal 6, tabl., 6 mg | 30 szt. | 26,79 | 24,69 | 11,7 | 15,09 |
| Glimepiryd | Glimepiride Accord, tabl., 1 mg | 30 szt. | 3,85 | 3,85 | 3,2 | 0,65 |
| Glimepiryd | Glimepiride Accord, tabl., 2 mg | 30 szt. | 7,59 | 7,59 | 3,2 | 4,39 |
| Glimepiryd | Glimepiride Accord, tabl., 3 mg | 30 szt. | 10,85 | 10,85 | 4,8 | 6,05 |
| Glimepiryd | Glimepiride Accord, tabl., 4 mg | 30 szt. | 13,06 | 13,06 | 6,4 | 6,66 |
| Glimepiryd | Glimepiride Genoptim, tabl., 1 mg | 30 szt. | 4,11 | 4,11 | 3,2 | 0,91 |
| Glimepiryd | Glimepiride Genoptim, tabl., 2 mg | 30 szt. | 8,08 | 8,08 | 3,2 | 4,88 |
| Glimepiryd | Glimepiride Genoptim, tabl., 3 mg | 30 szt. | 11,82 | 11,82 | 4,8 | 7,02 |
| Glimepiryd | Glimepiride Genoptim, tabl., 4 mg | 30 szt. | 15,33 | 15,33 | 6,4 | 8,93 |
| Glimepiryd | Glitoprel, tabl., 1 mg | 30 szt. | 4,53 | 4,12 | 3,61 | 0,92 |
| Glimepiryd | Glitoprel, tabl., 2 mg | 30 szt. | 8,34 | 8,23 | 3,31 | 5,03 |
| Glimepiryd | Glitoprel, tabl., 3 mg | 30 szt. | 12,35 | 12,35 | 4,8 | 7,55 |
| Glimepiryd | Glitoprel, tabl., 4 mg | 30 szt. | 16,13 | 16,13 | 6,4 | 9,73 |
| Glimepiryd | Pemidal, tabl., 2 mg | 30 szt. | 9,63 | 8,23 | 4,6 | 5,03 |
| Glimepiryd | Pemidal, tabl., 3 mg | 30 szt. | 14,2 | 12,35 | 6,65 | 7,55 |
| Glimepiryd | Pemidal, tabl., 4 mg | 30 szt. | 18,51 | 16,46 | 8,45 | 10,06 |
| Glimepiryd | Symglic, tabl., 1 mg | 30 szt. | 4,43 | 4,12 | 3,51 | 0,92 |
| Glimepiryd | Symglic, tabl., 2 mg | 30 szt. | 8,36 | 8,23 | 3,33 | 5,03 |
| Glimepiryd | Symglic, tabl., 3 mg | 30 szt. | 11,37 | 11,37 | 4,8 | 6,57 |
| Glimepiryd | Symglic, tabl., 6 mg | 30 szt. | 23,95 | 23,95 | 9,6 | 14,35 |
| Glimepiryd | Symglic, tabl., 4 mg | 30 szt. | 15,33 | 15,33 | 6,4 | 8,93 |
| Glipizyd | Glipizide BP, tabl., 5 mg | 30 tabl. | 6,87 | 4,12 | 5,95 | 0,92 |
| Metformina | Avamina, tabl. powł., 500 mg | 30 szt. (3 | 4,18 | 3,76 | 3,62 | 0,56 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Cena detaliczna [zł] | Wysokość limitu finansowania [zł] | Wysokość dopłaty pacjenta [zł] | Kwota refundacji NFZ [zł] |
|-------------------|---------------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| | | blis. po 10 szt.) | | | | |
| Metformina | Avamina, tabl. powl., 500 mg | 60 szt. (6 blis. po 10 szt.) | 8,17 | 7,51 | 3,86 | 4,31 |
| Metformina | Avamina, tabl. powl., 850 mg | 30 szt. (3 blis. po 10 szt.) | 6,69 | 6,39 | 3,5 | 3,19 |
| Metformina | Avamina, tabl. powl., 850 mg | 60 szt. (6 blis. po 10 szt.) | 13,53 | 12,78 | 3,95 | 9,58 |
| Metformina | Avamina, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. (3 blis. po 10 szt.) | 8,05 | 7,51 | 3,74 | 4,31 |
| Metformina | Avamina, tabl. powl., 1000 mg | 60 szt. (6 blis. po 10 szt.) | 15,65 | 15,03 | 3,82 | 11,83 |
| Metformina | Etform 500, tabl. powl., 500 mg | 60 szt. (6 blis. po 10 szt.) | 8,17 | 7,51 | 3,86 | 4,31 |
| Metformina | Etform 500, tabl. powl., 500 mg | 90 szt. (9 blis. po 10 szt.) | 12 | 11,27 | 3,93 | 8,07 |
| Metformina | Etform 850, tabl. powl., 850 mg | 60 szt. (6 blis. po 10 szt.) | 11,89 | 11,89 | 3,2 | 8,69 |
| Metformina | Etform 850, tabl. powl., 850 mg | 90 szt. (9 blis. po 10 szt.) | 17,1 | 17,1 | 4,08 | 13,02 |
| Metformina | Formetic, tabl. powl., 500 mg | 30 szt. (3 blis. po 10 szt.) | 4,58 | 3,76 | 4,02 | 0,56 |
| Metformina | Formetic, tabl. powl., 500 mg | 60 szt. (6 blis. po 10 szt.) | 9,07 | 7,51 | 4,76 | 4,31 |
| Metformina | Formetic, tabl. powl., 500 mg | 90 szt. (9 blis. po 10 szt.) | 12,16 | 11,27 | 4,09 | 8,07 |
| Metformina | Formetic, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. (3 blis. po 10 szt.) | 8,22 | 7,51 | 3,91 | 4,31 |
| Metformina | Formetic, tabl. powl., 1000 mg | 60 szt. (6 blis. po 10 szt.) | 16,33 | 15,03 | 4,5 | 11,83 |
| Metformina | Formetic, tabl. powl., 1000 mg | 90 szt. (9 blis. po 10 szt.) | 23,05 | 22,54 | 5,31 | 17,74 |
| Metformina | Formetic, tabl. powl., 850 mg | 30 szt. (3 blis. po 10 szt.) | 6,99 | 6,39 | 3,8 | 3,19 |
| Metformina | Formetic, tabl. powl., 850 mg | 60 szt. (6 blis. po 10 szt.) | 13,48 | 12,78 | 3,9 | 9,58 |
| Metformina | Formetic, tabl. powl., 850 mg | 90 szt. (9 blis. po 10 szt.) | 19,82 | 19,16 | 4,74 | 15,08 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Cena detaliczna [zł] | Wysokość limitu finansowania [zł] | Wysokość dopłaty pacjenta [zł] | Kwota refundacji NFZ [zł] |
|-------------------|---|------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Metformina | Glucophage, tabl. powl., 850 mg | 60 szt. | 13,53 | 12,78 | 3,95 | 9,58 |
| Metformina | Glucophage 1000 mg, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 8,27 | 7,51 | 3,96 | 4,31 |
| Metformina | Glucophage 500 mg, tabl. powl., 500 mg | 30 szt. | 5,37 | 3,76 | 4,81 | 0,56 |
| Metformina | Glucophage 850 mg, tabl. powl., 850 mg | 30 szt. | 8 | 6,39 | 4,81 | 3,19 |
| Metformina | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 14,13 | 5,64 | 11,69 | 2,44 |
| Metformina | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | 60 szt. (4 blist.po 15 szt.) | 27,97 | 11,27 | 19,9 | 8,07 |
| Metformina | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 9,44 | 3,76 | 8,88 | 0,56 |
| Metformina | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 60 szt. (4 blist.po 15 szt.) | 18,82 | 7,51 | 14,51 | 4,31 |
| Metformina | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg | 60 szt. | 36,97 | 15,03 | 25,14 | 11,83 |
| Metformina | Metfogamma 1000, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 7,94 | 7,51 | 3,63 | 4,31 |
| Metformina | Metfogamma 850, tabl. powl., 850 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 6,2 | 6,2 | 3,2 | 3 |
| Metformina | Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. | 8,27 | 7,51 | 3,96 | 4,31 |
| Metformina | Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg | 60 szt. | 15,82 | 15,03 | 3,99 | 11,83 |
| Metformina | Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg | 90 tabl. | 22,85 | 22,54 | 5,11 | 17,74 |
| Metformina | Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg | 120 szt. | 29,29 | 29,29 | 6,4 | 22,89 |
| Metformina | Metformax 500, tabl., 500 mg | 30 szt. | 4,75 | 3,76 | 4,19 | 0,56 |
| Metformina | Metformax 500, tabl., 500 mg | 60 szt. | 8,27 | 7,51 | 3,96 | 4,31 |
| Metformina | Metformax 850, tabl., 850 mg | 30 szt. | 7,55 | 6,39 | 4,36 | 3,19 |
| Metformina | Metformax 850, tabl., 850 mg | 60 szt. | 13,7 | 12,78 | 4,12 | 9,58 |
| Metformina | Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 30 szt. | 9,45 | 3,76 | 8,89 | 0,56 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Cena detaliczna [zł] | Wysokość limitu finansowania [zł] | Wysokość dopłaty pacjenta [zł] | Kwota refundacji NFZ [zł] |
|-------------------|---|--------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Metformina | Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 60 szt. | 18,66 | 7,51 | 14,35 | 4,31 |
| Metformina | Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 90 szt. | 27,7 | 11,27 | 19,63 | 8,07 |
| Metformina | Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg | 30 szt. | 3,33 | 3,33 | 3,2 | 0,13 |
| Metformina | Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg | 30 szt. | 5,18 | 5,18 | 3,2 | 1,98 |
| Metformina | Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. | 6,53 | 6,53 | 3,2 | 3,33 |
| Metformina | Metformin Galena, tabl., 500 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 4,13 | 3,76 | 3,57 | 0,56 |
| Metformina | Metformin Galena, tabl., 850 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 6,99 | 6,39 | 3,8 | 3,19 |
| Metformina | Metifor, tabl., 500 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 4,13 | 3,76 | 3,57 | 0,56 |
| Metformina | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 8,17 | 7,51 | 3,86 | 4,31 |
| Metformina | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 60 szt. (4 blist.po 15 szt.) | 15,65 | 15,03 | 3,82 | 11,83 |
| Metformina | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 90 szt. (6 blist.po 15 szt.) | 22,73 | 22,54 | 4,99 | 17,74 |
| Metformina | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 120 szt. (8 blist.po 15 szt.) | 29,62 | 29,62 | 6,4 | 23,22 |
| Metformina | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg | 90 tabl. | 12 | 11,27 | 3,93 | 8,07 |
| Metformina | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 4,58 | 3,76 | 4,02 | 0,56 |
| Metformina | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 8,17 | 7,51 | 3,86 | 4,31 |
| Metformina | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg | 120 szt. (12 blist.po 10 szt.) | 15,65 | 15,03 | 3,82 | 11,83 |
| Metformina | Siofor 850, tabl. powl., 850 mg | 90 szt. | 19,55 | 19,16 | 4,47 | 15,08 |
| Metformina | Siofor 850, tabl. powl., 850 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 7,01 | 6,39 | 3,82 | 3,19 |
| Metformina | Siofor 850, tabl. powl., 850 mg | 60 tabl. | 13,43 | 12,78 | 3,85 | 9,58 |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Cena detaliczna [zł] | Wysokość limitu finansowania [zł] | Wysokość dopłaty pacjenta [zł] | Kwota refundacji NFZ [zł] |
|-------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Metformina | Siofor 850, tabl. powł., 850 mg | 120 szt. (8 blist.po 15 szt.) | 25,55 | 25,55 | 5,44 | 20,11 |

Tabela 116. Refundowane preparaty doustnych leków przeciwcukrzycowych – akarboza.

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Cena detaliczna [zł] | Wysokość limitu finansowania [zł] | Wysokość dopłaty pacjenta [zł] | Kwota refundacji NFZ [zł] |
|-------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Akarboza | Adeksa, tabl., 50 mg | 30 szt. | 7,55 | 7,15 | 2,55 | 5,00 |
| Akarboza | Adeksa, tabl., 100 mg | 30 szt. | 14,29 | 14,29 | 4,29 | 10,00 |
| Akarboza | Glucobay 100, tabl., 100 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 17,57 | 14,29 | 7,57 | 10,00 |
| Akarboza | Glucobay 50, tabl., 50 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 12,87 | 7,15 | 7,87 | 5,00 |
| Akarboza | Glucobay 50, tabl., 50 mg | 90 szt. (6 blist.po 15 szt.) | 39,29 | 21,44 | 24,28 | 15,01 |

3.8.2 Udziały sprzedażowe leków przeciwcukrzycowych (NFZ DGL 23/03/2017)

Tabela 117. Udziały w sprzedaży preparatów insuliny ludzkiej izofanowej (NPH).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | DDD / opak. | wielkość sprzedaży [liczba opak.] | wielkość sprzedaży [liczba DDD] | udział w sprzedanych DDD insuliny |
|----------------------------------|---|----------------------------------|-------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Insulina ludzka, izofanowa (NPH) | Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 1 fiol.po 10 ml | 25 | 163 | 4 075 | 0,00% |
| Insulina ludzka, izofanowa (NPH) | Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3 ml | 37,5 | 187 752 | 7 040 715 | 2,87% |
| Insulina ludzka, izofanowa (NPH) | Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3 ml | 37,5 | 212 310 | 7 961 618 | 3,24% |
| Insulina ludzka, izofanowa (NPH) | Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml | 37,5 | 62 209 | 2 332 823 | 0,95% |
| Insulina ludzka, izofanowa (NPH) | Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3 ml | 37,5 | 69 716 | 2 614 343 | 1,06% |
| Insulina ludzka, izofanowa (NPH) | Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł.po 3 ml | 37,5 | 380 886 | 14 283 240 | 5,82% |
| Insulina ludzka, izofanowa (NPH) | Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 2 573 | 96 473 | 0,04% |

Tabela 118. Udziały w sprzedaży preparatów insuliny krótko- i szybko działającej (bolus).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | DDD / opak. | wielkość sprzedaży [liczba opak.] | wielkość sprzedaży [liczba DDD] | udział w sprzedanych DDD insuliny |
|----------------------------|--|---------------------------------|-------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| insulina ludzka, neutralna | Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 275 010 | 10 312 883 | 4,20% |
| insulina ludzka, neutralna | Insuman Rapid , roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 1 697 | 63 623 | 0,03% |
| insulina ludzka, neutralna | Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 1 fiol. po 10 ml | 25 | 244 | 6 095 | 0,00% |
| insulina ludzka, neutralna | Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 305 313 | 11 449 230 | 4,66% |
| insulina ludzka, neutralna | Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 192 094 | 7 203 540 | 2,93% |
| insulina ludzka, neutralna | Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml | 37,5 | 41 923 | 1 572 098 | 0,64% |
| insulina ludzka, neutralna | Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 91 587 | 3 434 505 | 1,40% |
| insulina aspart | NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/m/ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 745 240 | 27 946 508 | 11,38% |
| insulina glulizynowa | Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml | 1 fiol.a 10 ml | 25 | 578 | 14 450 | 0,01% |
| insulina glulizynowa | Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml | 5 wkł. a 3 ml OPTIPEN | 37,5 | 5 629 | 211 088 | 0,09% |
| insulina glulizynowa | Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wstrz.a 3 ml | 37,5 | 213 675 | 8 012 798 | 3,26% |
| insulina lispro | Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 389 772 | 14 616 465 | 5,95% |

Tabela 119. Udziały w sprzedaży mieszanek insuliny.

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | DDD / opak. | wielkość sprzedaży [liczba opak.] | wielkość sprzedaży [liczba DDD] | udział w sprzedanych DDD insuliny |
|----------------------------|--|----------------------|-------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| insulina ludzka, dwufazowa | Insuman Comb 25 , zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 2 803 | 105 105 | 0,04% |
| insulina ludzka, dwufazowa | Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 515 711 | 19 339 170 | 7,88% |
| insulina ludzka, dwufazowa | Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 65 573 | 2 459 003 | 1,00% |
| insulina ludzka, dwufazowa | Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m./ml | 5 x 3 ml | 37,5 | 90 523 | 3 394 598 | 1,38% |
| insulina ludzka, dwufazowa | Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 5 565 | 208 695 | 0,09% |
| insulina ludzka, dwufazowa | Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 174 323 | 6 537 120 | 2,66% |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | DDD / opak. | wielkość sprzedaży [liczba opak.] | wielkość sprzedaży [liczba DDD] | udział w sprzedanych DDD insuliny |
|----------------------------|---|---------------------------------|-------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| insulina ludzka, dwufazowa | Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 11 287 | 423 278 | 0,17% |
| insulina ludzka, dwufazowa | Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 34 743 | 1 302 863 | 0,53% |
| insulina ludzka, dwufazowa | Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 1 fiol.a 10 ml | 25 | 120 | 3 000 | 0,00% |
| insulina ludzka, dwufazowa | Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 538 792 | 20 204 708 | 8,23% |
| insulina ludzka, dwufazowa | Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 46 946 | 1 760 490 | 0,72% |
| insulina ludzka, dwufazowa | Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 108 121 | 4 054 553 | 1,65% |
| insulina ludzka, dwufazowa | Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 291 669 | 10 937 573 | 4,45% |
| insulina ludzka, dwufazowa | Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml | 37,5 | 56 493 | 2 118 503 | 0,86% |
| insulina aspart, dwufazowa | NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 606 458 | 22 742 183 | 9,26% |
| insulina aspart, dwufazowa | NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml | 5 wkł.po 3ml | 37,5 | 148 670 | 5 575 125 | 2,27% |
| insulina lispro, dwufazowa | Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 186 661 | 6 999 795 | 2,85% |
| insulina lispro, dwufazowa | Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 37,5 | 138 519 | 5 194 474 | 2,12% |

Tabela 120. Udziały w sprzedaży preparatów długodziałających analogów insuliny.

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | DDD / opak. | wielkość sprzedaży [liczba opak.] | wielkość sprzedaży [liczba DDD] | udział w sprzedanych DDD insuliny |
|---------------------|--|---|-------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Insulinum detemirum | Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml | 5 wkł.po 3 ml (Penfill) | 37,5 | 64 258 | 2 409 661 | 0,98% |
| insulina glargine | Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 10 wkł.po 3 ml | 75 | 39 146 | 2 935 913 | 1,20% |
| insulina glargine | Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml | 37,5 | 199 147 | 7 468 030 | 3,04% |
| insulina glargine | Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml | 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy Opti-Pen/ClickStar) | 37,5 | 4 539 | 170 205 | 0,07% |
| insulina glargine | Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml | 10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml | 112,5 | 0 | 0 | 0,00% |

Tabela 121. Udziały w sprzedaży preparatów metforminy.

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | DDD / opak. * | wielkość sprzedaży [liczba opak.] | wielkość sprzedaży [liczba DDD] | udział w sprzedanych DDD |
|-------------------|--|------------------------------|---------------|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 500 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 7,5 | 77 313 | 579 848 | 0,16% |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 500 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 15 | 132 634 | 1 989 510 | 0,53% |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 850 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 12,75 | 71 937 | 917 197 | 0,25% |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 850 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 25,5 | 140 541 | 3 583 783 | 0,96% |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 15 | 55 056 | 825 840 | 0,22% |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 1000 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 30 | 113 243 | 3 397 290 | 0,91% |
| Metforminum | Etform 500, tabl. powl., 500 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 15 | 9 101 | 136 508 | 0,04% |
| Metforminum | Etform 500, tabl. powl., 500 mg | 90 szt. (9 blist.po 10 szt.) | 22,5 | 10 353 | 155 293 | 0,04% |
| Metforminum | Etform 850, tabl. powl., 850 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 25,5 | 16 756 | 427 265 | 0,11% |
| Metforminum | Etform 850, tabl. powl., 850 mg | 90 szt. (9 blist.po 10 szt.) | 38,25 | 15 208 | 581 719 | 0,16% |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 500 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 7,5 | 132 256 | 991 920 | 0,27% |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 500 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 15 | 346 499 | 5 197 480 | 1,39% |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 500 mg | 90 szt. (9 blist.po 10 szt.) | 22,5 | 218 699 | 4 920 731 | 1,32% |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 15 | 70 680 | 1 060 200 | 0,28% |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 1000 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 30 | 230 305 | 6 909 155 | 1,85% |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 1000 mg | 90 szt. (9 blist.po 10 szt.) | 45 | 232 554 | 10 464 910 | 2,80% |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 850 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 12,75 | 101 548 | 1 294 737 | 0,35% |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 850 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 25,5 | 334 517 | 8 530 175 | 2,29% |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 850 mg | 90 szt. (9 blist.po 10 szt.) | 38,25 | 244 691 | 9 359 446 | 2,51% |
| Metforminum | Glucophage, tabl. powl., 850 mg | 60 szt. | 25,5 | 471 081 | 12 012 553 | 3,22% |
| Metforminum | Glucophage 1000 mg, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 15 | 870 120 | 13 051 799 | 3,50% |
| Metforminum | Glucophage 500 mg, tabl. powl., 500 mg | 30 szt. | 7,5 | 890 964 | 6 682 229 | 1,79% |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | DDD / opak. * | wielkość sprzedaży [liczba opak.] | wielkość sprzedaży [liczba DDD] | udział w sprzedanych DDD |
|-------------------|---|------------------------------|---------------|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| Metforminum | Glucophage 850 mg, tabl. powl., 850 mg | 30 szt. | 12,75 | 281 023 | 3 583 043 | 0,96% |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 11,25 | 508 785 | 5 723 826 | 1,53% |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | 60 szt. (4 blist.po 15 szt.) | 22,5 | 494 307 | 11 121 908 | 2,98% |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 7,5 | 373 550 | 2 801 625 | 0,75% |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 60 szt. (4 blist.po 15 szt.) | 15 | 302 750 | 4 541 250 | 1,22% |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg | 60 szt. | 30 | 617 415 | 18 522 445 | 4,96% |
| Metforminum | Metfogamma 1000, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 15 | 17 864 | 267 960 | 0,07% |
| Metforminum | Metfogamma 850, tabl. powl., 850 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 12,75 | 28 161 | 359 053 | 0,10% |
| Metforminum | Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. | 15 | 206 223 | 3 093 345 | 0,83% |
| Metforminum | Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg | 60 szt. | 30 | 397 780 | 11 933 410 | 3,20% |
| Metforminum | Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg | 90 tabl. | 45 | 298 684 | 13 440 785 | 3,60% |
| Metforminum | Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg | 120 szt. | 60 | 11 777 | 706 620 | 0,19% |
| Metforminum | Metformax 500, tabl., 500 mg | 30 szt. | 7,5 | 694 338 | 5 207 535 | 1,40% |
| Metforminum | Metformax 500, tabl., 500 mg | 60 szt. | 15 | 1 350 898 | 20 263 473 | 5,43% |
| Metforminum | Metformax 850, tabl., 850 mg | 30 szt. | 12,75 | 602 327 | 7 679 663 | 2,06% |
| Metforminum | Metformax 850, tabl., 850 mg | 60 szt. | 25,5 | 1 387 866 | 35 390 587 | 9,48% |
| Metforminum | Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 30 szt. | 7,5 | 342 808 | 2 571 060 | 0,69% |
| Metforminum | Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 60 szt. | 15 | 289 955 | 4 349 331 | 1,17% |
| Metforminum | Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 90 szt. | 22,5 | 102 828 | 2 313 634 | 0,62% |
| Metforminum | Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg | 30 szt. | 7,5 | 11 161 | 83 708 | 0,02% |
| Metforminum | Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg | 30 szt. | 12,75 | 6 531 | 83 270 | 0,02% |
| Metforminum | Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. | 15 | 6 198 | 92 970 | 0,02% |
| Metforminum | Metformin Galena, tabl., 500 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 7,5 | 19 041 | 142 808 | 0,04% |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | DDD / opak. * | wielkość sprzedaży [liczba opak.] | wielkość sprzedaży [liczba DDD] | udział w sprzedanych DDD |
|-------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| Metforminum | Metformin Galena, tabl., 850 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 12,75 | 4 079 | 52 007 | 0,01% |
| Metforminum | Metifor, tabl., 500 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 7,5 | 38 | 285 | 0,00% |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 15 | 196 474 | 2 947 110 | 0,79% |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 60 szt. (4 blist.po 15 szt.) | 30 | 334 595 | 10 037 835 | 2,69% |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 90 szt. (6 blist.po 15 szt.) | 45 | 411 969 | 18 538 583 | 4,97% |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 120 szt. (8 blist.po 15 szt.) | 60 | 381 749 | 22 904 913 | 6,14% |
| Metforminum | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg | 90 tabl. | 22,5 | 256 573 | 5 772 899 | 1,55% |
| Metforminum | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 7,5 | 281 190 | 2 108 923 | 0,57% |
| Metforminum | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 15 | 426 963 | 6 404 438 | 4,81% |
| Metforminum | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg | 120 szt. (12 blist.po 10 szt.) | 30 | 252 637 | 7 579 116 | 2,03% |
| Metforminum | Siofor 850, tabl. powl., 850 mg | 90 szt. | 38,25 | 403 077 | 15 417 714 | 4,13% |
| Metforminum | Siofor 850, tabl. powl., 850 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 12,75 | 319 345 | 4 071 642 | 1,09% |
| Metforminum | Siofor 850, tabl. powl., 850 mg | 60 tabl. | 25,5 | 473 749 | 12 080 593 | 3,24% |
| Metforminum | Siofor 850, tabl. powl., 850 mg | 120 szt. (8 blist.po 15 szt.) | 51 | 351 983 | 17 951 139 | 4,81% |

* DDD: metformina (2 g)

Tabela 122. Udziały w sprzedaży preparatów pochodnych sulfonilomocznika.

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | DDD / opak. * | wielkość sprzedaży [l. opak.] | wielkość sprzedaży [l. DDD] | udział w sprzedanych DDD |
|-------------------|--|----------------------|---------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Gliklazyd | Diabrezide, tabl., 80 mg | 40 szt. | 53,33 | 42 751 | 2 280 053 | 0,76% |
| Gliklazyd | Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 tabl. | 30,00 | 5 178 | 155 340 | 0,05% |
| Gliklazyd | Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 szt. | 30,00 | 838 370 | 25 151 100 | 8,35% |
| Gliklazyd | Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 szt. | 30,00 | 1 919 650 | 57 589 500 | 19,11% |
| Gliklazyd | Diazidan, tabl., 80 mg | 60 szt. | 80,00 | 51 358 | 4 108 600 | 1,36% |
| Gliklazyd | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 szt. | 30,00 | 280 843 | 8 425 298 | 2,80% |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | DDD / opak. * | wielkość sprzedaży [l. opak.] | wielkość sprzedaży [l. DDD] | udział w sprzedanych DDD |
|-------------------|---|----------------------|---------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Gliklazyd | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 90 szt. | 45,00 | 91 844 | 4 132 973 | 1,37% |
| Gliklazyd | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 szt. | 30,00 | 212 273 | 6 368 190 | 2,11% |
| Gliklazyd | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 60 szt. | 60,00 | 147 861 | 8 871 630 | 2,94% |
| Gliklazyd | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 120 tabl. | 60,00 | 15 | 900 | 0,00% |
| Gliklazyd | Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg | 60 tabl. | 30,00 | 26 905 | 807 135 | 0,27% |
| Gliklazyd | Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg | 90 tabl. | 45,00 | 2 566 | 115 478 | 0,04% |
| Gliklazyd | Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 tabl. | 30,00 | 56 923 | 1 707 690 | 0,57% |
| Glimepiryd | Amaryl 1, tabl., 1 mg | 30 szt. | 15,00 | 254 841 | 3 822 615 | 1,27% |
| Glimepiryd | Amaryl 2, tabl., 2 mg | 30 szt. | 30,00 | 414 493 | 12 434 775 | 4,13% |
| Glimepiryd | Amaryl 3, tabl., 3 mg | 30 szt. | 45,00 | 201 659 | 9 074 655 | 3,01% |
| Glimepiryd | Amaryl 4, tabl., 4 mg | 30 szt. | 60,00 | 659 218 | 39 553 080 | 13,12% |
| Glimepiryd | Avaron, tabl., 1 mg | 30 szt. | 15,00 | 39 869 | 598 035 | 0,20% |
| Glimepiryd | Avaron, tabl., 2 mg | 30 szt. | 30,00 | 46 214 | 1 386 420 | 0,46% |
| Glimepiryd | Avaron, tabl., 3 mg | 30 szt. | 45,00 | 24 054 | 1 082 430 | 0,36% |
| Glimepiryd | Avaron, tabl., 4 mg | 30 szt. | 60,00 | 24 071 | 1 444 260 | 0,48% |
| Glimepiryd | Diaril, tabl., 1 mg | 30 szt. | 15,00 | 14 796 | 221 940 | 0,07% |
| Glimepiryd | Diaril, tabl., 2 mg | 30 szt. | 30,00 | 35 470 | 1 064 100 | 0,35% |
| Glimepiryd | Diaril, tabl., 3 mg | 30 szt. | 45,00 | 18 902 | 850 590 | 0,28% |
| Glimepiryd | Diaril, tabl., 4 mg | 30 szt. | 60,00 | 44 836 | 2 690 160 | 0,89% |
| Glimepiryd | Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg | 30 szt. | 15,00 | 271 769 | 4 076 535 | 1,35% |
| Glimepiryd | Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg | 30 szt. | 30,00 | 444 296 | 13 328 880 | 4,42% |
| Glimepiryd | Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg | 30 szt. | 45,00 | 228 673 | 10 290 294 | 3,41% |
| Glimepiryd | Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg | 30 szt. | 60,00 | 503 959 | 30 237 540 | 10,03% |
| Glimepiryd | Glidiamid, tabl., 2 mg | 30 szt. | 30,00 | 14 788 | 443 640 | 0,15% |
| Glimepiryd | Glidiamid, tabl., 4 mg | 30 szt. | 60,00 | 20 131 | 1 207 860 | 0,40% |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | DDD / opak. * | wielkość sprzedaży [l. opak.] | wielkość sprzedaży [l. DDD] | udział w sprzedanych DDD |
|-------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Glimepiryd | GlimeHexal 1, tabl., 1 mg | 30 szt. | 15,00 | 14 109 | 211 635 | 0,07% |
| Glimepiryd | GlimeHexal 2, tabl., 2 mg | 30 szt. | 30,00 | 29 456 | 883 680 | 0,29% |
| Glimepiryd | GlimeHexal 3, tabl., 3 mg | 30 szt. | 45,00 | 20 067 | 903 015 | 0,30% |
| Glimepiryd | GlimeHexal 4, tabl., 4 mg | 30 szt. | 60,00 | 34 705 | 2 082 300 | 0,69% |
| Glimepiryd | GlimeHexal 6, tabl., 6 mg | 30 szt. | 90,00 | 30 946 | 2 785 140 | 0,92% |
| Glimepiryd | Glimepiride Accord, tabl., 1 mg | 30 szt. | 15,00 | 2 507 | 37 605 | 0,01% |
| Glimepiryd | Glimepiride Accord, tabl., 2 mg | 30 szt. | 30,00 | 3 579 | 107 370 | 0,04% |
| Glimepiryd | Glimepiride Accord, tabl., 3 mg | 30 szt. | 45,00 | 3 087 | 138 915 | 0,05% |
| Glimepiryd | Glimepiride Accord, tabl., 4 mg | 30 szt. | 60,00 | 8 449 | 506 940 | 0,17% |
| Glimepiryd | Glimepiride Genoptim, tabl., 1 mg | 30 szt. | 15,00 | 3 771 | 56 565 | 0,02% |
| Glimepiryd | Glimepiride Genoptim, tabl., 2 mg | 30 szt. | 30,00 | 8 430 | 252 900 | 0,08% |
| Glimepiryd | Glimepiride Genoptim, tabl., 3 mg | 30 szt. | 45,00 | 2 978 | 134 010 | 0,04% |
| Glimepiryd | Glimepiride Genoptim, tabl., 4 mg | 30 szt. | 60,00 | 8 003 | 480 180 | 0,16% |
| Glimepiryd | Glitoprel, tabl., 1 mg | 30 szt. | 15,00 | 0 | 0 | 0,00% |
| Glimepiryd | Glitoprel, tabl., 2 mg | 30 szt. | 30,00 | 0 | 0 | 0,00% |
| Glimepiryd | Glitoprel, tabl., 3 mg | 30 szt. | 45,00 | 0 | 0 | 0,00% |
| Glimepiryd | Glitoprel, tabl., 4 mg | 30 szt. | 60,00 | 0 | 0 | 0,20% |
| Glimepiryd | Pemidal, tabl., 2 mg | 30 szt. | 30,00 | 8 676 | 260 280 | 0,09% |
| Glimepiryd | Pemidal, tabl., 3 mg | 30 szt. | 45,00 | 4 638 | 208 710 | 0,07% |
| Glimepiryd | Pemidal, tabl., 4 mg | 30 szt. | 60,00 | 14 396 | 863 760 | 0,29% |
| Glimepiryd | Symglic, tabl., 1 mg | 30 szt. | 15,00 | 90 045 | 1 350 675 | 0,45% |
| Glimepiryd | Symglic, tabl., 2 mg | 30 szt. | 30,00 | 148 908 | 4 467 240 | 1,48% |
| Glimepiryd | Symglic, tabl., 3 mg | 30 szt. | 45,00 | 89 835 | 4 042 575 | 1,34% |
| Glimepiryd | Symglic, tabl., 6 mg | 30 szt. | 90,00 | 179 787 | 16 180 830 | 5,37% |
| Glimepiryd | Symglic, tabl., 4 mg | 30 szt. | 60,00 | 188 399 | 11 303 940 | 3,75% |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | DDD / opak. * | wielkość sprzedaży [l. opak.] | wielkość sprzedaży [l. DDD] | udział w sprzedanych DDD |
|-------------------|----------------------------|----------------------|---------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Glipizyd | Glipizide BP, tabl., 5 mg | 30 szt | 15 | 39 355 | 590 325 | 0,20% |

* DDD: gliklazyd (60 mg); glimepiryd (2 mg) ; glipizyd (10 mg)

Tabela 123. Udziały w sprzedaży doustnych leków przeciwcukrzycowych – akarboza.

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | DDD / opak. * | wielkość sprzedaży [l. opak.] | wielkość sprzedaży [l. DDD] | udział w sprzedanych DDD |
|-------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Akarboza | Adeksa, tabl., 50 mg | 30 szt. | 5 | 118 420 | 592 100 | 6,43% |
| Akarboza | Adeksa, tabl., 100 mg | 30 szt. | 10 | 233 381 | 2 333 810 | 25,33% |
| Akarboza | Glucobay 100, tabl., 100 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 10 | 464 747 | 4 647 470 | 50,45% |
| Akarboza | Glucobay 50, tabl., 50 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 5 | 244 038 | 1 220 190 | 13,25% |
| Akarboza | Glucobay 50, tabl., 50 mg | 90 szt. (6 blist.po 15 szt.) | 15 | 27 925 | 418 868 | 4,55% |

* DDD: akarboza (300 mg)

3.8.3 Średnia cena za DDD – leki refundowane

Tabela 124. Koszt za DDD – refundowane leki przeciwcukrzycowe.

| Grupa leków | Średnia cena za DDD * | |
|----------------------------|-----------------------|------|
| | PPP+P | PPP |
| Insulina | 3,16 | 2,54 |
| Metformina | 0,63 | 0,34 |
| Pochodna sulfonylomocznika | 0,47 | 0,16 |
| Agonista PPAR-γ (akarboza) | 1,81 | 1,00 |

* ważona liczbą zrefundowanych DDD (zob. Tabela 117-Tabela 123)

3.8.4 Wycena apteczna nierefundowanych leków przeciwcukrzycowych

Tabela 125. Wycena apteczna - glitazone (tiazolidynodion) *.

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | www.doz.pl | www.bartoszmowi.pl | www.bazalekow.mp.pl | www.lekinf24.pl | www.aptekawaw.pl | www.konsylium24.pl |
|-------------------|-----------------------------------|------------|--------------------|---------------------|-----------------|------------------|--------------------|
| Pioglitazon | Pioglitazone Bioton 15mgx28 tabl | 32,99 zł | 38,05 zł | 37,73 zł | 35,00 zł | 29,07 zł | 38,05 zł |
| Pioglitazon | Pioglitazone Bioton 30 mgx28 tabl | 43,49 zł | 51,85 zł | 51,41 zł | 48,00 zł | 35,34 zł | 51,85 zł |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | www.doz.pl | www.bartoszmowi.pl | www.bazalekow.mp.pl | www.lekinfo24.pl | www.aptekawaw.pl | www.konsylium24.pl |
|-------------------|-----------------------------------|------------|--------------------|---------------------|------------------|------------------|--------------------|
| Pioglitazon | Pioglitazone Bioton 45 mgx28 tabl | 49,99 zł | 60,49 zł | 59,97 zł | 54,00 zł | 41,24 zł | 60,49 zł |

* stan na 07.12.2016 r.

Tabela 126. Wycena apteczna - Inhibitory dipeptydylopeptydazy *

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | www.doz.pl | www.bazalekow.mp.pl | www.lekinfo24.pl | www.aptekawaw.pl | www.konsylium24.pl |
|-------------------|----------------------------------|------------|---------------------|------------------|------------------|--------------------|
| Linagliptyna | Trajenta 5 mg x 28 tabl | 149,99 zł | bd | 181,00 zł | 114,00 zł | 129,93 zł |
| Linagliptyna | Trajenta 5 mg x 30 tabl | bd | 247,76 zł | 212,00 zł | bd | bd |
| Wildagliptyna | Galvus 50 mg x 28 tabl | 98,99 zł | 124,99 zł | 105,50 zł | 91,00 zł | 123,42 zł |
| Wildagliptyna | Galvus 50 mg x 56 tabl | 189,49 zł | 249,93 zł | 218,50 zł | 186,65 zł | 246,83 zł |
| Wildagliptyna | Eucreas 50 mg + 1000 mg x 60 szt | 219,99 zł | 290,30 zł | 255,00 zł | 199,00 zł | 287,91 zł |
| Wildagliptyna | Eucreas 50 mg + 850 mg x 60 szt | 219,99 zł | 290,30 zł | 245,00 zł | 199,00 zł | 286,72 zł |
| Sitagliptyna | Januvia 100mg x 28 tabl | 202,99 zł | 140,00 zł | 218,00 zł | 183,00 zł | 129,00 zł |
| Sitagliptyna | Janumet 50+1000 mg x 56 tabl | 202,99 zł | 136,00 zł | 215,00 zł | 179,00 zł | 129,00 zł |
| Sitagliptyna | Ristaben 100 mg x 28 tabl. | 129,99 zł | 133,06 zł | 217,00 zł | 109,00 zł | 123,00 zł |
| Sitagliptyna | Ristfor 50 mg + 1000 mg x 56 | 164,99 zł | 145,10 zł | 217,00 zł | 109,00 zł | 123,00 zł |
| Saksagliptyna | Onglyza 5 mg x 30 tabl. | 226,99 zł | 242,00 zł | 235,00 zł | 229,00 zł | 274,65 zł |
| Saksagliptyna | Komboglyze 2,5 + 1000 mg x 60 | 182,16 zł | 190,50 zł | 235,00 zł | 169,90 zł | bd |
| Saksagliptyna | Komboglyze 2,5 + 850 mg x 60 | 181,99 zł | 217,00 zł | 235,00 zł | 169,90 zł | bd |

* stan na 07.12.2016 r.

Tabela 127. Wycena apteczna - Agonista GLP-1 *

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | www.doz.p | www.bazalekow.mp.p | www.lekinfo24.p | www.aptekawaw.p | www.konsylium24.pl |
|-------------------|--|-----------|--------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| Liraglutyd | Victoza 6mg/ml; 3 ml roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 2 wstrzykiwacze | 519,99 zł | 646,29 zł | 545,00 zł | 479,00 zł | 653,38 zł |
| Eksenatyd | Bydureon , 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, przedłużone uwalnianie, 4 wstrzyk. | 569,73 zł | bd | 580,00 zł | 525,00 zł | 569,73 zł |
| Eksenatyd | Byetta, roztwór do wstrzykiwań 10 µg 1 wstrzykiwacz 2,4 ml [60 dawek] | bd | bd | 530,00 zł | bd | 535,99 zł |
| Eksenatyd | Byetta, roztwór do wstrzykiwań 5 µg 1 wstrzykiwacz 1,2 ml [60 dawek] | bd | bd | 530,00 zł | bd | 543,99 zł |
| Liksyesenatyd | Lyxumia 20 mcg, roztwór do wstrzyknięć, 2 wstrzykiwacze (28 dawek) | 519,99 zł | 640,84 zł | 536,00 zł | bd | 534,55 zł |
| Liksyesenatyd | Lyxumia 10 mcg, roztwór do wstrzyknięć, 1 wstrzykiwacz (14 dawek) | 280,49 zł | 314,28 zł | 274,00 zł | bd | 267,20 zł |

* stan na 07.12.2016 r.

3.8.5 Średnia cena za DDD – leki nierefundowane

Tabela 128. Koszt za DDD – pioglitazon (glitazone).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania [mg] | Zawartość DDD w opakowaniu* | Średnia cena za DDD |
|---------------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Pioglitazon | Pioglitazone Bioton 15mgx28 tabl | 420 | 14 | 2,51 zł |
| Pioglitazon | Pioglitazone Bioton 30 mgx28 tabl | 840 | 28 | 1,68 zł |
| Pioglitazon | Pioglitazone Bioton 45 mgx28 tabl | 1 260 | 42 | 1,29 zł |
| Średni koszt za DDD | | | | 1,83 zł |

*DDD: pioglitazon (30 mg)

Tabela 129. Koszt za DDD – linagliptyna (Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania [mg] | Zawartość DDD w opakowaniu* | Średnia cena za DDD |
|---------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Linagliptyna | Trajenta 5 mg x 28 tabl | 140 | 28 | 5,13 zł |
| Linagliptyna | Trajenta 5 mg x 30 tabl | 150 | 30 | 7,66 zł |
| Średni koszt za DDD | | | | 6,40 zł |

*DDD: linagliptyna (5 mg)

Tabela 130. Koszt za DDD – wildagliptyna (Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania [mg] | Zawartość DDD w opakowaniu* | Średnia cena za DDD |
|---------------------|----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Wildagliptyna | Galvus 50 mg x 28 tabl | 1 400 | 14 | 7,77 zł |
| Wildagliptyna | Galvus 50 mg x 56 tabl | 2 800 | 28 | 7,80 zł |
| Wildagliptyna | Eucreas 50 mg + 1000 mg x 60 szt | 3 000 | 30 | 8,35 zł |
| Wildagliptyna | Eucreas 50 mg + 850 mg x 60 szt | 3 000 | 30 | 8,27 zł |
| Średni koszt za DDD | | | | 8,05 zł |

*DDD: wildagliptyna (100 mg)

Tabela 131. Koszt za DDD – sitagliptyna (Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania [mg] | Zawartość DDD w opakowaniu* | Średnia cena za DDD |
|-------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Sitagliptyna | Januvia 100mg x 28 tabl. | 2 800 | 28 | 6,24 zł |

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania [mg] | Zawartość DDD w opakowaniu* | Średnia cena za DDD |
|---------------------|------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Sitagliptyna | Janumet 50+1000 mg x 56 tabl. | 2 800 | 28 | 6,16 zł |
| Sitagliptyna | Ristaben 100 mg x 28 tabl. | 2 800 | 28 | 5,09 zł |
| Sitagliptyna | Ristfor 50 mg + 1000 mg x 56 tabl. | 2 800 | 28 | 5,42 zł |
| Średni koszt za DDD | | | | 5,73 zł |

*DDD: sitagliptyna (100 mg)

Tabela 132. Koszt za DDD – saksagliptyna (Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania [mg] | Zawartość DDD w opakowaniu* | Średnia cena za DDD |
|---------------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Saksagliptyna | Onglyza 5 mg x 30 tabl. | 150 | 30 | 8,05 zł |
| Saksagliptyna | Komboglyze 2,5 + 1000 mg x 60 | 150 | 30 | 6,48 zł |
| Saksagliptyna | Komboglyze 2,5 + 850 mg x 60 | 150 | 30 | 6,70 zł |
| Średni koszt za DDD | | | | 7,08 zł |

*DDD: saksagliptyna (5 mg)

Tabela 133. Koszt za DDD – inhibitory dipeptydylopeptydazy 4.

| Substancja czynna | Cena za DDD (PPP+P) |
|----------------------------|---------------------|
| Sitagliptyna | 5,73 zł |
| Wildagliptyna | 8,05 zł |
| Saksagliptyna | 7,08 zł |
| Linagliptyna | 6,40 zł |
| Inhibitory DPP-4 - łącznie | 6,81 zł |

Tabela 134. Koszt za DDD – liraglutyd (Agonista GLP-1).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania [mg] | Zawartość DDD w opakowaniu* | Średnia cena za DDD |
|---------------------|--|---------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Liraglutyd | Victoza 6mg/ml; 3 ml roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 2 wstrzykiwacze | 36 | 30 | 18,96 zł |
| Średni koszt za DDD | | | | 18,96 zł |

*DDD: liraglutyd (1,2 mg)

Tabela 135. Koszt za DDD – eksenatyd (Agonista GLP-1).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania [mg] | Zawartość DDD w opakowaniu* | Średnia cena za DDD |
|---------------------|--|---------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Eksenatyd | Bydureon , 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, przedłużone uwalnianie, 4 wstrzyk. | 8,00 | 28 | 20,06 zł |
| Eksenatyd | Byetta, roztwór do wstrzykiwań 10 µg 1 wstrzykiwacz 2,4 ml [60 dawek] | 0,60 | 40 | 13,32 zł |
| Eksenatyd | Byetta, roztwór do wstrzykiwań 5 µg 1 wstrzykiwacz 1,2 ml [60 dawek] | 0,30 | 20 | 26,85 zł |
| Średni koszt za DDD | | | | 20,08 zł |

*DDD: eksenatyd (0,286 mg – forma depot (Bydureon); 0,015 mg (Byetta))

Tabela 136. Koszt za DDD – liksysenatyd (Agonista GLP-1).

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania [mg] | Zawartość DDD w opakowaniu* | Średnia cena za DDD |
|---------------------|--|---------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Liksyesenatyd | Lyxumia 20 mcg, roztwór do wstrzyknięć, 2 wstrzykiwacze (28 dawek) | 0,56 | 28 | 19,92 zł |
| Liksyesenatyd | Lyxumia 10 mcg, roztwór do wstrzyknięć, 1 wstrzykiwacz (14 dawek) | 0,14 | 7 | 40,57 zł |
| Średni koszt za DDD | | | | 19,92 zł [^] |

*DDD: liksyesenatyd (0,02 mg)

[^] uwzględniono dawkę 20 mcg (Lyxumia 10 mcg to opakowanie startowe)

Tabela 137. Koszt za DDD – Agonista GLP-1.

| Substancja czynna | Cena za DDD (PPP+P) |
|--------------------------|---------------------|
| Liraglutyd | 18,96 zł |
| Eksenatyd | 20,08 zł |
| Liksyesenatyd | 19,92 zł |
| Agoniści GLP-1 - łącznie | 19,65 zł |

3.8.6 DDD – leki przeciwcukrzycowe

Tabela 138. DDD – leki przeciwcukrzycowe

| Substancja czynna | DDD [mg] |
|-----------------------|----------|
| Metformina | 2000 |
| Gliklazyd | 60 |
| Glimepiryd | 2 |
| Glipizyd | 10 |
| Akarboza | 300 |
| Pioglitazon | 30 |
| Linagliptyna | 5 |
| Wildagliptyna | 100 |
| Sitagliptyna | 100 |
| Saksagliptyna | 5 |
| Liraglutyd | 1,2 |
| Eksenatyd (depot inj) | 0,286 |
| Eksenatyd | 0,015 |
| Liksysenatyd | 0,02 |

3.9 Trwanie życia w Polsce w 2015 r.

Tabela 139. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej w Polsce (GUS 2016).

| Wiek | Prawdopodobieństwo zgonu | | Wiek | Prawdopodobieństwo zgonu | | Wiek | Prawdopodobieństwo zgonu | |
|------|--------------------------|---------|------|--------------------------|---------|------|--------------------------|---------|
| | M | K | | M | K | | M | K |
| 0 | 0,00440 | 0,00362 | 34 | 0,00152 | 0,00043 | 68 | 0,03006 | 0,01337 |
| 1 | 0,00031 | 0,00027 | 35 | 0,00163 | 0,00048 | 69 | 0,03207 | 0,01444 |
| 2 | 0,00021 | 0,00017 | 36 | 0,00177 | 0,00054 | 70 | 0,03424 | 0,01563 |
| 3 | 0,00013 | 0,00010 | 37 | 0,00192 | 0,00060 | 71 | 0,03662 | 0,01698 |
| 4 | 0,00010 | 0,00007 | 38 | 0,00209 | 0,00067 | 72 | 0,03925 | 0,01854 |
| 5 | 0,00009 | 0,00007 | 39 | 0,00228 | 0,00075 | 73 | 0,04219 | 0,02037 |
| 6 | 0,00009 | 0,00008 | 40 | 0,00250 | 0,00084 | 74 | 0,04550 | 0,02254 |
| 7 | 0,00009 | 0,00009 | 41 | 0,00276 | 0,00094 | 75 | 0,04923 | 0,02512 |
| 8 | 0,00009 | 0,00009 | 42 | 0,00305 | 0,00106 | 76 | 0,05343 | 0,02817 |
| 9 | 0,00010 | 0,00009 | 43 | 0,00337 | 0,00119 | 77 | 0,05814 | 0,03175 |
| 10 | 0,00012 | 0,00009 | 44 | 0,00374 | 0,00133 | 78 | 0,06336 | 0,03592 |
| 11 | 0,00014 | 0,00009 | 45 | 0,00415 | 0,00150 | 79 | 0,06911 | 0,04070 |
| 12 | 0,00016 | 0,00011 | 46 | 0,00459 | 0,00168 | 80 | 0,07538 | 0,04612 |
| 13 | 0,00018 | 0,00013 | 47 | 0,00509 | 0,00187 | 81 | 0,08215 | 0,05218 |
| 14 | 0,00021 | 0,00016 | 48 | 0,00563 | 0,00209 | 82 | 0,08940 | 0,05889 |
| 15 | 0,00027 | 0,00017 | 49 | 0,00622 | 0,00232 | 83 | 0,09713 | 0,06624 |
| 16 | 0,00038 | 0,00019 | 50 | 0,00686 | 0,00258 | 84 | 0,10533 | 0,07425 |
| 17 | 0,00053 | 0,00020 | 51 | 0,00757 | 0,00286 | 85 | 0,11401 | 0,08291 |
| 18 | 0,00069 | 0,00022 | 52 | 0,00833 | 0,00318 | 86 | 0,12322 | 0,09227 |
| 19 | 0,00084 | 0,00024 | 53 | 0,00915 | 0,00352 | 87 | 0,13297 | 0,10234 |
| 20 | 0,00092 | 0,00024 | 54 | 0,01005 | 0,00390 | 88 | 0,14335 | 0,11318 |
| 21 | 0,00095 | 0,00024 | 55 | 0,01101 | 0,00432 | 89 | 0,15442 | 0,12486 |
| 22 | 0,00095 | 0,00024 | 56 | 0,01204 | 0,00477 | 90 | 0,16612 | 0,13734 |
| 23 | 0,00094 | 0,00023 | 57 | 0,01315 | 0,00527 | 91 | 0,17882 | 0,15089 |
| 24 | 0,00096 | 0,00021 | 58 | 0,01434 | 0,00581 | 92 | 0,19224 | 0,16534 |
| 25 | 0,00100 | 0,00021 | 59 | 0,01560 | 0,00639 | 93 | 0,20640 | 0,18072 |

| Wiek | Prawdopodobieństwo zgonu | | Wiek | Prawdopodobieństwo zgonu | | Wiek | Prawdopodobieństwo zgonu | |
|------|--------------------------|---------|------|--------------------------|---------|------|--------------------------|---------|
| | M | K | | M | K | | M | K |
| 26 | 0,00103 | 0,00021 | 60 | 0,01694 | 0,00700 | 94 | 0,22128 | 0,19702 |
| 27 | 0,00106 | 0,00022 | 61 | 0,01835 | 0,00765 | 95 | 0,23690 | 0,21423 |
| 28 | 0,00108 | 0,00025 | 62 | 0,01983 | 0,00834 | 96 | 0,25324 | 0,23236 |
| 29 | 0,00111 | 0,00027 | 63 | 0,02137 | 0,00907 | 97 | 0,27029 | 0,25137 |
| 30 | 0,00117 | 0,00030 | 64 | 0,02297 | 0,00983 | 98 | 0,28804 | 0,27126 |
| 31 | 0,00124 | 0,00032 | 65 | 0,02463 | 0,01063 | 99 | 0,30646 | 0,29197 |
| 32 | 0,00132 | 0,00036 | 66 | 0,02636 | 0,01149 | 100 | 0,32552 | 0,31348 |
| 33 | 0,00141 | 0,00039 | 67 | 0,02816 | 0,01240 | | | |

* M – mężczyźni; K - kobiety

3.10 Wkład autorów w opracowanie raportu

| Autorzy | Udział w opracowaniu raportu |
|------------|------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

3.11 Spis tabel

| | |
|---|----|
| <i>Tabela 1. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Jardiance®.</i> | 21 |
| <i>Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Jardiance® w terapii cukrzycy typu 2.</i> | 22 |
| <i>Tabela 3. Przykładowy profil początkowy pacjenta z kohorty badania EMPA-REG OUTCOME.</i> | 27 |
| <i>Tabela 4. Źródła danych dla kluczowych parametrów modelu ekonomicznego.</i> | 29 |
| <i>Tabela 5. Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów.</i> | 30 |
| <i>Tabela 6. Zestawienie wyjściowych oraz zależnych od czasu czynników ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń klinicznych.</i> | 35 |
| <i>Tabela 7. Niezależny efekt empagliflozyny w zakresie redukcji ryzyka powikłań cukrzycy.</i> | 37 |
| <i>Tabela 8. Wyniki kliniczne dla kluczowych punktów końcowych w EMPA-REG OUTCOME ze względu na status leczenia insuliną.</i> | 39 |
| <i>Tabela 9. Model regresji Coxa – analiza skuteczności EMPA w podgrupie ze względu na stosowanie insuliny (na podst. CTR EMPA-REG OUTCOME).</i> | 40 |
| <i>Tabela 10. Parametry rozkładu Gompertza dla umieralności z innych przyczyn.</i> | 43 |
| <i>Tabela 11. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie podstawowej.</i> | 45 |
| <i>Tabela 12. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie wrażliwości (warianty minimalnej i maksymalnej utraty użyteczności).</i> | 46 |
| <i>Tabela 13. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie wrażliwości (zestaw użyteczności na podstawie Beaudet 2014).</i> | 47 |
| <i>Tabela 14. Wyliczenie użyteczności stanu wyjściowego w analizie wrażliwości na podstawie danych z badania Golicki 2015.</i> | 47 |
| <i>Tabela 15. Proponowana cena produktu Jardiance® w scenariuszu nowym (bez RSS).</i> | 49 |
| <i>Tabela 16. Dzienny koszt terapii empagliflozyną (bez RSS/ z RSS) z PPP oraz PPP+P.</i> | 51 |
| <i>Tabela 17. Dzienny koszt leczenia hipoglikemizującego w wariantach AW; EMPA vs PBO.</i> | 52 |
| <i>Tabela 18. Koszty powikłań uwzględnione w modelu.</i> | 53 |
| <i>Tabela 19. Podsumowanie założeń modelu ekonomicznego.</i> | 54 |
| <i>Tabela 20. Wyniki walidacji modelu ekonomicznego.</i> | 56 |
| <i>Tabela 21. Badania RCT w populacji chorych na cukrzycę typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</i> | 58 |
| <i>Tabela 22. Walidacja zewnętrzna modelu w oparciu o wyniki badań RCT przeprowadzonych w populacji zgodnej z wnioskowaną (chorzy na cukrzycę typu 2 z chorobą sercowo-naczyniową).</i> | 59 |
| <i>Tabela 23. Badania długookresowe w populacji chorych na cukrzycę typu 2 z obecnością lub bez obecności choroby sercowo-naczyniowej vs EMPA-REG OUTCOME.</i> | 60 |
| <i>Tabela 24. Walidacja zewnętrzna modelu w oparciu o wyniki badań długookresowych przeprowadzonych w szerokiej populacji chorych na cukrzycę typu 2.</i> | 61 |
| <i>Tabela 25. Zestawienie kosztów: EMPA+STD vs STD, analiza z uwzględnieniem RSS.</i> | 64 |
| <i>Tabela 26. Zestawienie kosztów: EMPA+STD vs STD, analiza bez uwzględnienia RSS.</i> | 65 |
| <i>Tabela 27. Zestawienie wyników zdrowotnych – średnie przeżycie całkowite i skorygowane o jakość; EMPA+STD vs STD.</i> | 66 |
| <i>Tabela 28. Zestawienie wyników zdrowotnych: częstość zdarzeń klinicznych na 100 pacjento-lat; EMPA+STD vs STD.</i> | 67 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 29. Zestawienie wyników zdrowotnych: odsetek pacjentów ze zdarzeniem klinicznym w horyzoncie dożywotnim; EMPA+STD vs STD..... | 69 |
| Tabela 30. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS. | 71 |
| Tabela 31. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS. | 73 |
| Tabela 32. Wyniki analizy kosztów-efektywności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS. | 75 |
| Tabela 33. Wyniki analizy kosztów-efektywności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS. | 75 |
| Tabela 34. Oszacowanie ceny progowej produktu Jardiance® w analizie kosztów-użyteczności; analiza podstawowa. | 76 |
| Tabela 35. Oszacowanie ceny progowej produktu Jardiance® w analizie kosztów-efektywności; analiza podstawowa. | 77 |
| Tabela 36. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej. | 78 |
| Tabela 37. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej. | 81 |
| Tabela 38. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza dodatkowa z uwzględnieniem skorygowanej skuteczności empagliflozyny w podgrupie pacjentów nieleczonych insulwą, analiza z uwzględnieniem RSS..... | 84 |
| Tabela 39. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza dodatkowa, bez uwzględnienia RSS. | 85 |
| Tabela 40. Wyniki analizy kosztów-efektywności: EMPA+STD vs STD; analiza dodatkowa, z uwzględnieniem RSS. | 86 |
| Tabela 41. Wyniki analizy kosztów-efektywności: EMPA+STD vs STD; analiza dodatkowa, bez uwzględnienia RSS. | 87 |
| Tabela 42. Oszacowanie ceny progowej produktu Jardiance® w analizie kosztów-użyteczności; analiza dodatkowa..... | 88 |
| Tabela 43. Oszacowanie ceny progowej produktu Jardiance® w analizie kosztów-efektywności; analiza dodatkowa..... | 88 |
| Tabela 44. Lista wariantów deterministycznej analizy wrażliwości. | 89 |
| Tabela 45. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie. | 91 |
| Tabela 46. Zestawienie rozkładów prawdopodobieństwa dla parametrów modelu ekonomicznego w probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA). | 98 |
| Tabela 47. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS. | 102 |
| Tabela 48. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS. | 104 |
| Tabela 49. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS. | 108 |
| Tabela 50. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS. | 110 |
| Tabela 51. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS. | 113 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 52. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-żyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS. | 114 |
| Tabela 53. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-żyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS. | 116 |
| Tabela 54. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-żyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS. | 118 |
| Tabela 55. Zestawienie głównych wyników analizy ekonomicznej leku Jardiance® - CUA. | 120 |
| Tabela 56. Zestawienie głównych wyników analizy ekonomicznej leku Jardiance® - CEA. | 121 |
| Tabela 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla empagliflozyny (Jardiance®) – Pubmed. | 122 |
| Tabela 58. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla empagliflozyny (Jardiance®) – Embase. | 123 |
| Tabela 59. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla empagliflozyny (Jardiance®) – Cochrane Library. | 123 |
| Tabela 60. Przegląd analiz ekonomicznych dla empagliflozyny (Jardiance®). | 125 |
| Tabela 61. Strategia wyszukiwania wtórnych badań żyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 (Embase). | 150 |
| Tabela 62. Strategia wyszukiwania wtórnych badań dotyczących żyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 (Pubmed). | 150 |
| Tabela 63. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań żyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 (Embase). | 151 |
| Tabela 64. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań dotyczących żyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 (Pubmed). | 152 |
| Tabela 65. Strategia wyszukiwania badań dotyczących żyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 (CEA Registry: Utility Weights). | 153 |
| Tabela 66. Wyniki przeglądu żyteczności: żyteczność lub zmiana żyteczności (+/-) związana ze stanami zdrowia w modelu | 156 |
| Tabela 67. Definicje punktów końcowych w badaniu EMPA-REG OUTCOME. | 164 |
| Tabela 68. Jakość dopasowania (AIC i BIC) testowanych modeli parametrycznych czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych w EMPA-REG OUTCOME. | 168 |
| Tabela 69. Współczynniki regresji parametrycznych modeli ryzyka zdarzeń klinicznych (analiza podstawowa). | 182 |
| Tabela 70. Współczynniki regresji dla terapii empagliflozyną w scenariuszach testowanych w ramach AW. | 184 |
| Tabela 71. Macierz kowariancji współczynników regresji; zawał serca niezakończony zgonem. | 185 |
| Tabela 72. Macierz kowariancji współczynników regresji; udar mózgu niezakończony zgonem. | 185 |
| Tabela 73. Macierz kowariancji współczynników regresji; hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (UA). | 186 |
| Tabela 74. Macierz kowariancji współczynników regresji; hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HF). | 187 |
| Tabela 75. Macierz kowariancji współczynników regresji; przemijający napad niedokrwienności (TIA). | 188 |
| Tabela 76. Macierz kowariancji współczynników regresji; rewaskularyzacja. | 188 |
| Tabela 77. Macierz kowariancji współczynników regresji; zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. | 189 |
| Tabela 78. Macierz kowariancji współczynników regresji; makroalbuminuria. | 190 |
| Tabela 79. Macierz kowariancji współczynników regresji; uszkodzenie nerek. | 190 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 80. Macierz kowariancji współczynników regresji; niewydolność nerek (konieczność rozpoczęcia terapii nerkozastępczej)..... | 191 |
| Tabela 81. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-efektywności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS. | 192 |
| Tabela 82. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-efektywności; PPP, z uwzględnieniem RSS. | 194 |
| Tabela 83. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-efektywności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS. | 196 |
| Tabela 84. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-efektywności; PPP, bez uwzględnienia RSS. | 198 |
| Tabela 85. Strategia wyszukiwania polskich badań kosztów powikłań cukrzycy typu 2 (Embase i Medline via Embase.com). | 200 |
| Tabela 86. Koszt zawału serca - zestawienie źródeł danych | 201 |
| Tabela 87. Koszt zawału serca – zestawienie oszacowań | 201 |
| Tabela 88. Koszt udaru mózgu - zestawienie źródeł danych | 203 |
| Tabela 89. Koszt udaru mózgu – zestawienie oszacowań..... | 203 |
| Tabela 90. Koszt niestabilnej dławicy piersiowej - zestawienie źródeł danych | 204 |
| Tabela 91. Koszt niestabilnej dławicy piersiowej – zestawienie oszacowań | 205 |
| Tabela 92. Koszt niewydolności serca - zestawienie źródeł danych | 205 |
| Tabela 93. Koszt niewydolności serca – zestawienie oszacowań | 206 |
| Tabela 94. Średni koszt hospitalizacji związanych ze zdarzeniem przemijającego napadu niedokrwinnego (Statystyki JGP). | 207 |
| Tabela 95. Koszt rewaskularyzacji mięśnia sercowego - zestawienie źródeł danych..... | 207 |
| Tabela 96. Koszt rewaskularyzacji mięśnia sercowego – zestawienie oszacowań..... | 208 |
| Tabela 97. Koszt zgonu z powodów sercowo-naczyniowych - zestawienie źródeł danych | 208 |
| Tabela 98. Koszt zgonu z powodów sercowo-naczyniowych – zestawienie oszacowań | 209 |
| Tabela 99. Średni koszt hospitalizacji związanych z uszkodzeniem nerek (Statystyki JGP). | 210 |
| Tabela 100. Koszt schyłkowej niewydolności nerek - zestawienie źródeł danych | 211 |
| Tabela 101. Koszt niewydolności nerek – zestawienie oszacowań | 211 |
| Tabela 102. Koszty powikłań uwzględnione w modelu. | 214 |
| Tabela 103. Długookresowy (>1 rok po wystąpieniu epizodu) koszt leczenia powikłań cukrzycy typu 2 – analiza wrażliwości..... | 215 |
| Tabela 104. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (GUS CPI 2016). | 215 |
| Tabela 105. Wyjściowe zapotrzebowanie na leki hipoglikemizujące w podgrupie pacjentów nieleczonych insulwą w badaniu EMPA-REG OUTCOME..... | 218 |
| Tabela 106. Odsetki pacjentów, wymagających przepisania dodatkowych leków hipoglikemizujących; EMPA vs PBO; badanie EMPA-REG OUTCOME..... | 218 |
| Tabela 107. Koszt dobowy stosowania innych leków przeciwcukrzycowych. | 220 |
| Tabela 108. Dzienny koszt leków hipoglikemicznych stosowanych wyjściowo w ramionach EMPA i PBO. | 221 |
| Tabela 109. Dzienny koszt leków hipoglikemicznych wprowadzonych po rozpoczęciu leczenia EMPA i PBO. | 221 |
| Tabela 110. Oszacowaniu kosztów leków hipoglikemizujących podczas leczenia EMPA vs PBO. | 222 |
| Tabela 111. Refundowane preparaty insuliny ludzkiej izofanowej (NPH). | 223 |
| Tabela 112. Refundowane preparaty insuliny krótko- i szybko działającej (bolus). | 224 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 113. Refundowane preparaty mieszanek insulin. | 225 |
| Tabela 114. Refundowane preparaty długodziałających analogów insuliny. | 226 |
| Tabela 115. Refundowane preparaty doustnych leków przeciwcukrzycowych – metforminy i pochodnych sulfonilomocznika. | 226 |
| Tabela 116. Refundowane preparaty doustnych leków przeciwcukrzycowych – akarboza. | 232 |
| Tabela 117. Udziały w sprzedaży preparatów insuliny ludzkiej izofanowej (NPH). | 232 |
| Tabela 118. Udziały w sprzedaży preparatów insuliny krótko- i szybko działającej (bolus). | 233 |
| Tabela 119. Udziały w sprzedaży mieszanek insulin. | 233 |
| Tabela 120. Udziały w sprzedaży preparatów długodziałających analogów insuliny. | 234 |
| Tabela 121. Udziały w sprzedaży preparatów metforminy. | 235 |
| Tabela 122. Udziały w sprzedaży preparatów pochodnych sulfonilomocznika. | 237 |
| Tabela 123. Udziały w sprzedaży doustnych leków przeciwcukrzycowych – akarboza. | 240 |
| Tabela 124. Koszt za DDD – refundowane leki przeciwcukrzycowe. | 240 |
| Tabela 125. Wycena apteczna - glitazone (tiazolidynodion) *..... | 240 |
| Tabela 126. Wycena apteczna - Inhibitory dipeptydylopeptydazy *..... | 241 |
| Tabela 127. Wycena apteczna - Agonista GLP-1 *..... | 242 |
| Tabela 128. Koszt za DDD – pioglitazon (glitazone). | 243 |
| Tabela 129. Koszt za DDD – linagliptyna (Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4). | 243 |
| Tabela 130. Koszt za DDD – wildagliptyna (Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4). | 243 |
| Tabela 131. Koszt za DDD – sitagliptyna (Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4). | 243 |
| Tabela 132. Koszt za DDD – saksagliptyna (Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4). | 244 |
| Tabela 133. Koszt za DDD – inhibitory dipeptydylopeptydazy 4. | 244 |
| Tabela 134. Koszt za DDD – liraglutyd (Agonista GLP-1). | 244 |
| Tabela 135. Koszt za DDD – eksenatyd (Agonista GLP-1). | 245 |
| Tabela 136. Koszt za DDD – liksysenatyd (Agonista GLP-1). | 245 |
| Tabela 137. Koszt za DDD – Agonista GLP-1. | 245 |
| Tabela 138. DDD – leki przeciwcukrzycowe | 246 |
| Tabela 139. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej w Polsce (GUS 2016). | 247 |

3.12 Spis wykresów

| | |
|---|-----|
| Wykres 1. Model Gompertza dla umieralności ogólnej w Polsce. | 43 |
| Wykres 2. Zestawienie wyników zdrowotnych – średnie niedyskontowane przeżycie całkowite i skorygowane o jakość; EMPA+STD vs STD. | 67 |
| Wykres 3. Zestawienie wyników zdrowotnych – średnie dyskontowane przeżycie całkowite i skorygowane o jakość; EMPA+STD vs STD. | 67 |
| Wykres 4. Zestawienie wyników zdrowotnych: częstość zdarzeń klinicznych na 100 pacjento-lat; EMPA+STD vs STD. | 68 |
| Wykres 5. Zestawienie wyników zdrowotnych: odsetek pacjentów ze zdarzeniem klinicznym w horyzoncie dożywoć; EMPA+STD vs STD. | 70 |
| Wykres 6. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS; PPP+P. | 72 |
| Wykres 7. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS; PPP. | 72 |
| Wykres 8. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS; PPP+P. | 74 |
| Wykres 9. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: EMPA+STD vs STD; analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS; PPP. | 74 |
| Wykres 10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS. | 103 |
| Wykres 11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS. | 105 |
| Wykres 12. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS. | 109 |
| Wykres 13. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS. | 111 |
| Wykres 14. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP+P, z uwzględnieniem RSS. | 113 |
| Wykres 15. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+STD; PPP+P, z uwzględnieniem RSS. | 114 |
| Wykres 16. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP, z uwzględnieniem RSS. | 115 |
| Wykres 17. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+STD; PPP, z uwzględnieniem RSS. | 115 |
| Wykres 18. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP+P, bez uwzględnienia RSS. | 117 |
| Wykres 19. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+STD; PPP+P, bez uwzględnienia RSS. | 117 |
| Wykres 20. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP, bez uwzględnienia RSS. | 118 |
| Wykres 21. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+STD; PPP, bez uwzględnienia RSS. | 119 |
| Wykres 22. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych. | 124 |
| Wykres 23. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji do przeglądu użyteczności. | 154 |
| Wykres 24. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. | 169 |
| Wykres 25. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. | 169 |

| | |
|---|-----|
| Wykres 26. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: zawał serca niezakończony zgonem (MI). | 170 |
| Wykres 27. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia zawału serca niezakończonego zgonem (MI). | 171 |
| Wykres 28. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: udar mózgu niezakończony zgonem. | 172 |
| Wykres 29. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia udaru mózgu niezakończonego zgonem. | 172 |
| Wykres 30. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HF). | 173 |
| Wykres 31. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF). | 173 |
| Wykres 32. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (UA). | 174 |
| Wykres 33. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (UA). | 175 |
| Wykres 34. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: rewaskularyzacja. | 176 |
| Wykres 35. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia rewaskularyzacji. | 176 |
| Wykres 36. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: przemijający napad niedokrwienny (TIA). | 177 |
| Wykres 37. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia przemijającego napadu niedokrwiennego (TIA). | 177 |
| Wykres 38. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: uszkodzenie nerek. | 178 |
| Wykres 39. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia uszkodzenia nerek. | 178 |
| Wykres 40. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: rozwinięcie makroalbuminurii. | 179 |
| Wykres 41. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia makroalbuminurii. | 180 |
| Wykres 42. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych empirycznych z badania EMPA-REG OUTCOME: niewydolność nerek (konieczność rozpoczęcia terapii nerkozastępczej). | 181 |
| Wykres 43. Długookresowy przebieg krzywych parametrycznych czasu do wystąpienia niewydolności nerek (konieczności rozpoczęcia terapii nerkozastępczej). | 181 |
| Wykres 44. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-efektywności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS. | 193 |
| Wykres 45. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-efektywności; PPP, z uwzględnieniem RSS. | 195 |
| Wykres 46. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-efektywności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS. | 197 |
| Wykres 47. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-efektywności; PPP, bez uwzględnienia RSS. | 199 |