



IGNORANTIA NOCET

Invokana[®] (kanagliflozyna)
w leczeniu pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat,
z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2,
w terapii skojarzonej z innymi lekami
zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.0

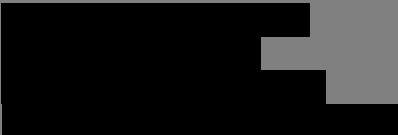
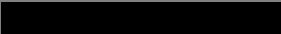
Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl


Przygotowano dla:
Mundipharma Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 31.08.2018 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Kontrola jakości; ⊕ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Modelowanie; ⊕ Wnioski i dyskusja; ⊕ Analiza wrażliwości; ⊕ Szacowanie kosztów ⊕ Opracowanie wyników; ⊕ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊕ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊕ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez 

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Mundipharma Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	19
2. Strategia analityczna.....	20
3. Perspektywa	21
4. Horyzont czasowy	21
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	22
5.1. Skuteczność kliniczna	22
5.2. Profil bezpieczeństwa	26
6. Technika analityczna.....	30
7. Modelowanie.....	31
7.1. Struktura modelu.....	32
7.2. Modelowanie naturalnego przebiegu choroby	35
7.3. Dane wejściowe modelu.....	37
7.3.1. Charakterystyka demograficzno-kliniczna modelowanej populacji.....	38
7.3.2. Jakość życia w modelu Markowa	43
7.3.3. Horyzont czasowy w modelu	48
7.3.4. Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych terapii.....	50
7.3.5. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów	58
7.3.6. Dane kliniczne.....	58
7.3.7. Pozostałe parametry dotyczące praktyki leczenia pacjentów z cukrzycą....	59
7.3.8. Dyskontowanie.....	60

8. Analiza kosztów	60
8.1. Koszt leków i insulinoterapii	62
8.1.1. Dawkowanie technologii.....	62
8.1.2. Ceny technologii.....	64
8.2. Koszt testów paskowych	68
8.3. Koszt prewencji i leczenia powikłań.....	70
8.4. Całkowity koszt różniący	78
9. Założenia i dane wejściowe	82
10. Wyniki analizy	83
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	83
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	88
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	90
12. Probabilistyczna analiza wrażliwości	136
12.1. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w formie ilościowej	136
12.2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej).	142
13. Walidacja modelu	154
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	154
13.2. Walidacja konwergencji.....	155
13.3. Walidacja zewnętrzna	156
14. Ograniczenia i założenia	156
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	158
16. Dyskusja	159
17. Załączniki	163

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	163
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych ..	163
17.1.2. Strategia wyszukiwania	163
17.1.3. Selekcja badań.....	164
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	165
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	165
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	167
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	167
17.2.2. Strategia wyszukiwania	168
17.2.3. Selekcja badań.....	169
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	171
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	171
17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej	176
17.4. Dane wykorzystane w szacowaniu kosztów	177
17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	224
18. Spis tabel	227
19. Spis rysunków	235
20. Bibliografia.....	237

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACEI	ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> – inhibitory konwertazy angiotensyny
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AspAT	ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
AW	analiza wrażliwości
b/d	brak danych
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CMA	ang. <i>cost minimization-analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CrCl	ang. <i>Creatinine Clearance</i> – klirens kreatyniny
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – zdefiniowane dobowe dawki
DM2	łac. <i>diabetes mellitus typi 2</i> – cukrzyca typu 2
DPP-4	ang. <i>dipeptidyl peptidase 4</i> – dipeptydylopeptydaza 4
eGRF	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach
FPG	ang. <i>fasting plasma glucose</i> – stężenie glukozy w osoczu na czczo
GLI	glimepiryd
GLP-1	<i>glucagon-like peptide-1</i> – peptyd glukagonopodobny-1
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana
HDL	ang. <i>high density lipoprotein</i> – lipoproteina o wysokiej gęstości
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

Skrót	Rozwinięcie
INS	insuliny bazowe
InsGLAR	insulina glargine
KAN	kanagliflozyna
LAA	ang. <i>long-acting analog</i> – analog długodziałający
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteina o niskiej gęstości
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich najmniejszych kwadratów
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
MET	metformina
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
MIX	mieszanki insulinowe
MZ	Minister Zdrowia
N	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NPH	ang. <i>Neutral Protamin Hagedorn</i> – insulina izofanowa
OGLA	ang. <i>oral glucose-lowering drugs</i> – doustne leki obniżające poziom glukozy
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo
PPAR-γ	<i>peroxisome proliferator-activated receptors-γ</i> – receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów-γ
PPG	ang. <i>postprandial glucose</i> – stężenie glukozy poposiłkowej
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSA	ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> – probabilistyczna analiza wrażliwości
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	ang. <i>quality-adjusted life years</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF-6D	ang. <i>Short Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny jakości życia

Skrót	Rozwinięcie
SGLT-2	ang. <i>sodium/glucose cotransporter 2</i> – kotransporter sodowo-glukozowy 2
SITA	sitagliptyna
SU	pochodne sulfonilomocznika
TG	triglicerydy
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHR	ang. <i>waist-hip ratio</i> – stosunek obwodu talii do obwodu bioder

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Invokana® (KAN, kanagliflozyna) w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 (DM2, łac. *diabetes mellitus typi 2*).

Populację docelową dla technologii wnioskowanej, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Invokana® (ChPL Invokana®)*, stanowią dorośli chorzy w wieku od 18. r.ż. z cukrzycą typu 2. Zgodnie z *ChPL Invokana®*, lek ten stosuje się w celu poprawy kontroli glikemii jako:

- ⊕ monoterapia – gdy sama dieta i ćwiczenia nie zapewniają właściwej kontroli glikemii u chorych, u których nie można zastosować metforminy (MET) z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań;
- ⊕ leczenie skojarzone – terapia skojarzona z innymi produktami leczniczymi zmniejszającymi glikemię w tym insuliną, gdy razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii.

Wnioskowana populacja jest zawężona w stosunku do zarejestrowanego wskazania i obejmuje dorosłych chorych na DM2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej z metforminą lub z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (SU, ang. *sulfonylourea*), razem z modyfikacją stylu życia pod kątem diety i aktywności fizycznej.

METODYKA

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w analizie przyjęto, że po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej lek będzie dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

Na podstawie wnioskowania przeprowadzonego w *Analizie problemu decyzyjnego* uznano, że w uwzględnionej populacji chorych komparatorami dla analizowanej interwencji, najlepiej

odzwierciedlającymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanymi ze środków publicznych są:

- ⊗ dla terapii dwulekowej KAN + MET – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4¹, agonistami receptora GLP-1², innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2³ lub agonistą PPAR-γ⁴;
- ⊗ dla terapii trójlekowej KAN + MET + SU – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z akarbozą lub insulina bazową; metformina w skojarzeniu z 2 lekami z grupy: pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorów SGLT-2 lub agonistów PPAR-γ.

Do oceny opłacalności stosowania kanagliflozyny (Invokana®) względem powyższych komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY). Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji w analizie podstawowej oparto na podstawie wyników:

- ⊗ badania randomizowanego *CANTATA-SU* (publikacje *Cefalu 2013* i *Leiter 2015* wraz z suplementami), porównującego skuteczność i bezpieczeństwo terapii dwulekowej KAN+MET względem GLI (glimepiryd)+MET;
- ⊗ badania randomizowanego *CANTATA-D2* (publikacja *Schernthaler 2013* wraz z suplementem i erratą) porównującego skuteczność i bezpieczeństwo terapii trójlekowej KAN+MET+SU względem SITA (sitagliptyna)+MET+SU;
- ⊗ porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa terapii trójlekowej KAN+MET+SU względem insuliny glargine (InsGLAR)+MET+SU przeprowadzonego na podstawie danych z badań *CANTATA-MSU* i *Russel-Jones 2009*

¹ ang. *dipeptidyl peptidase 4* – dipeptydylopeptydaza 4; inaczej gliptyny, np. wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, alogliptyna, linagliptyna

² ang. *glucagon-like peptide-1* – peptyd glukagonopodobny-1 np. eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd

³ ang. *sodium/glucose cotransporter 2* – kotransporter sodowo-glukozowy np. dapagliflozyna, empagliflozyna;

⁴ ang. *peroxisome proliferator-activated receptors-γ* – receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów-γ tj. pioglitazon

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) wykorzystano zewnętrzny model IMS CORE Diabetes Model (wersja 9.0), do którego dostęp otrzymano od Zamawiającego. W modelu dostosowano dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych (w tym koszty leku Invokana®) i insulinoterapii, koszty testów paskowych stosowanych do pomiaru stężenia glukozy, koszty prewencji i leczenia powikłań. [REDACTED]

W analizie uwzględniono 2 potencjalne dobowe dawkowania kanagliflozyny: 100 mg (KAN 100) oraz 300 mg (KAN 300).

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Zastosowanie kanagliflozyny związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, m.in. wpływa na poprawę jakości życia chorych na cukrzycę typu 2 (uzysk QALY). W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że stosowanie schematów leczenia z KAN zamiast komparatorów [REDACTED]

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Invokana® wprowadzony zostanie nowy standard postępowania terapeutycznego w leczeniu wnioskowanej populacji docelowej, który wpłynie nie tylko na poprawę jakości życia chorych, ale także pozwoli na optymalizację terapii chorych z cukrzycą typu 2, umożliwiając im właściwą kontrolę glikemii. Uzupełnione zostanie spektrum możliwości leczenia chorych z cukrzycą typu 2, którzy obecnie nie są leczeni w sposób optymalny i zalecany przez polskie i światowe wytyczne terapeutyczne. Na problem ten zwrócono także uwagę w raporcie „Profilaktyka i leczenie cukrzycy typu 2” Najwyższej Izby Kontroli (NIK) z 2018 r., w którym napisano, że „Minister Zdrowia nie wprowadził (do czasu zakończenia kontroli) na listy leków refundowanych ani jednego leku z grupy leków inkretynowych i grupy flozyn (spośród 10 które uzyskały pozytywne rekomendacje Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji). W efekcie polscy pacjenci nie mają dostępu do innowacyjnego leczenia cukrzycy typu 2. W ocenie NIK, refundacja niektórych z tych leków przez płatnika publicznego mogłaby wpłynąć na poprawę efektów leczenia, a tym samym zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań. Nadmienić należy, że leki z tych grup są refundowane, w różnym stopniu, w krajach UE”.

Biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność leczenia oraz wagę problemu zdrowotnego, finansowanie leku Invokana® z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 (u których inne produkty lecznicze zmniejszające glikemię stosowane razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii)

Interwencja:

- ⊕ Invokana® (KAN, kanagliflozyna) stosowana w skojarzeniu z metforminą (MET) lub metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (SU)

Komparatory:

- ⊕ dla terapii dwulekowej KAN + MET – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4, agonistami receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistą PPAR-γ;
- ⊕ dla terapii trójlekowej KAN + MET + SU – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z akarbozą lub insuliną bazową; metformina w skojarzeniu z 2 lekami z grupy: pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorów SGLT-2 lub agonistów PPAR-γ.

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊕ lat życia skorygowanych o jakość (QALY⁵);
 - ⊕ zmiany stężenia HbA_{1c} (hemoglobina glikowana);

⁵ ang. *Quality-adjusted life years*

- częstości występowania hipoglikemii;
- zmiany BMI (ang. *Body Mass Index* – wskaźnik masy ciała);
- zmiany parametrów dotyczących ciśnienia krwi i stężenia lipidów;
- zmiany eGFR (ang. *estimated glomerular filtration rate* – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej)

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 [27].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [27, 26].

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu zewnętrznym IMS CORE Diabetes Model (wersja 9.0) [36] (dostęp do modelu otrzymano od Zamawiającego [24]), w którym uwzględniono wyniki porównania terapii z wykorzystaniem technologii wnioskowanej względem uwzględnionych komparatorów stosowanych w Polsce u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY), zmiany stężenia HbA_{1c}, częstość występowania hipoglikemii; zmiany BMI, zmiany parametrów dotyczących ciśnienia krwi i stężenia lipidów, zmiany eGFR. Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [27] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*⁶, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [93]);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [72].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [8, 72].

Biorąc pod uwagę objawy oraz skalę i ryzyko powikłań związanych z przebiegiem choroby (opisane w *Analizie problemu decyzyjnego* [26]) założono, że leczenie chorego powinno trwać przez całe życie.

W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej przyjęto **dożywotni horyzont czasowy**. Zgodnie ze strukturą modelu IMS CORE Diabetes Model [36] przyjęto, że 50-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej.

⁶ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Terapia dwulekowa – porównanie bezpośrednio KAN+MET vs GLI+MET na podstawie wyników badania CANTATA-SU

W porównaniu bezpośrednim KAN+MET vs GLI+MET skuteczność terapii była oceniana na podstawie badania CANTATA-SU (Cefalu 2013 [18], Leiter 2015 [46]) dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ stężenie HbA_{1c};
- ⊗ zmiana stężenia FPG (ang. *fasting plasma glucose* – stężenie glukozy w osoczu na czczo) względem wartości początkowych;
- ⊗ zmiana masy ciała względem wartości początkowych;
- ⊗ zmiana parametrów składu ciała względem wartości początkowych;
- ⊗ zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych;
- ⊗ zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów i insuliny względem wartości początkowych;
- ⊗ epizody hipoglikemii.

Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych stanowiła w badaniu CANTATA-SU pierwszorzędowy punkt końcowy. W analizie dla populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat* – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) wykazano, iż zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych w czasie pierwszych 52 tygodni okresu obserwacji była zbliżona w grupie badanej stosującej KAN w dawce 100 mg oraz w grupie kontrolnej (zakładana w badaniu hipoteza *non-inferiority* dla tego porównania została potwierdzona). Zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych w czasie pierwszych 52 tygodni okresu obserwacji w drugiej grupie badanej (stosującej KAN w dawce 300 mg) była zaś większa niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie.

Dla okresu obserwacji równego 0.-104. tygodnie w obu badanych grupach zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych była większa niż w grupie kontrolnej, natomiast

znamienną statystycznie różnicę między grupą badaną a kontrolną wykazano tylko w przypadku grupy stosującej KAN w dawce 300 mg.

Częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7% i częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 6,5% była zbliżona w grupie stosującej KAN (100 mg)+MET oraz w grupie kontrolnej. W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla żadnego z analizowanych okresów obserwacji. W przypadku drugiej analizowanej grupy badanej, w której chorzy otrzymywali KAN (300 mg)+MET, częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7%, zarówno w okresie pierwszych 52 tygodni obserwacji, jak i w czasie 104 tygodni obserwacji, była wyższa w grupie badanej niż kontrolnej, przy czym różnicę istotną statystycznie wykazano tylko dla analizy w pełnym okresie obserwacji (0.-104. tygodnie).

W obu analizowanych grupach badanych, zmiana stężenia **FPG**, zmiana **masy ciała**, zmiana **skurczowego ciśnienia krwi**, zmiana **rozkurczowego ciśnienia krwi** i zmiana **pulsu** względem wartości początkowych po pierwszych 52 tygodniach obserwacji oraz w całym okresie obserwacji (0.-104. tyg.), była większa niż w grupie kontrolnej, a według podanej przez autorów publikacji wartości LSMD (ang. *least squares mean difference* – różnica średnich najmniejszych kwadratów) wraz z 95% CI (ang. *confidence interval* – przedział ufności), różnice między grupami były istotne statystycznie. Co ważne, w badaniu *CANTATA-SU* również zmiana **masy całkowitej tkanki tłuszczowej** względem wartości początkowych w czasie pierwszych 52 tygodni okresu obserwacji była w obu grupach badanych większa niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami badanymi a grupą kontrolną była istotna statystycznie. Należy również podkreślić, iż jak podają autorzy badania, w obu grupach, w których chorzy stosowali KAN, około dwie trzecie redukcji masy ciała pochodziło z tkanki tłuszczowej, a jedna trzecia z beztłuszczowej masy ciała.

W grupie stosującej KAN (obie dawki)+MET zmiana stężenia **trójglicerydów** względem wartości początkowych w czasie 52 i 104 tygodni okresu obserwacji była mniejsza niż w grupie kontrolnej, a różnica między grupami dla oceny po 52 tygodniach obserwacji była istotna statystycznie. Zmiana stężenia **cholesterolu LDL** (ang. *low-density lipoprotein* – lipoproteina o niskiej gęstości) i **HDL** (ang. *high density lipoprotein* – lipoproteina o wysokiej gęstości) względem wartości początkowych w grupie stosującej KAN+MET w obu analizowanych okresach obserwacji była większa niż w grupie kontrolnej, a wszystkie oceniane różnice między grupami były znamienne statystycznie z wyjątkiem zmiany stężenia cholesterolu LDL

względem wartości początkowych w czasie 104 tyg. obserwacji (KAN w dawce 100 mg). Podobnie, znamiennej statystycznie różnicę między grupami obserwowano w czasie 0.-52. tyg. w odniesieniu do **zmiany stężenia insuliny**, której redukcja była wyższa w obu grupach badanych niż w grupie GLI+MET.

W badaniu *CANTATA-SU* w obu analizowanych grupach badanych, częstość występowania udokumentowanych **epizodów hipoglikemii** po pierwszych 52 tygodniach obserwacji oraz w całym okresie obserwacji (0.-104. tyg.), była znamiennej statystycznie niższa niż w grupie kontrolnej. Niskie wartości NNT (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego), tj. 3-4 wskazują na dużą siłę badanej interwencji. Należy także zauważyć, iż **hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia** również występowała istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących KAN+MET niż w grupie kontrolnej.

W badaniu *CANTATA-SU* oceniano także częstość stosowania przez chorych **glikemicznej terapii ratunkowej**. W czasie pierwszych 52 tyg. badania, zastosowano ją u 10,6% chorych z grupy GLI+MET, 6,6% chorych z grupy KAN (100 mg)+MET oraz 4,9% chorych z grupy KAN (300 mg)+MET. Różnica między grupami badanymi a grupą kontrolną była istotna statystycznie na korzyść grup stosujących KAN.

Terapia trójlekowa – porównanie bezpośrednio KAN+MET+SU vs SITA+MET+SU na podstawie wyników badania *CANTATA-D2*

W porównaniu bezpośrednim KAN+MET+SU vs SITA+MET+SU skuteczność terapii była oceniana na podstawie badania *CANTATA-D2* [76] dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ stężenie HbA_{1c};
- ⊗ zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych;
- ⊗ zmiana stężenia PPG (ang. *postprandial glucose* – stężenie glukozy poposiłkowej) względem wartości początkowych;
- ⊗ zmiana masy ciała względem wartości początkowych;
- ⊗ zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych;
- ⊗ zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych;
- ⊗ epizody hipoglikemii.

W badaniu *CANTATA-D2* po 52 tygodniach terapii, zmiana stężenia **HbA_{1c}**, zmiana stężenia **FPG**, zmiana stężenia **PPG po 2 godzinach**, zmiana **ciśnienia krwi**, zmiana stężenia **cholesterolu LDL, cholesterolu HDL i cholesterolu innego niż HDL** i zmiana **masy ciała** względem wartości początkowych była większa w grupie stosującej KAN+MET+SU niż w grupie kontrolnej. Według danych przedstawionych przez autorów publikacji różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść KAN (dla pierwszorzędowego punktu końcowego tj. zmiany HbA_{1c} potwierdzono hipotezę *non-inferiority* oraz *superiority*).

W badaniu *CANTATA-D2* w grupie chorych stosujących terapię KAN+MET+SU, częstość występowania docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7,0% i poniżej 6,5% również była większa niż w grupie kontrolnej. Istotną statystycznie różnicę między grupami wykazano jednak jedynie w przypadku analizy częstości występowania stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7,0%. Niska wartość parametru NNT (poniżej 10) wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

W badaniu *CANTATA-D2* nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do częstości występowania udokumentowanych **epizodów hipoglikemii**, epizodów hipoglikemii potwierdzonej biochemicznie oraz epizodów hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia.

Terapia trójlekowa – porównanie pośrednie KAN+MET+SU vs InsGLAR+MET+SU na podstawie wyników badania *CANTATA-MSU* i badania *Russel-Jones 2009*

W porównaniu pośrednim KAN+MET+SU vs InsGLAR+MET+SU skuteczność terapii była oceniana na podstawie badań *CANTATA-MSU* [98] i *Russel-Jones 2009* [73] dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ stężenie HbA_{1c} (zmiana względem wartości początkowych oraz częstość występowania stężenia docelowego);
- ⊕ zmiana masy ciała względem wartości początkowych;
- ⊕ epizody hipoglikemii.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi terapię KAN+MET+SU (dotyczy obu rozpatrywanych dawek KAN) a grupą otrzymującą InsGLAR+MET+SU dla następujących punktów końcowych: zmiana stężenia **HbA_{1c}** po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych, częstość występowania wśród chorych docelowego stężenia HbA_{1c}, częstości występowania **epizodów**

hipoglikemii o niewielkim nasileniu oraz epizodów hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia. W grupach stosujących terapię KAN+MET+SU (dotyczy obu rozpatrywanych dawek KAN) średnia zmiana **masy ciała** po 26 tygodniach leczenia względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa niż w grupie otrzymującej InsGLAR+MET+SU.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Terapia dwulekowa – porównanie bezpośrednie KAN+MET vs GLI+MET na podstawie wyników badania CANTATA-SU

Ocenę bezpieczeństwa dla porównania KAN+MET vs GLI+MET przeprowadzono na podstawie badania CANTATA-SU (publikacje *Cefalu 2013* oraz *Leiter 2015*) względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ zgony;
- ⊗ zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane;
- ⊗ ocena parametrów laboratoryjnych.

Analizę wykonano dla okresów obserwacji równych 0.-52. tyg. (główny etap badania), 52.-104. tyg. (etap przedłużony badania) oraz 0.-104. tyg. (całkowity okres obserwacji).

W całym okresie obserwacji (0.-104. tyg.) nie odnotowano w badaniu istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania **zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem** oraz zdarzeń **niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia**. Znamienne statystycznie różnice między grupami wskazujące na korzyść obu grup badanych, odnotowano zaś w odniesieniu do częstości występowania **ciężkich zdarzeń niepożądanych**.

Ogółem, w trakcie trwania badania **zdarzenia niepożądane możliwie / prawdopodobnie / bardzo prawdopodobnie związane z badanym lekiem** w ocenie badacza wystąpiły u podobnego odsetka chorych we wszystkich grupach – u ok. 29% chorych z grupy KAN (100 mg)+MET, ok. 33% chorych z grupy KAN (300 mg)+MET oraz ok. 28% chorych z grupy GLI+MET (brak różnic istotnych statystycznie między grupą badaną a kontrolną). Znamienne statystycznie różnicę między grupami wskazującą na korzyść grupy badanej, odnotowano w etapie przedłużonym badania w przypadku chorych stosujących KAN w dawce

100 mg + MET. Natomiast, w pierwszych 52 tyg. badania zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem istotnie statystycznie częściej obserwowano u chorych z grupy KAN (300 mg)+MET w porównaniu z grupa kontrolną.

Wśród poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych znamienne statystycznie częściej w grupach badanych niż w grupie kontrolnej obserwowano grzybicę narządów płciowych (poza podgrupą mężczyzn w etapie przedłużonym badania), zakażenie dróg moczowych (grupa KAN w dawce 100 mg) oraz zdarzenia niepożądane związanych z diurezą osmotyczną (w czasie 0.-104. tyg.). Jednakże, jak wskazują autorzy publikacji, zdarzenia te były jednak nieliczne i miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia.

W porównaniu z grupą kontrolną, w obu grupach chorych stosujących kanagliflozyny, zarówno w głównym, jak i przedłużonym etapie badania, zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w zmianach względem wartości początkowych, w odniesieniu do parametrów takich jak: aktywność AIAT (ang. *alanine aminotransferase* – aminotransferaza alaninowa), AspAT (ang. *asparagine aminotransferase* – aminotransferaza asparaginianowa), stężenie moczanów (większa redukcja w grupach badanych niż kontrolnej), stężenie azotu mocznikowego, hemoglobiny, bilirubiny (większy wzrost w grupie badanej niż kontrolnej). Jak wskazali autorzy publikacji, wzrost stężenia bilirubiny nie wiązał się ze wzrostem innych parametrów służących ocenie czynności wątroby. Zmiany stężenia hemoglobiny, bilirubiny i azotu mocznikowego we krwi mogły być natomiast związane z utratą wody związaną z terapią kanagliflozyną. W odniesieniu do eGFR odnotowano niewielką redukcję we wszystkich grupach, przy czym była ona niższa u chorych stosujących kanagliflozyny w porównaniu z grupą kontrolną.

Terapia trójlekowa – porównanie bezpośrednio KAN+MET+SU vs SITA+MET+SU na podstawie wyników badania CANTATA-D2

W ramach porównawczej oceny bezpieczeństwa KAN+MET+SU vs SITA+MET+SU przedstawiono wyniki z badania CANTATA-D2 dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgon;
 - ⊕ zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
 - ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
 - ⊕ zdarzenia niepożądane;
 - ⊕ zmiana parametrów laboratoryjnych względem wartości początkowych.
-

W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania **zgonów, zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia**. W ramach poszczególnych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych, znamiennej statystycznie różnicę między grupami, na niekorzyść grupy badanej, odnotowano jedynie w przypadku grzybicy narządów płciowych (ocena ogółem, ocena u kobiet i ocena u mężczyzn). Pozostałe zdarzenia niepożądane wystąpiły ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej.

W przypadku większości ocenianych **parametrów laboratoryjnych** wykazano, iż średnia procentowana zmiana względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej KAN+MET+SU niż w grupie kontrolnej. Wyjątkiem jest średnia zmiana eGFR względem wartości początkowych, dla której nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi grupami.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania KAN i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jej zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa kanagliflozyny jest akceptowalny.

Terapia trójlekowa – porównanie pośrednie KAN+MET+SU vs InsGLAR+MET+SU na podstawie wyników badania CANTATA-MSU i badania Russel-Jones 2009

W ramach oceny bezpieczeństwa KAN+MET+SU vs InsGLAR+MET+SU przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonego porównania pośredniego, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi KAN (w dawce 100 lub 300 mg) w skojarzeniu z MET i SU oraz grupą stosującą terapię InsGLAR+MET+SU w odniesieniu do częstości występowania **ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia**. W odniesieniu do poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, wykonanie porównania pośredniego było możliwe jedynie w przypadku zakażeń dróg moczowych. Wyniki przeprowadzonego porównania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między rozpatrywanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania zakażeń dróg moczowych.

Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa KAN na podstawie wyników programu badawczego CANVAS

W ramach *Analizy klinicznej* przedstawiono dodatkowo wyniki programu badawczego CANVAS (publikacja Neal 2017 [57]) uwzględniającego zintegrowane dane z 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych (CANVAS i CANVAS-R), w których uczestniczyli chorzy na cukrzycę typu 2, u których odnotowano podwyższone ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Celem programu była ocena wpływu terapii KAN na ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i chorób nerek oraz ogólna ocena profilu bezpieczeństwa KAN w porównaniu do leczenia wspomagającego (grupa określana jako placebo – PLC). Leczenie wspomagające w badaniu stanowiły inne odpowiednie (stosowane wcześniej) terapie podawane w celu regulowania stężenia cukru we krwi i ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (zgodnie z najlepszą praktyką danego ośrodka badawczego).

W ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono wyniki porównania dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ ryzyko wystąpienia zgonu, chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek i hospitalizacji;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w programie CANVAS, którym była ocena ryzyka wystąpienia zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz ryzyka wystąpienia zawału serca i udaru, nie prowadzących do zgonu, odnotowano istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących KAN niż w grupie PLC (odpowiednio 26,93 vs 31,48 chorych u których wystąpiło zdarzenie na 1 000 pacjento-lat). Istotnej statystycznie różnicy między grupami nie wykazano w przypadku drugorzędowego punktu końcowego tj. ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny.

W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących funkcjonowania nerek wykazano, iż progresja albuminurii występowała rzadziej wśród chorych stosujących KAN niż w grupie PLC (odpowiednio 89,38 vs 128,71 chorych u których wystąpiło zdarzenie na 1 000 pacjento-lat). Regresja albuminurii występowała częściej w grupie KAN niż w grupie PLC. W przypadku analizy złożonego punktu końcowego tj. 40%-owej redukcji eGFR, leczenia nerkozastępczego i zgonu z powodu choroby nerek wykazano, iż ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było mniejsze wśród chorych stosujących KAN niż w grupie PLC.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały w programie CANVAS rzadziej wśród chorych stosujących KAN niż chorych otrzymujących PLC (odnotowano odpowiednio 104,3 vs 120,0 chorych, u których wystąpiło zdarzenie na 1 000 pacjento-lat). W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, nie odnotowano w programie CANVAS istotnych statystycznie różnic między grupami.

W przypadku oceny częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania dla większości zdarzeń nie wykazano zwiększonego ryzyka ich wystąpienia wśród chorych stosujących KAN w porównaniu do grupy otrzymującej PLC. Częstość występowania złamańiskoenergetycznych była większa w grupie KAN niż w grupie PLC, ale według autorów publikacji analiza danych wyszczególnionych dla poszczególnych badań wskazuje że ryzyko wystąpienia tych złamań różniło się między grupami tylko w przypadku chorych z badania CANVAS. Ryzyko amputacji palców / stóp / kończyn wśród chorych stosujących KAN było wyższe niż w grupie PLC (odpowiednio 6,30 vs 3,37 chorych na 1 000 pacjento-lat). Należy jednak podkreślić, iż ryzyko amputacji było największe wśród chorych, u których amputacja lub choroba naczyń obwodowych występowała w wywiadzie, a według danych przedstawionych przez autorów publikacji względne ryzyko amputacji w tych podgrupach chorych było zbliżone wśród chorych stosujących KAN i PLC.

6. Technika analityczna

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach *Analizy klinicznej* [27] wskazują na istotną przewagę badanej interwencji względem komparatorów dla kluczowych efektów zdrowotnych w tym zmiany stężenia HbA_{1c}, masy ciała, FPG czy PPG. Biorąc pod uwagę wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków*

spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych⁷ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [72, 91].

Dodatkowo zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*). W niniejszym raporcie nie przedstawiono natomiast analizy kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*), w ramach której szacuje się koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LY)⁸, ponieważ przeżycie chorych nie było punktem końcowym analizowanym w ramach badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej* [27].

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [91]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [92]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015* [61] PKB per capita wyniosło w Polsce 44 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **134 514 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania terapii z wykorzystaniem leku Invokana® względem komparatorów uwzględnionych w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano IMS CORE Diabetes Model (wersja 9.0) [36] (dostęp do modelu otrzymano od Zamawiającego [24]), w którym uwzględniono wyniki porównania terapii z wykorzystaniem technologii wnioskowanej względem uwzględnionych komparatorów stosowanych w Polsce u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2.

⁷ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

⁸ LY – ang. *life years* – lata życia

IMS CORE Diabetes Model (w dalszej części pracy opisywany jako „model CORE”) jest narzędziem powszechnie wykorzystywanym w analizach ekonomicznych do oceny opłacalności stosowania interwencji w cukrzycy. Pierwszą wersję modelu udostępniono w 2004 roku, od tego czasu model jest systematycznie rozwijany i aktualizowany w miarę pojawiania się nowych dowodów naukowych. Prawa do modelu posiada IMS Health [85]. Dostęp do modelu można uzyskać za pośrednictwem przeglądarki internetowej [36], przy czym konieczne jest zalogowanie się na indywidualne konto użytkownika.

Szczegółowy opis modelu można znaleźć w dokumencie *The IMS CORE Diabetes Model User Guide* [85] oraz *Palmer 2004a* [63]. Model został poddany szerokiej walidacji, której wyniki opisano w licznych publikacjach, m.in.: *Palmer 2004b* [64], *Foos 2012* [31], *Waugh 2011* [96], *Palmer 2013* [65], *McEwan 2014* [51].

Użytkownik modelu CORE ma możliwość podglądu i edycji zestawu danych wejściowych, natomiast nie ma wglądu w strukturę obliczeniową i nie ma możliwości ingerencji w sposób działania modelu. W związku z tym, że model został już poddany wielokrotnej walidacji, przyjęto, że działa poprawnie i można zastosować go do przeprowadzenia analiz w warunkach polskiej praktyki klinicznej.

W modelu CORE nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej. Z tego względu cenę progową wyznaczono w odrębnym arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu. W celu wyznaczenia ceny progowej dla określonego porównania niezbędne jest uwzględnienie wyników uzyskanych w wyniku symulacji przeprowadzonych z wykorzystaniem modelu CORE.

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [8]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są: lata życia skorygowane o jakość (QALY), zmiany stężenia HbA_{1c}, częstość występowania hipoglikemii; zmiany BMI, zmiany

parametrów dotyczących ciśnienia krwi i stężenia lipidów, zmiany eGFR. Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 7.3.

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym (50-letnim).

W celu ujęcia długofalowych skutków i kosztów leczenia cukrzycy i związanych z nią powikłań konieczne było ekstrapolowanie wyników poza horyzont uwzględnionych badań klinicznych i zastosowanie techniki modelowania. Model CORE jest internetową aplikacją stworzoną do modelowego ujęcia kluczowych aspektów cukrzycy typu 2 wykorzystującą modele Markowa z cyklami rocznymi. Model CORE uwzględnia najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w jakich może znaleźć się pacjent z cukrzycą typu 2. Struktura modelu oraz schemat przejść pomiędzy stanami zostały szczegółowo przedstawione w publikacji *Palmer 2004a* [63] oraz w opisie technicznym modelu dostępnym na stronie internetowej aplikacji [85].

Struktura modelu oparta jest na czterech oddzielnych elementach: interfejsu użytkownika, bazy danych wejściowych, procesora danych oraz bazy danych wyjściowych. Dane wejściowe wprowadzane przez użytkownika podzielone są na następujące moduły:

- ⊕ Kohorta wejściowa (ang. *cohort*) – dane obejmujące charakterystykę początkową modelowanej populacji pacjentów: charakterystykę demograficzną (m.in. wiek, płeć, rasa), kliniczną (czas trwania cukrzycy, BMI), wartości początkowe parametrów laboratoryjnych (m.in. HbA_{1c}, HDL, LDL, trójglicerydy), historię zdarzeń makro- i mikronaczyniowych;
- ⊕ Dane z poziomu pacjenta⁹ (ang. *patient-level data*) – moduł, który jest wykorzystywany w sytuacji dostępności charakterystyk bazowych dla poszczególnych pacjentów, wyodrębnionych na podstawie badań RCT (ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne) lub rejestrów klinicznych;
- ⊕ Dane ekonomiczne (ang. *economics*) – obejmuje kalkulację kosztów występujących w obu porównywanych schematach leczenia (m.in. koszty powikłań cukrzycowych, koszty diagnostyki, koszty działań niepożądanych), jak i również dane dotyczące

⁹ Moduł niewykorzystany w niniejszej analizie ze względu na brak dostępności charakterystyk wyjściowych dla poszczególnych pacjentów

dyskontowania, użyteczności stanów zdrowia i redukcji użyteczności związanej z powikłaniami cukrzycy;

- ⊕ Strategia leczenia (ang. *treatment*) – zawiera parametry dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla każdej porównywanej technologii medycznej, m.in. zmianę stężenia HbA_{1c}, a także zmianę innych parametrów fizjologicznych (m.in. skurczowe ciśnienie tętnicze krwi, rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi, LDL, HDL, trójglicerydy, BMI), częstość pojawiania się epizodów hipoglikemii oraz innych ciężkich powikłań;
- ⊕ Algorytm leczenia (ang. *treatment algorithm*) – określa stosowaną u chorego sekwencję leczenia oraz kryteria przejścia do kolejnych linii leczenia;
- ⊕ Grupa kosztów leczenia (ang. *treatment cost group*) - obejmuje koszty (w ujęciu rocznym) porównywanych technologii medycznych, w tym koszty kolejnych linii leczenia oraz dodatkowe koszty związane ze zmianą terapii;
- ⊕ Postępowanie medyczne (ang. *management*) – zawiera dodatkowe dane na temat postępowania towarzyszącego, np. częstość poddawania programom prewencyjnym, parametry dokładności testów diagnostycznych stosowanych w ramach powikłań związanych z cukrzycą;
- ⊕ Dane kliniczne (ang. *clinical*) – obejmuje dane opisujące naturalną progresję choroby, m.in. zależność czynników ryzyka z powikłaniami cukrzycy, długoterminową progresję parametrów fizjologicznych, wpływ innych postępowań medycznych na przebieg choroby oraz modelowanie przeżycia chorych.

Poza możliwymi do zdefiniowania modułami wskazanymi powyżej, dzięki interfejsowi użytkownik może wprowadzać ustawienia zgodne ze specyfikacją, aby określić typ analizy (deterministyczna, probabilistyczna) i wygenerować wyniki analizy.

Model CORE opiera się na kilkunastu submodelach, z których każdy prowadzi symulację przebiegu innego przewlekłego powikłania cukrzycy. Modele te mają strukturę procesów Markowa ze zdefiniowanymi stanami zdrowotnymi, określającymi zaawansowanie progresji powikłania i/lub fazę leczenia. W aktualnej wersji modelu wyodrębniono następujące submodele: zawału mięśnia sercowego, choroby niedokrwiennej serca, zastoinowej niewydolności serca, udaru, choroby naczyń obwodowych, neuropatii, owrzodzenia stóp i amputacji, retinopatii, obrzęku plamki żółtej, zaćmy, nefropatii, hipoglikemii, kwasicy ketonowej, depresji oraz umieralności z przyczyn innych niż związanych z powikłaniami cukrzycy.

W przypadku większości submodeli cykl wynosi 1 rok. Wyjątkiem jest długość cyklu w submodelach przypisanych stopie cukrzycowej i hipoglikemii, gdzie wynosi on odpowiednio 1 i 3 miesiące.

Szczegółowy opis modelu, submodeli oraz parametrów modelu znajduje się w dokumencie technicznym umieszczonym na stronie internetowej aplikacji [36].

7.2. Modelowanie naturalnego przebiegu choroby

W celu oddania przewlekłej i postępującej natury cukrzycy i jej powikłań, model CORE łączy strukturę modelu Markowa i symulacji Monte Carlo. Jednym z ograniczeń modelu Markowa jest to, iż wymaga on zdefiniowania wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia, podczas gdy u chorych z cukrzycą często ujawnia się kilka powikłań jednocześnie. W związku z tym zastosowano mikrosymulacje Monte Carlo z wykorzystaniem tzw. zmiennych śledzących, umożliwiającymi interakcję między różnymi submodelami określającymi ryzyko powikłań. Każdy submodel Markowa działa równolegle, przez co możliwe jest wystąpienie wielu powikłań w jednym cyklu modelu. Progresja jednego lub większej liczby powikłań może przez to wpływać na prawdopodobieństwa przejścia w innych submodelach. Z uwagi na istniejącą interakcję pomiędzy powikłaniami, kolejność uruchamiania poszczególnych submodeli jest losowa w każdym cyklu.

Podczas mikrosymulacji Monte Carlo wyjściowe charakterystyki poszczególnych pacjentów (w niniejszej analizie modelowano kohortę 500 chorych) określane są na podstawie uprzednio wprowadzonych do modelu średnich wartości parametrów (analiza deterministyczna). Następnie dla każdego pacjenta losowane jest, zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem, występowanie współistniejących powikłań. Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań, przejścia do kolejnego stanu w modelu (poziomu zaawansowania choroby lub zgonu) jest porównywane do losowej liczby generowanej z rozkładu jednostajnego (pomiędzy 0 a 1). Jeżeli wygenerowana liczba jest mniejsza od zadanego prawdopodobieństwa zdarzenia, przyjmuje się, że to zdarzenie nastąpi. Taka procedura powtarzana jest w każdym cyklu i w każdym submodelu. Dalszy przebieg choroby zależy od dotychczasowej ścieżki życia pacjenta, gdyż wraz z każdym kolejnym cyklem modelu, w zależności od zmiany indywidualnych czynników ryzyka dostosowywane są odpowiednio prawdopodobieństwa przejścia między stanami. Symulacja kończy się w momencie osiągnięcia ustalonego horyzontu czasowego. Na podstawie tak wygenerowanych ścieżek leczenia pacjenta

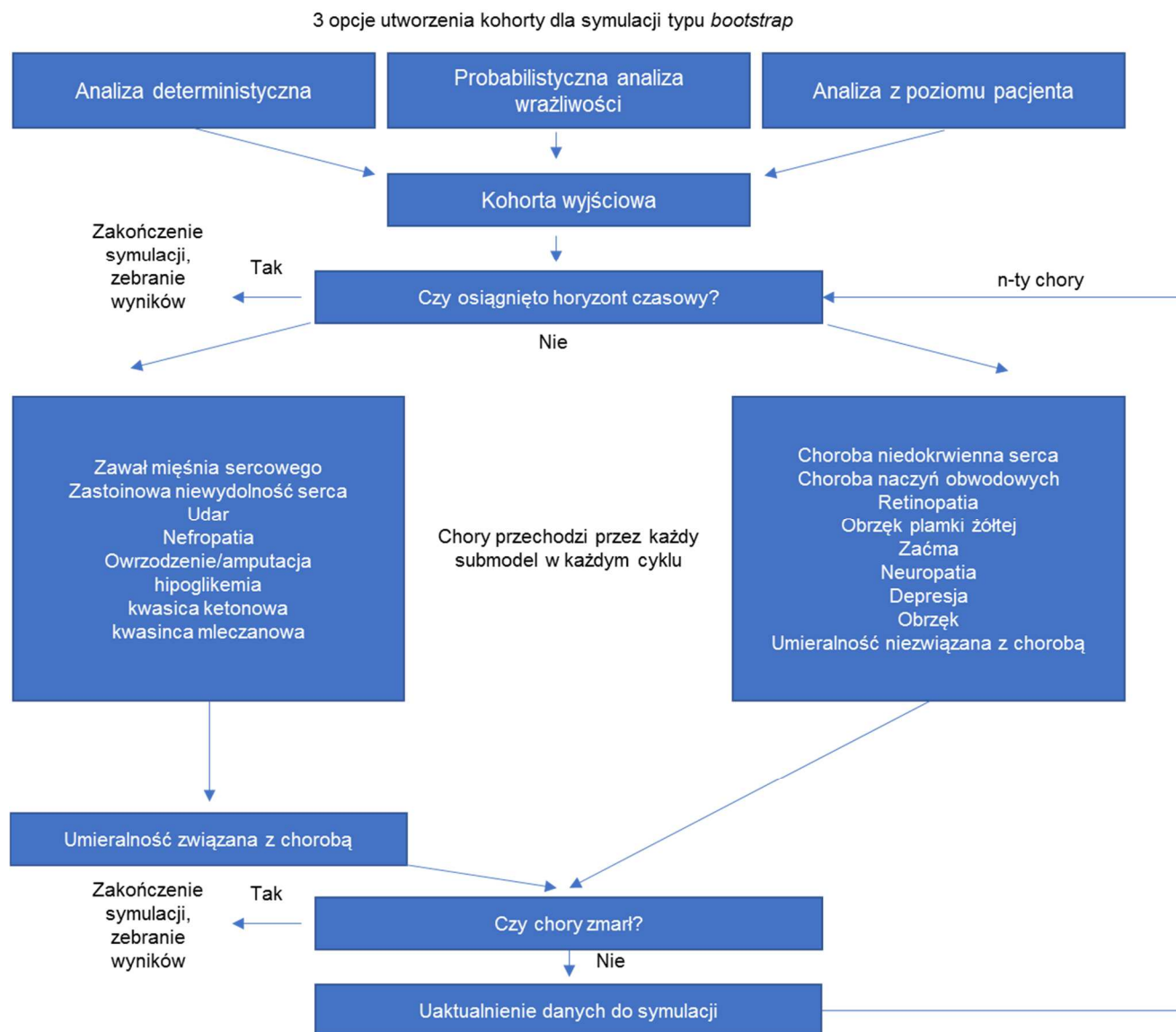
wyznaczane są dla obu terapii koszty leczenia, QALY oraz inne wyniki dotyczące kosztów i efektów zdrowotnych.

Celem przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości wykorzystano nieparametryczną metodę *bootstrap* z próbkowaniem, polegającą na wielokrotnym iteracyjnym powtórzeniu procesu mikrosymulacji Monte Carlo (w niniejszej analizie założono 500 iteracji) i pobraniu próbki z wyników otrzymanych w poszczególnych mikrosymulacjach.

W ramach PSA (ang. *probabilistic sensitivity analysis* – probabilistyczna analiza wrażliwości) część parametrów jest losowana z rozkładów prawdopodobieństwa założonych w ramach modelu CORE, w tym charakterystyki początkowe pacjentów, użyteczności i efekty leczenia, w oparciu o wprowadzone wartości średnie i wartości odchyłeń wokół średniej. Na podstawie tych prób oszacowano rozkład średniej różnicy kosztów i efektów, a także obliczono prawdopodobieństwo kosztowej efektywności interwencji oraz krzywą akceptowalności.

Szczegółową strukturę modelu, z uwzględnieniem submodeli, przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Struktura modelu CORE



7.3. Dane wejściowe modelu

W niniejszym rozdziale przedstawiono szczegółowy opis parametrów modelu wykorzystanych w analizie ekonomicznej. Zakres danych wejściowych modelu CORE obejmuje następujące zestawy parametrów:

- ⊕ wejściowa charakterystyka demograficzno-kliniczna modelowanej populacji (osobno dla populacji leczonej terapiami dwulekowymi oraz terapiami trójlekowymi);
- ⊕ częstość występowania chorób współistniejących / powikłań cukrzycowych;

- ⊕ stopy dyskontowe (dla kosztów i efektów zdrowotnych)
- ⊕ koszty związane ze stosowaniem porównywanych interwencji i schematów leczenia (koszty leków, insulinoterapii, testów paskowych), koszty prewencji i leczenia powikłań;
- ⊕ użyteczności oraz obniżki użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia i powikłań;
- ⊕ horyzont czasowy w modelu;
- ⊕ skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji (zmiany parametrów klinicznych względem wartości początkowych);
- ⊕ dane kliniczne (prawdopodobieństwa i ryzyka względne postępu choroby oraz współwystępowania poszczególnych zdarzeń i powikłań);
- ⊕ pozostałe parametry dotyczące praktyki leczenia pacjentów z cukrzycą.

Przedstawione wyżej parametry decydują o przebiegu modelowania i prawdopodobieństwach przejść pomiędzy stanami. Dla wymienionych zestawów parametrów przyjęto wartości opisane w kolejnych podrozdziałach.

W celu przeprowadzenia analizy, dla kluczowych parametrów modelu określono ich wartość średnią wraz z błędem standardowym (o ile błąd standardowy był wymagany dla danego parametru w modelu CORE). Po wprowadzeniu wszystkich danych wejściowych (bądź przyjęciu wartości domyślnych) określano wartości parametrów istotnych dla samego procesu symulacji, tj.: rodzaj symulacji, długość horyzontu czasowego (50 lat), liczebność kohorty (500), liczba symulacji *bootstrap* (500), wartość progów dla krzywej opłacalności (134 514 PLN/QALY). W przypadku części parametrów wpływających na proces symulacji, takich jak: metoda estymacji QALY, model statystyczny do obliczania ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (uwzględniono metodę UKPDS zalecaną w przypadku cukrzycy typu 2 [85]) czy śmiertelności, uwzględniono ustawienia domyślne modelu CORE (ich wpływ na wynik został przetestowany w analizie wrażliwości).

7.3.1. Charakterystyka demograficzno-kliniczna modelowanej populacji

Uwzględnione w modelu CORE cechy charakteryzujące populację chorych na cukrzycę typu 2 obejmują wejściowe parametry demograficzne i kliniczne oraz dane dotyczące częstości występowania chorób współistniejących bądź powikłań cukrzycowych.

Ze względu na homogeniczność rasową polskiego społeczeństwa przyjęto, że odsetek osób rasy białej wynosi 100%. W przypadku pozostałych parametrów w pierwszej kolejności uwzględniano wartości przedstawiane w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej* [27]. Ze względu na fakt, że terapie dwulekowe i trójlekowe są zalecane na różnych etapach choroby [67], przyjęto różne parametry demograficzne i kliniczne dla populacji leczonej terapią dwulekową (KAN+MET lub MET+SU) i trójlekową (KAN+MET+SU, SITA+MET+SU lub INS+MET+SU). Dla terapii dwulekowych przyjęto wartości parametrów oparte o początkowe charakterystyki populacji całkowitej z badania *CANTATA-SU* (*Cefalu 2013* [18] i *Leiter 2015* [46]), zaś dla terapii trójlekowej przyjęto średnie ważone wartości parametrów oparte o początkowe charakterystyki populacji całkowitej z badań *CANTATA-MSU* (*Wilding 2013* [98]), *Russel-Jones 2009* [73] i *CANTATA-D2* (*Schernthaner 2013* [76]).

W zakresie parametrów, których nie raportowano w powyższych badaniach, wykorzystywano dane z publikacji opisujących wyniki badań wykonanych na polskiej populacji chorych na cukrzycę: *Witek 2012* (badanie PDRA) [99], *Jankowski 2011* (badanie OPTIMO) [39], *Bajkowska-Fledziukiewicz 2009* [15], *Andel 2008*¹⁰ (badanie DEPAC) [11], opracowania *Kinalska 2004* [43] oraz analizy ekonomicznej *Szurto 2010* [84] (zawierającej metaanalizę odnalezionych częstości występowania powikłań w populacji polskiej). W przypadku, gdy dany parametr był raportowany w kilku badaniach, w pierwszej kolejności korzystano z publikacji *Witek 2012*, a następnie *Jankowski 2011*, kierując się datą przeprowadzenia tych badań (lata 2006-2009). Ponadto, dane raportowane w badaniu *Witek 2012* są bardziej precyzyjne, gdyż zawierają średnie wartości pomiarów poszczególnych parametrów dla chorych na cukrzycę typu 2 wraz z odchyleniami standardowymi.

W przypadku parametrów, dla których wartości nie były raportowane w wyżej wymienionych publikacjach oraz badaniach włączonych do *Analizy klinicznej* [27], zastosowano domyślne wartości z modelu CORE.

W poniższej tabeli zestawiono wyjściowe charakterystyki, które wykorzystywano w modelowaniu w analizie podstawowej (w przypadku częstości występowania powikłań zestawiono również wartości domyślne modelu CORE uwzględnione w analizie wrażliwości).

¹⁰ Ok. 40% populacji polskiej w tym badaniu (pozostałą część populacji tworzyli chorzy na cukrzycę z państw Europy Środkowo-Wschodniej: Czech, Estonii, Węgier, Łotwy, Litwy, Słowacji i Słowenii).

Tabela 1.
Wejściowa charakterystyka demograficzno-kliniczna – dla terapii dwulekowych

Parametr	Wartość	Odchylenie standardowe	Źródło
Wiek (lata)	56,20	9,20	Cefalu 2013 [18]
Średni czas trwania cukrzycy typu 2 (lata)	6,60 ¹¹	5,30	
Odsetek mężczyzn	52,14%	n/d	
HbA1c	7,80%	0,80%	
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (mmHg)	129,83	13,23	
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (mmHg)	78,97	8,27	
Całkowity cholesterol (mg/dl)	184,30	39,95	
Cholesterol HDL (mg/dl)	46,40	11,60	
Cholesterol LDL (mg/dl)	104,39	34,80	
Trójglicerydy (mg/dl)	180,07	141,56	
BMI (kg/m ²)	31,00	5,40	
Wartość przesączania kłębuszkowego (eGFR) (ml/min/1.73m ²)	90,20	18,70	Leiter 2015 suppl [46]
Hemoglobina (gr/dl)	14,03	1,48	Cefalu 2013 [18]
Liczba krwinek białych (10 ⁶ /l)	6,80	1,80	Hayes 2013 [35] ¹²
Rytm serca (uderzenia/min)	76,20	8,90	Witek 2012 [99]
Współczynnik WHR (stosunek obwodu talii do obwodu bioder)	0,93	0,09	Witek 2012 [99]
Współczynnik wydalania albumin z moczem (mg/mmol)	3,10	b/d	Davis 2010 [25] ¹³
Kreatynina (mg/dl)	1,10	b/d	Folsom 2003 [30] ¹⁴
Albumina (g/dl)	3,90	b/d	Folsom 2003 [30] ¹⁵
Odsetek palaczy papierosów	13,10%	n/d	Jankowski 2011 [39]
Liczba wypalonych papierosów/dzień	3,73 ¹⁶	n/d	https://tobaccoatlas.org/topic/consumption/ [79]
Spożycie alkoholu (Oz/tydzień)	8,43	n/d	http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/pol.pdf?ua=1 [78]
Odsetek rasy białej w populacji	100,00%	n/d	Założenie

¹¹ Model CORE zaokrąglił wartości do pełnych lat, stąd w modelu uwzględniono 7 lat

¹² Źródło wykorzystane w ramach wartości domyślnych modelu CORE

¹³ j.w.

¹⁴ j.w.

¹⁵ j.w.

¹⁶ Model CORE zaokrąglił wartość parametru do 4.

Tabela 2.
Wejściowa charakterystyka demograficzno-kliniczna – dla terapii trójlekowych

Parametr	Wartość	Odchylenie standardowe	Źródło
Wiek (lata)	57,00	9,58	średnia z badań CANTATA-MSU [98], CANTATA-D2 [76], Russell-Jones 2009 [73]
Średni czas trwania cukrzycy typu 2 (lata)	9,55 ¹⁷	6,20	
Odsetek mężczyzn	54,85%	n/d	
HbA1c	8,15%	0,90%	
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (mmHg)	132,30	14,08	
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (mmHg)	79,75	8,49	
Całkowity cholesterol (mg/dl)	188,07	46,41	
Cholesterol HDL (mg/dl)	45,09	11,60	
Cholesterol LDL (mg/dl)	104,32	38,68	
Trójglicerydy (mg/dl)	194,83	126,78	
BMI (kg/m ²)	31,65	6,26	
Wartość przesączania kłębuszkowego (eGFR) (ml/min/1.73m ²)	90,27	b/d	
Hemoglobina (gr/dl)	14,12	b/d	
Liczba krwinek białych (10 ⁶ /l)	6,80	1,80	
Rytm serca (uderzenia/min)	76,20	8,90	Witek 2012 [99]
Współczynnik WHR (stosunek obwodu talii do obwodu bioder)	0,93	0,09	Witek 2012 [99]
Współczynnik wydalania albumin z moczem (mg/mmol)	3,10	b/d	Davis 2010 [25] ¹⁹
Kreatynina (mg/dl)	1,10	b/d	Folsom 2003 [30] ²⁰
Albumina (g/dl)	3,90	b/d	Folsom 2003 [30] ²¹
Odsetek palaczy papierosów	13,10%	n/d	Jankowski 2011 [39]
Liczba wypalonych papierosów/dzień	3,73 ²²	n/d	https://tobaccoatlas.org/topic/consumption/ [79]
Spożycie alkoholu (Oz/tydzień)	8,43	n/d	http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/pol.pdf?ua=1 [78]
Odsetek rasy białej w populacji	100,00%	n/d	Założenie

¹⁷ Model CORE zaokrągliła wartości do pełnych lat, stąd w modelu uwzględniono 10 lat

¹⁸ Źródło wykorzystane w ramach wartości domyślnych modelu CORE

¹⁹ j.w.

²⁰ j.w.

²¹ j.w.

²² Model CORE zaokrąglił wartość parametru do 4.

Tabela 3.
Częstość występowania powikłań

Parametr	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości (wartości domyślne modelu CORE)
	Odsetek	Źródło	
Powikłania sercowo-naczyniowe			
Zawał serca	7,90%	<i>Jankowski 2011 [39]</i>	■
Dławica piersiowa	■	wartość domyślna modelu CORE	■
Choroba naczyń obwodowych	11,00%	<i>Witek 2012 [99]</i>	■
Udar mózgu	5,30%	<i>Jankowski 2011 [39]</i>	■
Niewydolność serca	15,51%	<i>Kinalska 2004 [43]</i>	■
Migotanie przedsionków	3,30%	<i>Kinalska 2004 [43]</i>	■
Przerost lewej komory serca	■	wartość domyślna modelu CORE	■
Schorzenia nerek			
Mikroalbuminuria	19,14%	<i>Kinalska 2004 [43]</i>	■
Białkomocz (proteinuria)	■	wartość domyślna modelu CORE	■
Schyłkowa niewydolność nerek	0,47%	<i>Andel 2008 [11]</i>	■
Retinopatie			
Retinopatia nieproliferacyjna	31,01%	<i>Szmarło 2010 [84]</i>	■
Retinopatia proliferacyjna	1,65%	<i>Szmarło 2010 [84]</i>	■
Ciężka utrata wzroku	1,12%	<i>Szmarło 2010 [84]</i>	■
Obrzęk plamki żółtej			
Obrzęk plamki żółtej	■	wartość domyślna modelu CORE	■
Zaćma			
Zaćma	■	wartość domyślna modelu CORE	■
Owrzodzenia stopy / stopa cukrzycowa			
Owrzodzenie bez infekcji (zakażenia)	2,70%	<i>Witek 2012 [99]</i>	■
Owrzodzenie z infekcją	■	wartość domyślna modelu CORE	■
Owrzodzenie wyleczone	■	wartość domyślna modelu CORE	■
Przebyta amputacja	2,30%	<i>Bajkowska-Fledziukiewicz 2009 [15]</i>	■
Inne			
Neuropatia	32,50%	<i>Witek 2012 [99]</i>	■
Depresja	■	wartość domyślna modelu CORE	■

7.3.2. Jakość życia w modelu Markowa

Występowanie cukrzycy typu 2 wiąże się z szeregiem możliwych powikłań, mających wpływ na jakość życia pacjentów. Dla poszczególnych powikłań konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [72]). W modelu CORE uwzględniono występowanie następujących powikłań w kontekście oszacowań jakości życia chorych:

- ⊗ zawał mięśnia sercowego;
- ⊗ dusznica bolesna / choroba niedokrwienna serca;
- ⊗ niewydolność serca;
- ⊗ udar mózgu;
- ⊗ choroba naczyń obwodowych;
- ⊗ mikroalbuminuria;
- ⊗ znaczny białkomocz;
- ⊗ hemodializa;
- ⊗ dializa otrzewnowa;
- ⊗ transplantacja nerki;
- ⊗ retinopatia nieproliferacyjna i retinopatia proliferacyjna;
- ⊗ obrzęk plamki żółtej;
- ⊗ znaczna utrata wzroku / ślepotą;
- ⊗ zaćma;
- ⊗ neuropatia;
- ⊗ owrzodzenie;
- ⊗ amputacja kończyny;
- ⊗ hipoglikemia;
- ⊗ kwasica ketonowa;
- ⊗ kwasica mleczanowa;
- ⊗ obrzęk;
- ⊗ depresja.

Dodatkowo w ramach modelu uwzględniono wyjściową jakość życia chorych na cukrzycę typu 2 bez powikłań.

Preferowaną przez AOTMiT (Wytyczne AOTMiT) oraz NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [56]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

W publikacjach uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia, którego rezultaty przedstawiono w rozdziale 17.1, odnaleziono oszacowania użyteczności dla wyżej wymienionych powikłań zdrowotnych uwzględnionych w modelu będącym częścią niniejszej analizy ekonomicznej.

Jedną z odnalezionych publikacji był przegląd systematyczny *Beaudet 2014* [17], którego celem była identyfikacja badań dostarczających danych na temat użyteczności dla pacjentów z cukrzycą typu 2 doświadczających najistotniejszych powikłań cukrzycowych oraz stworzenie zbioru (preferowanych) użyteczności mających zastosowanie w modelach ekonomicznych i zgodnych z kryteriami NICE. Biorąc pod uwagę kryteria uwzględnione w *Beaudet 2014*, postanowiono wykorzystać wyniki tego przeglądu w niniejszej analizie ekonomicznej²³. Należy zauważyć, że w dotychczas wykonanych analizach ekonomicznych wykorzystujących model CORE wartości z przeglądu *Beaudet 2014* były również wykorzystywane [5, 6].

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania jakości życia uwzględnione w analizie podstawowej. W przypadku każdego z parametrów jakości życia przedstawiono:

²³ W publikacji *Beaudet 2014* prezentowano wartości użyteczności bądź obniżek użyteczności z zaokrągleniem do części tysięcznych. W niektórych przypadkach w źródłach pierwotnych wartości obniżek użyteczności były przedstawiane w zaokrągleniu do części dziesięciotysięcznych i te dokładniejsze rozwinięcia zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

- ⊕ bezwzględną wartość użyteczności (w skali od 0 do 1) bądź obniżkę użyteczności (od -1 do 0) w zależności od wartości wymaganej przez model CORE (w niektórych przypadkach dokonywano własnych przeliczeń na potrzeby modelu);
- ⊕ błąd standardowy (w niektórych przypadkach wymagana była estymacja na podstawie podanej w publikacji wartości odchylenia standardowego, przedziału ufności, odchylenia kwartylowego);
- ⊕ źródło pierwotne na podstawie, którego dokonano oszacowań.

Dokładne oszacowania wartości zestawionych w poniższej tabeli zostały przedstawione w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 4.
Zestawienie użyteczności oraz obniżek użyteczności uwzględnionych w modelu w analizie podstawowej

Parametr jakości życia	Skala ²⁴	Użyteczność / Obniżka użyteczności	Błąd standardowy	Źródło pierwotne
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	(0;1)	0,785	0,053	Clarke 2002 [20]
Zawał mięśnia sercowego	(-1;0)	-0,055	0,006	Clarke 2002 [20]
Kolejne lata po zawałe mięśnia sercowego	(0;1)	0,73	0,006	Clarke 2002 [20]
Dusznicza bolesna/ choroba niedokrwienna serca	(0;1)	0,695	0,018	Clarke 2002 [20]
Niewydolność serca	(0;1)	0,677	0,031	Clarke 2002 [20]
Udar mózgu	(-1;0)	-0,164	0,030	Clarke 2002 [20]
Kolejne lata po udarze mózgu	(0;1)	0,621	0,030	Clarke 2002 [20]
Choroba naczyń obwodowych	(0;1)	0,724	0,015	Bagust 2005 [14]
Mikroalbuminuria	(0;1)	0,785 ²⁵	0,053	Założenie
Znaczny białkomocz	(0;1)	0,737	0,022	Bagust 2005 [14]
Hemodializa	(0;1)	0,621	0,015	Wasserfallen 2004 [95]
Dializa otrzewnowa	(0;1)	0,581	0,046	Wasserfallen 2004 [95]
Transplantacja nerki	(0;1)	0,762	0	Kiberd 1995 [42]
Retinopatia nieproliferacyjna	(0;1)	0,745	0,020	Fenwick 2012 [29]

²⁴ Skala (0;1) odpowiada użyteczności, zaś skala (-1;0) obniżce użyteczności.

²⁵ Z powodu nieodnalezienia odpowiedniej wartości w ramach przeglądu, przyjęto konserwatywnie wartość taką samą jak dla cukrzycy bez powikłań.

Parametr jakości życia	Skala ²⁴	Użyteczność / Obniżka użyteczności	Błąd standardowy	Źródło pierwotne
Retinopatia nieproliferacyjna niewłaściwie leczona	(0;1)	0,745 ²⁶	0,020	Fenwick 2012 [29]
Retinopatia proliferacyjna leczona laserowo	(0;1)	0,715	0,020	Fenwick 2012 [29]
Retinopatia proliferacyjna nieleczona laserowo	(0;1)	0,715 ²⁷	0,020	Fenwick 2012 [29]
Obrzęk płamki żółtej	(0;1)	0,745	0,020	Fenwick 2012 [29]
Znaczna utrata wzroku/ślepotą	(0;1)	0,711	0,026	Clarke 2002 [20]
Zaćma	(0;1)	0,7688	0,0076	Lee 2012 [45]
Neuropatia	(0;1)	0,701	0,014	Bagust 2005 [14]
Wyleczone owrzodzenie	(0;1)	0,785 ²⁸	0,053	Założenie
Aktywne (czynne) owrzodzenie	(0;1)	0,615	0,019	Bagust 2005 [14]
Amputacja kończyny	(-1;0)	-0,28	0,056	Clarke 2002 [20]
Kolejne lata po amputacji kończyny	(0;1)	0,505	0,056	Clarke 2002 [20]
Nieciężka hipoglikemia dzienna	(-1;0)	-0,0142	0	Currie 2006 [23]
Nieciężka hipoglikemia nocna	(-1;0)	-0,0142 ²⁹	0	Currie 2006 [23]
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy niemedycznej	(-1;0)	-0,047	0	Currie 2006 [23]
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy niemedycznej	(-1;0)	-0,047	0	Currie 2006 [23]
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy medycznej	(-1;0)	-0,047	0	Currie 2006 [23]
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy medycznej	(-1;0)	-0,047 ³⁰	0	Currie 2006 [23]
Kwasica ketonowa	(-1;0)	0 ³¹	0	Założenie
Kwasica mleczanowa	(-1;0)	0 ³²	0	Założenie
Obrzęk	(-1;0)	0 ³³	0	Założenie

²⁶ Z powodu nieodnalezienia odpowiednich wartości w ramach przeglądu, przyjęto taką samą wartość dla retinopatii nieproliferacyjnej właściwie i niewłaściwie leczonej.

²⁷ Z powodu nieodnalezienia odpowiednich wartości w ramach przeglądu, przyjęto taką samą wartość dla retinopatii proliferacyjnej leczonej laserowo i nieleczonej laserowo.

²⁸ Przyjęto wartość analogiczną jak dla cukrzycy bez powikłań.

²⁹ Z powodu nieodnalezienia odpowiednich wartości w ramach przeglądu, przyjęto taką samą wartość dla nieciężkiej hipoglikemii dziennej oraz nocnej.

³⁰ Z powodu nieodnalezienia odpowiednich wartości w ramach przeglądu, przyjęto taką samą wartość dla ciężkiej hipoglikemii dziennej niewymagającej pomocy medycznej, nocnej niewymagającej pomocy medycznej, dziennej wymagającej pomocy medycznej, nocnej wymagającej pomocy medycznej.

³¹ Z powodu nieodnalezienia odpowiedniej wartości w ramach przeglądu, przyjęto konserwatywnie brak obniżki użyteczności.

³² j.w.

³³ j.w.

Parametr jakości życia	Skala ²⁴	Użyteczność / Obniżka użyteczności	Błąd standardowy	Źródło pierwotne
Kolejne lata po obrzęku	(0;1)	0,785 ³⁴	0,053	Założenie
Depresja nieleczonej	(0;1)	0,785 ³⁵	0,053	Założenie
Depresja leczona	(0;1)	0,785 ³⁶	0,053	Założenie

W ramach analizy wrażliwości (AW) testowano zestawy wartości minimalnych i maksymalnych użyteczności lub obniżek użyteczności dla powikłań, które zostały wymienione w przeglądzie *Beaudet 2014* [17] (w AW testowano łącznie wszystkie wartości minimalne lub maksymalne jednocześnie). Wartości te zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Zestawienie użyteczności oraz obniżek użyteczności dla powikłań uwzględnionych w modelu w analizie wrażliwości

Parametr jakości życia	Skala	Minimum ³⁷		Maksimum ³⁸	
		Wartość	Źródło pierwotne	Wartość	Źródło pierwotne
Zawał mięśnia sercowego	[-1-0]	-0,059	O'Reilly 2011 [62]	-0,0073	Lee 2012 [45]
Kolejne lata po zawale mięśnia sercowego	[0-1]	0,726	O'Reilly 2011 [62]	0,7777	Lee 2012 [45]
Dusznicza bolesna/ choroba niedokrwieniowa serca	[0-1]	0,695	Clarke 2002 [20]	0,7584	Lee 2012 [45]
Niewydolność serca	[0-1]	0,677	Clarke 2002 [20]	0,7345	Lee 2012 [45]
Udar mózgu	[-1-0]	-0,164	Clarke 2002 [20]	-0,07	Quah 2011 [69]
Kolejne lata po udarze mózgu	[0-1]	0,621	Clarke 2002 [20]	0,715	Quah 2011 [69]
Choroba naczyń obwodowych	[0-1]	0,705	Quah 2011 [69]	0,724	Bagust 2005 [14]
Mikroalbuminuria	[0-1]	0,785	Założenie	0,785	Założenie
Znaczny białkomocz	[0-1]	0,737	Bagust 2005 [14]	0,737	Bagust 2005 [14]
Hemodializa	[0-1]	0,621	Wasserfallen 2004 [95]	0,621	Wasserfallen 2004 [95]
Dializa otrzewnowa	[0-1]	0,581	Wasserfallen 2004 [95]	0,581	Wasserfallen 2004 [95]
Transplantacja nerki	[0-1]	0,762	Kiberd 1995 [42]	0,762 ³⁹	Kiberd 1995 [42]

³⁴ Z powodu nieodnalezienia odpowiedniej wartości w ramach przeglądu, przyjęto konserwatywnie wartość taką samą jak dla cukrzycy bez powikłań.

³⁵ j.w.

³⁶ j.w.

³⁷ Minimum rozumiane jako obniżki użyteczności dające w rezultacie najniższe wartości użyteczności

³⁸ Maksimum rozumiane jako obniżki użyteczności dające w rezultacie najwyższe wartości użyteczności

³⁹ Nie uwzględniono wartości maksymalnej z przeglądu *Beaudet 2014*, ponieważ przekraczała wartość przyjętą dla cukrzycy bez powikłań

Parametr jakości życia	Skala	Minimum ³⁷		Maksimum ³⁸	
		Wartość	Źródło pierwotne	Wartość	Źródło pierwotne
Retinopatia nieproliferacyjna	[0-1]	0,745	Fenwick 2012 [29]	0,745	Fenwick 2012 [29]
Retinopatia nieproliferacyjna niewłaściwie leczona	[0-1]	0,745	Fenwick 2012 [29]	0,745	Fenwick 2012 [29]
Retinopatia proliferacyjna leczona laserowo	[0-1]	0,715	Fenwick 2012 [29]	0,773	Solli 2010 [77]
Retinopatia proliferacyjna leczona nielaserowo	[0-1]	0,715	Fenwick 2012 [29]	0,773	Solli 2010 [77]
Obrzęk płamki żółtej	[0-1]	0,745	Fenwick 2012 [29]	0,745	Fenwick 2012 [29]
Znaczna utrata wzroku/ślepotą	[0-1]	0,295	Lloyd 2008 [47]	0,711	Clarke 2002 [20]
Zaćma	[0-1]	0,7688	Lee 2012 [45]	0,7688	Lee 2012 [45]
Neuropatia	[0-1]	0,538	Kontodimopoulos 2012 [44]	0,735	Quah 2011 [69]
Wyleczone owrzodzenie	[0-1]	0,785	Założenie	0,785	Założenie
Aktywne (czynne) owrzodzenie	[0-1]	0,579	Kontodimopoulos 2012 [44]	0,769	Solli 2010 [77]
Amputacja kończyny	[-1-0]	-0,28	Clarke 2002 [20]	-0,063	O'Reilly 2011 [62]
Kolejne lata po amputacji kończyny	[0-1]	0,505	Clarke 2002 [20]	0,722	O'Reilly 2011 [62]
Nieciężka hipoglikemia dzienna	[-1-0]	-0,07	Vexiau 2008 [94]	-0,0142	Currie 2006 [23]
Nieciężka hipoglikemia nocna	[-1-0]	-0,07	Vexiau 2008 [94]	-0,0142	Currie 2006 [23]
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy niemedyceyjnej	[-1-0]	-0,27	Vexiau 2008 [94]	-0,047	Currie 2006 [23]
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy niemedyceyjnej	[-1-0]	-0,27	Vexiau 2008 [94]	-0,047	Currie 2006 [23]
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy medyczejnej	[-1-0]	-0,27	Vexiau 2008 [94]	-0,047	Currie 2006 [23]
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy medyczejnej	[-1-0]	-0,27	Vexiau 2008 [94]	-0,047	Currie 2006 [23]
Kwasica ketonowa	[-1-0]	0	Założenie	0	Założenie
Kwasica mleczanowa	[-1-0]	0	Założenie	0	Założenie
Obrzęk	[-1-0]	0	Założenie	0	Założenie
Kolejne lata po obrzęku	[0-1]	0,785	Założenie	0,785	Założenie
Depresja nieleczona	[0-1]	0,785	Założenie	0,785	Założenie
Depresja leczona	[0-1]	0,785	Założenie	0,785	Założenie

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjmowano zerową jakość życia chorych.

7.3.3. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, horyzont czasowy analizy

ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

Analizę przeprowadzono w 50-letnim horyzoncie czasowym, co biorąc pod uwagę wiek początkowy przyjęty w modelu (powyżej 50. roku życia), jest jednoznaczne z przyjęciem horyzontu dożywotniego. Przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego podyktowane jest specyfiką cukrzycy, której powikłania rozwijają się przez całe życie pacjenta. Stosowanie terapii poprawiających kontrolę glikemii zmniejsza ryzyko występowania powikłań lub opóźnia ich wystąpienie, co przekłada się na różnice w rezultatach modelowania pomiędzy interwencjami. Przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego pozwala w takim przypadku w sposób właściwy uwzględnić wpływ poszczególnych terapii na wyniki zdrowotne i ekonomiczne, które ujawniają się przez całe życie chorego.

Przyjęto, że pacjenci leczeni są porównywanymi w analizie schematami leczenia w sposób niezmienny przez 5 lat, a następnie wszyscy niezależnie od odpowiedzi otrzymują kolejną linię terapii (insulinoterapię), która jest stosowana do końca życia chorego. Założenie to oparto na *Wytycznych NICE* [59], zgodnie z którymi istnieją ograniczone dowody na długookresową (powyżej 5 lat) skuteczność leczenia z wykorzystaniem terapii obniżających poziom glukozy, takich jak DPP-4 (ang. *dipeptidyl peptidase 4* – dipeptydylopeptydaza 4; np. SITA) czy SGLT-2 (ang. *sodium/glucose cotransporter 2* – kotransporter sodowo-glukozowy 2; np. KAN). Ze względu na postępujący charakter choroby i brak możliwości dobrej kontroli glikemii bez stosowania intensywnej insulinoterapii, po 5 latach leczenia porównywanymi schematami zostaną one zastąpione insuliną (różny typy insuliny opisane w rozdziale 8.1.1.3.). Założono również, że w przypadku insulinoterapii złożonej kontynuowana jest także terapia z wykorzystaniem doustnych leków przeciwcukrzycowych – metforminy. Uwzględniono metforminę w ramach doustnych leków przeciwcukrzycowych, ponieważ jest to substancja stosowana w każdym z porównywanych w niniejszej analizie schematów leczenia oraz jest zalecana do stosowania w połączeniu z insulinoterapią na każdym z etapów leczenia [67]. Przyjęto również, że przejście na kolejną linię leczenia nie wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi w zakresie analizowanych punktów końcowych, uwzględniono natomiast występowanie hipoglikemii.

Analiza nie obejmuje wariantu dla horyzontu krótszego niż dożywotni. Wnioskodawca nie odnalazł żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii w trakcie całego leczenia, które w przypadku cukrzycy powinno trwać do końca życia.

7.3.4. Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych terapii

Zgodnie ze strukturą modelu CORE, w niniejszej analizie parametrami, przy pomocy których oceniona została skuteczność poszczególnych schematów leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, były następujące wskaźniki:

- ⊕ zmiana stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana stężenia cholesterolu HDL względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana poziomu BMI względem wartości początkowych⁴⁰;
- ⊕ zmiana eGFR względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana poziomu współczynnika WHR⁴¹ względem wartości początkowych;

Wartości wyżej wymienionych parametrów dla porównywanych strategii leczenia cukrzycy typu 2 określono w oparciu o wyniki *Analizy klinicznej* [27]. W przypadku zaobserwowania

⁴⁰ W ustawieniach modelu uwzględniono wpływ wzrostu BMI na pogorszenie jakości życia chorych z nadwagą, tj. chorych z BMI > 25 kg/m². Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w publikacji *Bagust 2005* [14], każdy wzrost BMI o 1 kg/m² (u chorych z BMI powyżej 25 kg/m²) niesie za sobą pogorszenie użyteczności całkowitej o 0,0038125.

⁴¹ ang. *waist-hip ratio* – stosunek obwodu talii do obwodu bioder; zmiana wartości tego parametru nie była raportowana w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej*

istotnej statystycznie różnicy w zakresie ocenianego punktu końcowego, wartości danego parametru dla wnioskowanej interwencji i komparatora przyjmowano bezpośrednio na podstawie wyników badania klinicznego. W przypadku uzyskania nieistotnej statystycznie różnicy w zakresie ocenianego punktu końcowego, w modelu przyjmowano jednakowe wartości danego parametru dla porównywanych interwencji (średnią ważoną wartość uzyskaną w badaniu klinicznym dla porównywanych schematów leczenia). W związku z tym, że nie wszystkie parametry skuteczności uwzględnione w modelu CORE zostały przedstawione w badaniach klinicznych, w przypadku tych parametrów w modelu przyjęto wartości zerowe dla porównywanych interwencji.

W zakresie bezpieczeństwa uwzględniono jedynie częstość występowania ciężkich i innych niż ciężkie epizodów hipoglikemii (liczba epizodów w przeliczeniu na 100 pacjentolat) oraz założono, że wszystkie ciężkie epizody wymagają pomocy medycznej. Wartości tych parametrów zostały oszacowane również dla insulinoterapii złożonej stosowanej po 5 latach horyzontu czasowego, tj. po zakończeniu leczenia z wykorzystaniem porównywanych interwencji, na podstawie danych z publikacji *Tłuczykont 2014* [86]. Dane z tej publikacji posłużyły również do przeliczenia wyników prezentowanych w *Analizie klinicznej* [27], tj. odsetków chorych z epizodami hipoglikemii dla porównywanych interwencji, na wartości wymagane w modelu CORE, tj. liczby epizodów w przeliczeniu na 100 pacjentolat. Na podstawie danych z publikacji *Tłuczykont 2014* obliczono średnią liczbę epizodów przypadającą rocznie na pacjenta, u którego odnotowano hipoglikemię i wartości te przemnożono przez odsetki chorych z badań włączonych do *Analizy klinicznej*. Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, zaś wartości z publikacji *Tłuczykont 2014* wykorzystane w niniejszej analizie w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Liczba oraz częstość epizodów hipoglikemii wśród chorych na cukrzycę typu 2 (publikacja *Tłuczykont 2014*)

Parametr		Chorzy na cukrzycę typu 2		
		Ogółem	Leczeni lekami doustnymi	Leczeni insuliną
Liczba epizodów	Ogółem	357	115	239
	Lekkie	336	110	223
	Ciężkie	21	5	16
Liczba chorych z epizodami	Ogółem	66	27	40
	Lekkie	54	24	31
	Ciężkie	12	3	9

Parametr		Chorzy na cukrzycę typu 2		
		Ogółem	Leczeni lekami doustnymi	Leczeni insuliną
Liczba epizodów/ pacjenta/rok	Ogółem	1,82	0,85	3,98
	Lekkie	1,71	0,81	3,72
	Ciężkie	0,11	0,04	0,27

Warto zaznaczyć, że w *Analizie klinicznej* [27] porównania poszczególnych schematów leczenia w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zostały wykonane osobno dla chorych przyjmujących dawkę 100 mg KAN na dobę lub chorych przyjmujących dawkę 300 mg KAN na dobę. W związku z tym, w ramach niniejszej analizy porównania wnioskowanej interwencji z komparatorami zostały wykonane także osobno dla tych 2 dawek KAN. Porównania te zostały wymienione poniżej:

- ⊗ KAN 100+MET vs MET+SU;
- ⊗ KAN 300+MET vs MET+SU;
- ⊗ KAN 300+MET+SU vs SITA+MET+SU;⁴²
- ⊗ KAN 100+MET+SU vs INS+MET+SU;
- ⊗ KAN 300+MET+SU vs INS+MET+SU.

W związku z tym, że schemat KAN 300+MET+SU powtarza się w porównaniu z SITA+MET+SU oraz w porównaniu z INS+MET+SU, przyjęto oddzielne parametry skuteczności i bezpieczeństwa dla tego schematu w przypadku wymienionych porównań.

Biorąc pod uwagę fakt, że wyniki skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione w *Analizie klinicznej* [27] nie zawsze przedstawiane były w jednostkach odpowiadających skali zastosowanej w modelu CORE, w tych przypadkach zastosowano konwersję wartości na jednostki wymagane w modelu CORE. Wartości wsadowe bezpośrednio zaimplementowane do modelu CORE zostały przedstawione w poniższych tabelach.

⁴² W ramach *Analizy klinicznej* nie wykonano porównania KAN 100+MET+SU vs SITA+MET+SU.

Tabela 7.
Parametry skuteczności dla terapii dwulekowych zastosowane w modelu CORE

Parametr zmiany względem wartości początkowych	Skala	KAN 100+MET		KAN 300+MET		MET+SU	
		Wartość	Błąd stand.	Wartość	Błąd stand.	Wartość	Błąd stand.
Zmiana stężenia HbA _{1c}	%	-0,810 ⁴³	0,040	-0,930	0,040	-0,810	0,040
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi	mmHg	-3,300	0,600	-4,600	0,600	0,200	0,600
Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi	mmHg	-1,800	0,400	-2,500	0,400	-0,100	0,400
Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego ⁴⁴	mg/dL	4,254	1,547	12,374	1,547	1,934	1,547
Zmiana stężenia cholesterolu LDL	mg/dL	4,640	1,547	9,668	1,547	1,934	1,547
Zmiana stężenia cholesterolu HDL	mg/dL	3,094	0,387	3,867	0,387	-0,387	0,387
Zmiana stężenia trójglicerydów	mg/dL	-19,485	5,314	-8,857	4,429	-0,886	4,429
Zmiana poziomu BMI ⁴⁵	kg/m ²	-1,321	0,071	-1,441	0,072	0,250	0,071
Zmiana eGFR	ml/min/1,73m ²	-1,700	0,600	-3,000	0,400	-5,100	0,500
Zmiana poziomu współczynnika WHR	n/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d

⁴³ W związku z tym, że dla porównania KAN 100+MET vs MET+SU uzyskano nieistotną statystycznie różnicę w zakresie zmiany stężenia HbA_{1c}, w modelu przyjęto jednakową wartość dla obu interwencji (przyjęto wartość -0,81 uzyskaną dla MET+SU, by w przypadku porównania z KAN 300+MET uwzględnić dla komparatora zestaw wartości parametrów przedstawionych bezpośrednio w badaniu klinicznym).

⁴⁴ Zmianę stężenia cholesterolu całkowitego oszacowano jako sumę zmian frakcji HDL i non-HDL.

⁴⁵ Obliczono na podstawie zmiany masy ciała oraz początkowych wartości BMI.

Tabela 8.
Parametry skuteczności dla terapii trójlekowych zastosowane w modelu CORE – porównanie KAN 300+MET+SU vs SITA+MET+SU

Parametr zmiany względem wartości początkowych	Skala	KAN 300+MET+SU		SITA+MET+SU	
		Wartość	Błąd stand.	Wartość	Błąd stand.
Zmiana stężenia HbA _{1c}	%	-1,030	0,020	-0,660	0,020
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi	mmHg	-5,100	0,700	0,900	0,700
Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi	mmHg	-3,000	0,400	-0,300	0,400
Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego	mg/dL	9,600	1,700	1,100	1,800
Zmiana stężenia cholesterolu LDL	mg/dL	6,300	1,500	0,400	1,500
Zmiana stężenia cholesterolu HDL	mg/dL	2,900	0,400	-0,500	0,400
Zmiana stężenia trójglicerydów	mg/dL	2,400	5,100	5,700	5,200
Zmiana poziomu BMI	kg/m ²	-0,829	b/d	0,036	b/d
Zmiana eGFR	ml/min/1,73m ²	-4,160	11,708	-4,160	11,708
Zmiana poziomu współczynnika WHR	n/d	b/d	b/d	b/d	b/d

Tabela 10.
Parametry bezpieczeństwa zastosowane w modelu CORE

Parametr	Skala	KAN 100+ MET	KAN 300+ MET	MET+SU	Insulino- terapia złożona	KAN 300+ MET+SU (vs SITA+ MET+SU)	SITA+MET+ SU	KAN 100+ MET+SU	KAN 300+ MET+SU (vs INS + MET+SU)	INS+ MET+SU
Łagodne epizody hipoglikemii	100 pacjentolat	23,72	19,85	142,63	372,00	175,45	175,45	127,42	127,42	127,42 ⁴⁶
Ciężkie epizody hipoglikemii (niewymagające pomocy medycznej)	100 pacjentolat	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ciężkie epizody hipoglikemii (wymagające pomocy medycznej)	100 pacjentolat	0,69	1,03	5,19	27,00	6,18	6,18	1,06	1,06	1,06 ⁴⁷

⁴⁶ W związku z tym, że dla porównań KAN 100+MET+SU vs Insuliny bazowe+MET+SU oraz KAN 300+MET+SU vs INS+MET+SU uzyskano statystycznie nieistotną różnicę w zakresie odsetka chorych z hipoglikemią, przyjęto taką samą liczbę epizodów hipoglikemii dla wymienionych schematów leczenia (uwzględniono przy tym średni odsetek chorych z badania *CANTATA-MSU* ze względu na 52 tygodniowy okres obserwacji). Warto zaznaczyć, że jest to założenie konserwatywne, ponieważ jak pokazują wyniki badania *Tłuczykont 2014* (Tabela 6.) liczba epizodów przypadająca rocznie na chorego z hipoglikemią w przypadku terapii z wykorzystaniem insuliny jest statystycznie istotnie wyższa niż w przypadku terapii z wykorzystaniem leków doustnych.

⁴⁷ j.w.

Wyniki skuteczności przedstawione w powyższych tabelach (Tabela 7., Tabela 8. Tabela 9.) zostały uwzględnione do oszacowania wartości parametrów klinicznych w pierwszym roku horyzontu czasowego modelu dla poszczególnych schematów leczenia. Naturalna progresja parametrów fizjologicznych w czasie (po pierwszym roku) została wyznaczona na podstawie funkcji wbudowanych w model CORE opartych m.in. o wyniki badań epidemiologicznych UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) i *Framingham Heart Study*. W poniższej tabeli zestawiono metody modelowania progresji parametrów klinicznych uwzględnione w analizie podstawowej (ustawienia domyślne modelu CORE) oraz w analizie wrażliwości.

Tabela 11.
Metody modelowania progresji parametrów klinicznych

Parametr kliniczny	Progresja parametru modelowana w oparciu o	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości ⁴⁸
Stężenie HbA _{1c}	Badanie UKPDS	Brak dalszej progresji po pierwszym roku
Skurczowe ciśnienie krwi	Badanie UKPDS	Brak dalszej progresji po pierwszym roku
Rozkurczowe ciśnienie krwi	Brak dalszej progresji po pierwszym roku	Brak dalszej progresji po pierwszym roku
Stężenie cholesterolu całkowitego	Badanie Framingham	Brak dalszej progresji po pierwszym roku
Stężenie cholesterolu LDL	Badanie Framingham	Brak dalszej progresji po pierwszym roku
Stężenie cholesterolu HDL	Badanie Framingham	Brak dalszej progresji po pierwszym roku
Stężenie trójglicerydów	Badanie Framingham	Brak dalszej progresji po pierwszym roku
BMI	Brak dalszej progresji po pierwszym roku	Brak dalszej progresji po pierwszym roku
eGFR	Brak dalszej progresji po pierwszym roku	Brak dalszej progresji po pierwszym roku
Poziomu współczynnika WHR	Brak dalszej progresji po pierwszym roku	Brak dalszej progresji po pierwszym roku

⁴⁸ W analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w ramach którego w przypadku porównywanych terapii efekt kliniczny związany ze zmianą wartości parametru klinicznego względem wartości początkowej utrzymuje się do końca okresu leczenia daną terapią (tj. w przypadku niniejszej analizy do 5 lat od rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem porównywanych terapii). Wariant ten nie obejmuje braku progresji parametrów klinicznych po przejściu na intensywną insulinoterapię, podczas której progresja przebiega tak jak w analizie podstawowej dla porównywanych schematów leczenia.

7.3.5. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów

Oszacowania kosztów przyjęte w modelu przedstawiono w osobnym rozdziale (rozdział 8.)

7.3.6. Dane kliniczne

W przypadku danych klinicznych (obejmujących m.in. prawdopodobieństwa i ryzyka względne postępu choroby oraz współwystępowania poszczególnych zdarzeń i powikłań) przyjęto wartości domyślne zdefiniowane w modelu CORE. Zgodnie z sugestią przedstawioną w opisie technicznym nie zaleca się użytkownikowi modelu dokonywać zmian w ramach tego zestawu zmiennych [85], ponieważ niewielka zmiana wartości choćby jednej wartości może skutkować znaczącą zmianą końcowego wyniku symulacji. Jediną zmianą dokonaną w zestawie danych klinicznych było przyjęcie polskich danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej na podstawie danych GUS [33], celem urealnienia wyników symulacji dla polskiej populacji.

Tabela 12.
Roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji polskiej w podziale na wiek⁴⁹

Wiek (lata)	Prawdopodobieństwo zgonu (mężczyźni)	Prawdopodobieństwo zgonu (kobiety)
0	0,00448	0,00355
1	0,00024	0,00024
5	0,00011	0,00008
10	0,00011	0,00006
15	0,00025	0,00014
20	0,00081	0,00021
25	0,00096	0,00025
30	0,00118	0,00032
35	0,00164	0,0005
40	0,00246	0,00083
45	0,0041	0,00145
50	0,00671	0,00249
55	0,01075	0,00417
60	0,01657	0,00673
65	0,02406	0,01036
70	0,03332	0,01535
75	0,04766	0,02397

⁴⁹ Oszacowano prawdopodobieństwa dla lat życia uwzględnionych w modelu CORE.

Wiek (lata)	Prawdopodobieństwo zgonu (mężczyźni)	Prawdopodobieństwo zgonu (kobiety)
80	0,07212	0,0434

7.3.7. Pozostałe parametry dotyczące praktyki leczenia pacjentów z cukrzycą

W poniższej tabeli zestawiono wartości przyjęte dla pozostałych parametrów związanych z praktyką leczenia pacjentów z cukrzycą. Dane te obejmują odsetki chorych stosujących wybrane leki w ramach profilaktyki chorób współistniejących, odsetki chorych poddawanych badaniom prewencyjnym, parametry dokładności testów diagnostycznych stosowanych w ramach powikłań związanych z cukrzycą.

Tabela 13.
Pozostałe parametry dotyczące praktyki leczenia pacjentów z cukrzycą

Parametr	Wartość	Źródło
Leczenie towarzyszące		
Odsetek stosujących kwas acetylosalicylowy w prewencji pierwotnej	52,00%	<i>Bała 2011 [16]</i>
Odsetek stosujących kwas acetylosalicylowy w prewencji wtórnej	83,00%	<i>Bała 2011 [16]</i>
Odsetek stosujących statyny w prewencji pierwotnej	53,90%	<i>Bała 2011 [16]</i>
Odsetek stosujących statyny w prewencji wtórnej	79,90%	<i>Bała 2011 [16]</i>
Odsetek stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny w prewencji pierwotnej	50,00%	<i>Minshall 2008 [55]</i>
Odsetek stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny w prewencji wtórnej	70,80%	<i>ACCORD 2008 [1]</i>
Diagnostyka		
Odsetek uczestniczących w programie prewencji owrzodzenia stóp	68,30%	<i>Saaddine 2006 [74]</i>
Odsetek poddanych diagnostyce chorób oczu	100,00%	<i>Ismail-Beigi 2010 [38]</i>
Odsetek poddanych diagnostyce nefropatii	100,00%	<i>Ismail-Beigi 2010 [38]</i>
Odsetek otrzymujących intensywną insulinoterapię po zawale mięśnia sercowego	87,70%	<i>McMullin 2004 [53]</i>
Odsetek z dodatkowym leczeniem owrzodzenia	57,30%	<i>Lyon 2008 [49]</i>
Odsetek poddanych diagnostyce depresji - brak powikłań	83,00%	<i>Jones 2007 [40]</i>
Odsetek poddanych diagnostyce depresji - z powikłaniami	83,00%	<i>Jones 2007 [40]</i>
Inne		
Zmniejszenie zachorowalności na owrzodzenia stóp po zastosowaniu programu prewencji	69,23%	<i>Malone 1989 [50]</i>
Poprawa leczenia owrzodzeń po zastosowaniu dodatkowego leczenia (mnożnik)	1,39	<i>Kantor 2001 [41]</i>

Parametr	Wartość	Źródło
Zmniejszenie częstości amputacji po zastosowaniu programu prewencji	66,67%	Malone 1989 [50]
Czułość testu diagnostycznego na obecność retinopatii	92,00%	Lopez-Bastida 2007 [48]
Swoistość testu diagnostycznego na obecność retinopatii	96,00%	Lopez-Bastida 2007 [48]
Czułość testu diagnostycznego na obecność proteinurii	83,00%	Cortes 2006 [22]
Czułość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii	83,00%	Cortes 2006 [22]
Swoistość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii	96,00%	Cortes 2006 [22]

7.3.8. Dyskontowanie

W decyzji związanej z finansowaniem danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [8].

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia, w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych (w tym koszty leku Invokana®) i insulinoterapii;

- ⊕ koszty testów paskowych stosowanych do pomiaru stężenia glukozy (koszt monitorowania przebiegu choroby);
- ⊕ koszty prewencji i leczenia powikłań.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 14.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 14.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W <i>Analizie klinicznej</i> [27] wykazano kilka znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (np. zakażenie dróg moczowych, grzybica narządów płciowych) pomiędzy technologią ocenianą a komparatorem. W niniejszej analizie nie uwzględniono jednak kosztów leczenia tych działań niepożądanych, gdyż uznano je za pomijalne oraz zaimplementowany model nie daje możliwości oszacowania tych kosztów. Ponadto, jak wskazują autorzy publikacji, zdarzenia te były nieliczne i miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia. W ramach analizy oszacowano koszt leczenia powikłań, które zostały uwzględnione przez twórców modelu CORE.
Koszt podania leku	Założono, że pacjent przyjmuje każdą z porównywanych terapii samodzielnie, ich podanie nie generuje zatem dodatkowych kosztów w perspektywie płatnika oraz w perspektywie wspólnej.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie: *ChPL Invokana*® [19], danych WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) [97], *Wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD)* [67], *Witek 2012* [99], *Analizy ekonomicznej dla alogliptyny* [10], *Cefalu 2013* [18], *Russell-Jones 2009* [73].

Wycenę kosztów przeprowadzono na podstawie: *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [60], danych NFZ [58], Zarządzenia nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ [100], analiz weryfikacyjnych AOTMiT (*AWA Lantus nr AOTM-OT-4350-22/2014* [3], *AWA Levemir*

nr AOTM-OT-4350-28/2014 [4], AWA Invokana AOTM-OT-4350-27/2014 [7]). Cenę jednostkową KAN uzyskano od Zamawiającego [24].

8.1. Koszt leków i insulinoterapii

8.1.1. Dawkowanie technologii

8.1.1.1. Kanagliflozyna

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Invokana®* [19] określono, że zalecana dawka początkowa KAN to 100 mg podawana raz na dobę. U chorych tolerujących dawkę 100 mg KAN podawaną raz na dobę, którzy mają eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl (ang. *Creatinine Clearance* – klirens kreatyniny) ≥ 60 ml/min i wymagają lepszej kontroli glikemii, można zwiększyć dawkę do 300 mg doustnie raz na dobę. Biorąc pod uwagę konstrukcję badań klinicznych przedstawionych w *Analizie klinicznej* (skuteczność leczenia dla KAN określana oddzielnie dla dawki 100 mg oraz 300 mg), w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przyjęto upraszczające założenie, że chorzy przyjmują jedną z dobowych dawek 100 mg (1 tabletkę po 100 mg) bądź 300 mg (3 tabletki po 100 mg) w całym horyzoncie czasowym analizy.

8.1.1.2. Pozostałe doustne leki przeciwcukrzycowe

Dawkowanie pozostałych doustnych leków przeciwcukrzycowych (MET, SU, SITA) przyjęto na podstawie zdefiniowanych dawek dobowych (DDD, ang. *defined daily dose*) publikowanych przez WHO [97]. Uwzględniono trzy refundowane w Polsce substancje czynne w ramach SU: glimepiryd, gliklazyd i glipizyd. Przyjęte dobowe dawki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Dobowe dawki MET, SU oraz SITA przyjęte w analizie.

Substancja czynna	DDD / dobową przyjętą dawkę w analizie (mg)
MET	2 000
Glimepiryd	2
Gliklazyd	60
Glipizyd	10
SITA	100

8.1.1.3. Insuliny

Średnie dobowe dawki insuliny bazowych (insulina NPH (ang. *Neutral Protamin Hagedorn* – insulina izofanowa) lub analog długodziałający LAA (ang. *long-acting analog*)) stosowanych w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z MET oraz SU, wyznaczono w oparciu o badania uwzględnione w *Analizie klinicznej* [27]. Łącznie uwzględniono 1 badanie (*Russell-Jones 2009* [73]) raportujące średnie dawki dla insuliny bazowych (a konkretnie dla analogu długodziałającego – insuliny glargine). Ze względu na brak badań oceniających efektywność schematu NPH + MET + SU w *Analizie klinicznej* w ramach niniejszej analizy założono, że dawkowanie insuliny NPH jest równoważne dawkowaniu dla insuliny glargine.

Średnia dawka insuliny glargine w badaniu *Russell-Jones 2009* została określona na poziomie 24 j.m. Dawka ta została uwzględniona w analizie ekonomicznej jako średnia dawka insuliny bazowych stosowanych w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z MET oraz SU.

Zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 7.3.3. w ramach niniejszej analizy założono, że w horyzoncie czasowym analizy chorzy przyjmują porównywane terapie przez okres 5 lat, a następnie wszyscy przechodzą na insulinoterapię złożoną. Źródłem danych dla średniej dobowej dawki poszczególnych typów insuliny (analog długodziałający, insulina NPH, mieszanki insulinowe – insuliny MIX, insulina w bolusie) dla insulinoterapii złożonej jest raport dla alogliptyny [10], który został oceniony i zwalidowany przez AOTMiT [5]. W celu oszacowania odsetków chorych stosujących poszczególne typy insuliny w ramach insulinoterapii złożonej wykorzystano dane z badania *Witek 2012* [99]. W poniższej tabeli przedstawiono średnie dawki insuliny przyjęte w niniejszej analizie.

Tabela 16.
Dobowe dawki insuliny przyjęte w analizie

Typ insulinoterapii		Odsetek chorych stosujących daną insulinę	Średnia dobową dawkę (j.m./kg m.c.)	Średnia dobową dawkę (j.m.) ⁵⁰	Źródło
Insulinoterapia złożona	Insuliny MIX	66,96%	0,86	74,48	<i>AE Vipidia</i> [10] i <i>Cefalu 2013</i> [18]
	Insuliny NPH	29,51%	0,54	46,76	<i>AE Vipidia</i> [10] i <i>Cefalu 2013</i> [18]
	Insuliny LAA	3,53%	0,78	67,55	<i>AE Vipidia</i> [10] i <i>Cefalu 2013</i> [18]

⁵⁰ Średnią masę ciała (86,6 kg) do obliczenia średniej dobowej dawki w j.m. przyjęto z badania *CANTATA-SU*

Typ insulinoterapii		Odsetek chorych stosujących daną insulinę	Średnia dobową dawkę (j.m./kg m.c.)	Średnia dobową dawkę (j.m.) ⁵⁰	Źródło
	Insuliny bolus	33,57% ⁵¹	0,17	14,72	<i>AE Vipidia</i> [10] i <i>Cefalu 2013</i> [18]
Insulinoterapia prosta (insuliny bazowe)		100,00%	n/d	24,00	<i>Russell-Jones 2009</i> [73]

8.1.2. Ceny technologii

8.1.2.1. Kanagliflozyna

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie finansowany w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: ryczałt. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3.

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [91].

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

⁵¹ Założono, że szybko działające insuliny w bolusie są podawane dodatkowo, w populacji chorych stosujących inne typy insuliny (LAA, NPH lub MIX).

W poniższej tabeli przedstawiono także dobowy i średnioroczny koszt stosowania KAN wynikający z przyjętej dobowej dawki leku Invokana® oraz cen leku.

Tabela 18.
Średni dobowy i roczny koszt stosowania leku Invokana® (PLN)

8.1.2.2. Pozostałe doustne leki przeciwcukrzycowe

Obecnie MET oraz SU są finansowane w analizowanym wskazaniu w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w aptece na receptę (katalog A1) i wydawane są świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Ceny MET oraz SU uwzględnione na potrzeby niniejszej analizy zostały zaczerpnięte z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [60] i przedstawione w tabelach (Tabela 82., **Tabela 83.**) w załączniku 17.4.

Leki zawierające SITA nie są refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym na potrzeby niniejszej analizy dla SITA uwzględniono ceny rynkowe przedstawione na stronie internetowej portalu Medycyna Praktyczna [54] (ceny w 100% pokrywane przez pacjenta) i przedstawiono je w tabeli (**Tabela 84.**) w załączniku 17.4.

Wykorzystując dane o cenach opakowań leków zawierających MET oraz SU (Tabela 82., **Tabela 83.**), ich udziałach w wielkości refundacji na podstawie danych NFZ z okresu styczeń 2018 r. – marzec 2018 r. [58], a także dobowe dawki przyjęte w analizie (Tabela 15.), oszacowano dobowy i średnioroczny koszt stosowania MET i SU w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej. Dodatkowo wykorzystując dane o cenach opakowań leków zawierających SITA (**Tabela 84.**), a także dobową dawkę przyjętą w analizie (Tabela 15.), oszacowano dobowy i średnioroczny koszt stosowania SITA (koszt notowany

jedynie w perspektywie wspólnej). Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy. Końcowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Średni dobowy i roczny koszt stosowania MET, SU oraz SITA w grupie chorych do 75. roku życia (PLN)

Substancja czynna / terapia	Średni koszt dobowy z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	Średni koszt dobowy z perspektywy wspólnej (PLN)	Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego w skali roku (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej w skali roku (PLN)
SU	0,16	0,48	58,63	176,98
MET	0,34	0,65	124,74	237,80
SITA	0,00	5,05	0,00	1 845,69

Należy zaznaczyć, że zgodnie z *Obwieszczeniem MZ* [60] wszystkie uwzględnione w niniejszej analizie leki zawierające MET oraz SU znajdują się na liście leków dostępnych bezpłatnie dla osób powyżej 75. roku życia. W związku z tym w ramach niniejszej analizy założono, że w przypadku osób chorych na cukrzycę powyżej 75. roku życia średni dobowy/roczny koszt stosowania SU oraz MET z perspektywy płatnika publicznego jest tożsamy z analogicznym kosztem ponoszonym z perspektywy wspólnej (brak dopłaty pacjenta) przedstawionym w powyższej tabeli (Tabela 19.). W związku z brakiem refundacji koszty stosowania SITA z perspektywy płatnika publicznego w przypadku osób chorych na cukrzycę powyżej 75. roku życia są takie same jak przedstawiono w powyższej tabeli (Tabela 19.).

8.1.2.3. Insuliny

Obecnie insuliny są finansowane w analizowanym wskazaniu w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w aptece na receptę (katalog A1) i wydawane są świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową bądź za odpłatnością w wysokości 30% limitu finansowania (insuliny LAA). Ceny insulin uwzględnione na potrzeby niniejszej analizy zostały zaczerpnięte z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [60] i przedstawione w tabeli (Tabela 85.) w załączniku 17.4.

Wykorzystując dane o cenach poszczególnych opakowań zawierających insuliny (Tabela 85.), ich udziałach w wielkości refundacji na podstawie danych NFZ z okresu styczeń 2018 r. – marzec 2018 r. [58], a także dobowe dawki przyjęte w analizie (Tabela 16.), oszacowano

dobowy i średnioroczny koszt stosowania insuliny w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy. Końcowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Średni dobowy i roczny koszt stosowania insuliny w grupie chorych do 75. roku życia (PLN)

Typ insulinoterapii		Średni koszt - perspektywa NFZ (PLN)			Średni koszt - perspektywa wspólna (PLN)		
		dobowy	dobowy ważony	roczny ważony	dobowy	dobowy ważony	roczny ważony
Insulinoterapia złożona	Insuliny MIX	4,65	4,48	1 636,52	5,67	5,42	1 978,44
	Insuliny NPH	2,92			3,12		
	Insuliny LAA	5,62			8,64		
	Insuliny bolus	0,92			1,17		
Insulinoterapia prosta (insuliny bazowe)		n/d	1,55	566,49	n/d	1,76	642,62

Należy zaznaczyć, że zgodnie z *Obwieszczeniem MZ* [60] wszystkie uwzględnione w niniejszej analizie insuliny znajdują się na liście leków dostępnych bezpłatnie dla osób powyżej 75. roku życia. W związku z tym w ramach niniejszej analizy założono, że w przypadku osób chorych na cukrzycę powyżej 75. roku życia średni dobowy/roczny koszt stosowania insuliny z perspektywy płatnika publicznego jest tożsamy z analogicznym kosztem ponoszonym z perspektywy wspólnej (brak dopłaty pacjenta) przedstawionym w powyższej tabeli (Tabela 20.).

8.2. Koszt testów paskowych

W niniejszej analizie uwzględniono koszty testów paskowych do oznaczania stężenia glukozy we krwi (z powodu braku refundacji nie uwzględniono kosztów igieł do wstrzykiwaczy), które oszacowano w oparciu o *Obwieszczenie MZ* [60] (grupa limitowa 219.2, *Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi*). W ramach analizy obliczono średni koszt za test paskowy ważony udziałami zrefundowanych opakowań z testami na podstawie danych NFZ z okresu styczeń 2018 r. – marzec 2018 r. [58].

W ramach oszacowań kosztów testów paskowych przyjęto, że w przypadku leczenia z wykorzystaniem doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz insulinoterapii prostej (insuliny bazowe) testy paskowe będą rozliczane w ramach wskazania „Cukrzyca”, w ramach którego testy są wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% limitu finansowania.

W przypadku leczenia z wykorzystaniem intensywnej insulinoterapii złożonej założono, że testy paskowe będą rozliczane w ramach wskazania „Cukrzyca typu I; Pozostałe typy cukrzycy wymagające co najmniej 3 wstrzyknięć insuliny na dobę oraz terapia cukrzycy za pomocą pompy insulinowej”, w ramach którego testy są wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Średnią opłatę za pasek z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej w ramach różnych kategorii odpłatności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Średnia opłata za test paskowy

Poziom odpłatności	Średnia opłata NFZ za pasek (PLN)	Średnia opłata wspólna za pasek (PLN)
30%	0,54	0,78
ryczałt	0,71	0,78

Roczne zużycie testów paskowych wyznaczono w oparciu o Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) [67], zgodnie z którymi chorzy na cukrzycę typu 2 stosujący doustne leki przeciwcukrzycowe powinni dokonywać pomiaru glikemii codziennie (1 badanie o różnych porach dnia) oraz raz w tygodniu przeprowadzić skrócony profil glikemii (4 oznaczenia: na czczo i po głównych posiłkach). W przypadku pacjentów stosujących schemat wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (co najmniej 3 razy dziennie) powinni oni wykonywać wielokrotne pomiary w ramach dobowego profilu glikemii (co najmniej 4 dziennie) według ustalonych zasad leczenia oraz potrzeb pacjenta. Zgodnie z Zaleceniami PTD [67] dobowy profil glikemii, obejmujący oznaczenia stężenia glukozy, obejmuje pomiary rano na czczo, przed i 60–120 minut po każdym głównym posiłku oraz przed snem (a zatem 8 pomiarów) – dla intensywnej insulinoterapii złożonej przyjęto średnią wartość z 4 i 8 pomiarów, a zatem 6 pomiarów. Z kolei w przypadku chorych leczonych stałymi dawkami insuliny powinni oni kontrolować poziom glukozy codziennie (1-2 pomiary glikemii), dodatkowo raz w tygodniu przeprowadzić skrócony profil glikemii oraz raz w miesiącu dobowy profil glikemii (ten schemat przypisano chorym stosującym insulinoterapię prostą z wykorzystaniem insuliny bazowych). Szczegółowe kalkulacje przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu a oszacowania rocznego kosztu testów paskowych dla różnych typów terapii w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Roczne koszty wykorzystania testów paskowych w monitorowaniu glikemii

Terapia	Zużycie pasków na dobę	Zużycie pasków w roku	Średnia opłata NFZ w skali roku (PLN)	Średnia opłata wspólna w skali roku (PLN)
Terapia doustna	1,43	522	281,14	406,28

Terapia	Zużycie pasków na dobę	Zużycie pasków w roku	Średnia opłata NFZ w skali roku (PLN)	Średnia opłata wspólna w skali roku (PLN)
Insulinoterapia złożona	6,00	2192	1546,84	1706,36
Insulinoterapia prosta (insuliny bazowe)	1,99	726	391,34	565,53

8.3. Koszt prewencji i leczenia powikłań

W ramach modelu IMS Diabetes Core Model uwzględniono ryzyko występowania powikłań cukrzycowych (przedstawione w Tabeli 3.), w związku z czym oszacowano także koszty leczenia poszczególnych powikłań. Koszty te zostały obliczone na podstawie wyników odnalezionych i zweryfikowanych przez AOTMiT analiz dotyczących leków stosowanych w cukrzycy typu 2 modelowanych z wykorzystaniem IMS Diabetes Core Model, aby otrzymać najbardziej adekwatne wartości. Wykorzystano jedynie te analizy, w których przedstawiono koszty leczenia poszczególnych powikłań z obu perspektyw (tj. płatnika publicznego i wspólnej) i które zostały oszacowane na podstawie danych pierwotnych, tj. wyceny świadczeń bądź leków oraz ich zużycie oparto o odpowiednie dane publikowane przez NFZ bądź Ministerstwo Zdrowia (*Zarządzenia Prezesa NFZ, Statystyki JGP, dane DGL, Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych itp.*) lub dane z publikacji naukowych.

W ramach niniejszej analizy koszty leczenia powikłań cukrzycowych zostały oszacowane ostatecznie na podstawie danych pochodzących z 3 analiz weryfikacyjnych AOTMiT (AWA Lantus nr AOTM-OT-4350-22/2014 [3], AWA Levemir nr AOTM-OT-4350-28/2014 [4], AWA Invokana AOTM-OT-4350-27/2014 [7]). Koszty leczenia poszczególnych powikłań z wymienionych wyżej analiz zostały w pierwszej kolejności zaktualizowane na maj 2018 r.⁵² z wykorzystaniem współczynników zmiany cen w zakresie zdrowia⁵³ (dane GUS [32]), a następnie otrzymane wartości uśredniono i wykorzystano w analizie podstawowej (warianty minimalny i maksymalny wykorzystano w analizie wrażliwości). Współczynniki zmiany cen w zakresie zdrowia w poszczególnych miesiącach od stycznia 2014 roku przedstawiono w poniższej tabeli.

⁵² Z tego okresu pochodzą najbardziej aktualne dane GUS dotyczące współczynników zmiany cen w zakresie zdrowia

⁵³ W przypadku poszczególnych analiz uwzględniono ich daty określające aktualność poszczególnych wycen

Tabela 23.

Współczynnik zmiany cen w zakresie zdrowia od stycznia 2014 roku (okres poprzedni=100)

Rok	2014											
Miesiąc	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Wskaźnik cen	98,4	100,2	100,4	100	100,4	100	100,1	100,1	100	99,6	99,9	100
Rok	2015											
Miesiąc	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Wskaźnik cen	100,5	100,1	100,1	100	100,2	100,1	101,5	100,4	100	100	99,9	100
Rok	2016											
Miesiąc	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Wskaźnik cen	98,2	99,9	100	100,2	100,5	100,2	99,8	100,2	99	100	100,2	100,2
Rok	2017											
Miesiąc	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Wskaźnik cen	100,4	100,2	100,3	100,2	99,5	100,3	100,6	100,1	100	99,9	100,1	100,1
Rok	2018											
Miesiąc	I	II	III	IV	V							
Wskaźnik cen	100,4	100,3	99,9	100,2	100,5							

Podobne podejście zostało zastosowane w analizie zwalidowanej przez AOTMiT w ramach wniosku związanego z objęciem refundacją produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2 [10] i nie zostało zakwestionowane w ramach analizy weryfikacyjnej AOTMiT (AWA Vipidia nr OT.4350.14.2017 [5]). W związku z tym opisany wyżej sposób oszacowania kosztów leczenia poszczególnych powikłań został wykorzystany w niniejszej analizie. Szczegółowe kalkulacje przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, a ostateczne wyniki (w wariancie prawdopodobnym – analiza podstawowa oraz minimalnym i maksymalnym – analiza wrażliwości) wykorzystane bezpośrednio w modelu w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Koszt leczenia powikłań cukrzycowych

Powikłanie	wariant prawdopodobny		wariant minimalny		wariant maksymalny	
	Średni koszt NFZ w skali roku (PLN)	Średni koszt wspólny w skali roku (PLN)	Średni koszt NFZ w skali roku (PLN)	Średni koszt wspólny w skali roku (PLN)	Średni koszt NFZ w skali roku (PLN)	Średni koszt wspólny w skali roku (PLN)
Powikłania sercowo-naczyniowe						
Zawał - w roku wystąpienia	13 265,65	13 369,77	13 203,95	13 293,95	13 375,85	13 508,12
Zawał - w kolejnych latach	2 901,74	3 005,87	2 819,92	2 909,94	3 062,54	3 194,81
Dusznicza bolesna - w roku wystąpienia	1 265,81	1 316,12	853,27	904,03	1 678,35	1 728,21
Dusznicza bolesna - w kolejnych latach	1 265,81	1 316,12	853,27	904,03	1 678,35	1 728,21
Niewydolność serca - w roku wystąpienia	7 338,62	7 350,16	6 977,91	6 987,30	8 053,06	8 068,90
Niewydolność serca - w kolejnych latach	7 338,62	7 350,16	6 977,91	6 987,30	8 053,06	8 068,90
Udar - w roku wystąpienia	15 576,09	15 592,00	13 237,80	13 253,86	20 239,44	20 255,03
Udar - w kolejnych latach od wystąpienia	602,33	618,23	456,07	472,13	894,38	909,98
Udar - zgon w ciągu 30 dni od wystąpienia	4 001,36	4 001,36	3 970,58	3 970,58	4 032,15	4 032,15
Choroba naczyń obwodowych - w roku wystąpienia	627,92	642,97	619,43	619,43	636,41	666,51
Choroba naczyń obwodowych - w kolejnych latach	627,92	642,97	619,43	619,43	636,41	666,51
Powikłania związane z nerkami						
Hemodializa w I roku	74 328,40	74 328,40	73 927,84	73 927,84	74 565,93	74 565,93
Hemodializa w kolejnych latach	71 565,36	71 565,36	71 077,69	71 077,69	71 845,09	71 845,09
Dializa otrzewnowa w I roku	90 368,79	90 368,79	89 952,19	89 952,19	90 622,35	90 622,35
Dializa otrzewnowa w kolejnych latach	87 605,75	87 605,75	87 102,04	87 102,04	87 901,52	87 901,52
Przeszczep nerki w I roku	62 938,19	63 232,30	62 614,09	62 892,24	63 523,78	63 849,54
Przeszczep nerki w kolejnych latach	14 222,27	14 533,24	14 012,86	14 316,29	14 627,07	14 952,83

Powikłanie	wariant prawdopodobny		wariant minimalny		wariant maksymalny	
	Średni koszt NFZ w skali roku (PLN)	Średni koszt wspólny w skali roku (PLN)	Średni koszt NFZ w skali roku (PLN)	Średni koszt wspólny w skali roku (PLN)	Średni koszt NFZ w skali roku (PLN)	Średni koszt wspólny w skali roku (PLN)
Ostre powikłania						
Łagodna hipoglikemia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy niemedycznej	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej	369,95	373,24	118,78	122,03	621,13	624,46
Kwasica ketonowa	2 617,16	2 617,16	2 615,85	2 615,85	2 618,47	2 618,47
Kwasica mleczanowa	2 617,16	2 617,16	2 615,85	2 615,85	2 618,47	2 618,47
Obrzęk	4 322,16	4 322,16	4 322,16	4 322,16	4 322,16	4 322,16
Obrzęk - obserwacja	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Powikłania związane z narządem wzroku						
Laseroterapia	1 944,62	1 944,62	1 858,55	1 858,55	2 030,68	2 030,68
Operacja zaćmy	3 044,36	3 048,04	2 642,06	2 645,73	3 446,66	3 450,36
Obserwacja po leczeniu zaćmy	69,22	69,22	65,54	65,54	72,90	72,90
Utrata wzroku - w roku wystąpienia	2 851,58	2 851,58	2 752,83	2 752,83	2 950,32	2 950,32
Utrata wzroku - w kolejnych latach	183,76	183,76	86,35	86,35	281,17	281,17
Neuropatia, owrzodzenie, amputacja						
Neuropatia - w roku wystąpienia	1 166,96	1 203,69	717,56	791,02	1 616,36	1 616,36
Neuropatia - w kolejnych latach	721,99	758,71	420,71	494,16	1 023,26	1 023,26
Amputacja kończyny bez protezowania	9 148,43	9 148,43	8 858,99	8 858,99	9 297,80	9 297,80
Amputacja kończyny z protezą	12 532,51	12 532,51	10 161,63	10 161,63	13 724,80	13 724,80
Leczenie zgorzeli / gangrena	4 972,95	5 083,81	4 909,60	4 992,88	5 036,30	5 174,75
Obserwacja po wyleczeniu owrzodzenia	88,45	88,45	36,45	36,45	140,44	140,44

Powikłanie	wariant prawdopodobny		wariant minimalny		wariant maksymalny	
	Średni koszt NFZ w skali roku (PLN)	Średni koszt wspólny w skali roku (PLN)	Średni koszt NFZ w skali roku (PLN)	Średni koszt wspólny w skali roku (PLN)	Średni koszt NFZ w skali roku (PLN)	Średni koszt wspólny w skali roku (PLN)
Leczenie zakażonego owrzodzenia	2 919,56	3 039,00	802,81	903,26	5 036,30	5 174,75
Leczenie niezakażonego owrzodzenia	88,45	88,45	36,45	36,45	140,44	140,44
Obserwacja po wyleczeniu owrzodzenia i amputacji	293,23	293,23	193,57	193,57	392,88	392,88

W modelu CORE wykorzystywanym w niniejszej analizie uwzględniono stosowanie prewencji pierwotnej oraz wtórnej powikłań za pomocą:

- ⊕ kwasu acetylosalicylowego;
- ⊕ statyn;
- ⊕ inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors* – inhibitory konwertazy angiotensyny).

W obliczeniach pominięto koszt kwasu acetylosalicylowego ze względu na brak preparatów refundowanych przez NFZ. Obecnie statyny i inhibitory ACE są finansowane w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w aptece na receptę (katalog A1) i wydawane są świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową (inhibitory ACE) bądź za odpłatnością w wysokości 30% limitu finansowania (statyny). Ceny statyn i inhibitorów ACE uwzględnione na potrzeby niniejszej analizy zostały zaczerpnięte z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [60] i przedstawione w tabelach (Tabela 86., **Tabela 87.**) w załączniku 17.4.

W modelu CORE uwzględniono również koszty leczenia stosowanego w przypadku wystąpienia działań niepożądanych w wyniku leczenia inhibitorami ACE. Założono, że w przypadku wystąpienia działań niepożądanych będą stosowane diuretyki, które na podstawie *Obwieszczenia MZ* [60] są finansowane w ramach grup limitowych *36.0 Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe, 37.0 Leki moczopędne - pętlowe, 38.0 Antagoniści aldosteronu – spironolakton*. Podobne podejście zostało zastosowane w analizie zwalidowanej przez AOTMiT w ramach wniosku związanego z objęciem refundacją produktu leczniczego Levemir® (insulina detemir) stosowanego w leczeniu cukrzycy typu 2 [9] i nie zostało zakwestionowane w ramach analizy weryfikacyjnej AOTMiT (*AWA Levemir AOTM-OT-4350-28/2014* [4]). Ceny uwzględnionych diuretyków zostały zaczerpnięte z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [60] i przedstawione w tabeli (**Tabela 88.**) w załączniku 17.4.

Wykorzystując dane o cenach poszczególnych opakowań zawierających statyny, inhibitory ACE oraz diuretyki (Tabela 86., **Tabela 87.**, **Tabela 88.**), ich udziałach w wielkości refundacji na podstawie danych NFZ z okresu styczeń 2018 r. – marzec 2018 r. [58], a także dobowe dawki (oparte o DDD na podstawie danych WHO [97]), oszacowano dobowy i średnioroczny koszt stosowania wymienionych leków w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.

Koszty farmakoterapii w ramach prewencji powikłań cukrzycowych w grupie chorych do 75. roku życia (PLN)

Typ prewencji	Średni koszt dobowy z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	Średni koszt dobowy z perspektywy wspólnej (PLN)	Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego w skali roku (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej w skali roku (PLN)
Statyny	0,19	0,43	69,18	155,30
Inhibitory ACE	0,08	0,28	29,14	101,82
Leki stosowane w przypadku wystąpienia działań niepożądanych w wyniku leczenia inhibitorami ACE	0,20	0,43	73,23	156,57

Należy zaznaczyć, że zgodnie z *Obwieszczeniem MZ* [60] wszystkie uwzględnione w niniejszej analizie statyny oraz inhibitory ACE znajdują się na liście leków dostępnych bezpłatnie dla osób powyżej 75. roku życia. W związku z tym w ramach niniejszej analizy założono, że w przypadku osób chorych na cukrzycę powyżej 75. roku życia średni dobowy/roczny koszt stosowania statyn oraz inhibitorów ACE z perspektywy płatnika publicznego jest tożsamy z analogicznym kosztem ponoszonym z perspektywy wspólnej (brak dopłaty pacjenta) przedstawionym w powyższej tabeli (Tabela 25.). Spośród diuretyków stosowanych w przypadku wystąpienia działań niepożądanych w wyniku leczenia inhibitorami ACE, na liście leków dostępnych bezpłatnie dla osób powyżej 75. roku życia znajdują się wszystkie takie leki uwzględnione w niniejszej analizie poza lekami zawierającymi furosemid. W związku z powyższym oszacowano koszt stosowania diuretyków w przypadku osób chorych na cukrzycę powyżej 75. roku życia z wyłączeniem udziałów furosemidu. Oszacowano średnioroczny koszt na poziomie 211,35 PLN z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.

W analizie podstawowej uwzględniono średnie koszty farmakoterapii w ramach prewencji powikłań cukrzycowych ważone udziałami grup chorych do 75. roku życia oraz powyżej 75. roku życia w populacji chorych na cukrzycę typu 2. Odsetek chorych powyżej 75. roku życia oszacowano na podstawie danych NFZ przedstawionych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT (*AWA Abasaglar nr OT.4350.13.2016* [2]). Zgodnie z danymi rocznymi NFZ w latach 2010-2015 średni udział chorych w wieku powyżej 75. roku życia w populacji chorych z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 był stabilny i wynosił średnio 25,92%. Uwzględniając ten odsetek oszacowano średnie ważone koszty farmakoterapii w ramach prewencji powikłań cukrzycowych, które zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 26.

Średnie ważone koszty farmakoterapii w ramach prewencji powikłań cukrzycowych uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

Typ prewencji	Średni koszt dobowy z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	Średni koszt dobowy z perspektywy wspólnej (PLN)	Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego w skali roku (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej w skali roku (PLN)
Statyny	0,25	0,43	91,50	155,30
Inhibitory ACE	0,13	0,28	47,98	101,82
Leki stosowane w przypadku wystąpienia działań niepożądanych w wyniku leczenia inhibitorami ACE	0,30	0,47	109,03	170,77

Poza farmakoterapią, w modelu CORE uwzględniono również badania stosowane w ramach prewencji powikłań cukrzycowych. W niniejszej analizie oszacowano koszt stosowania badań przesiewowych w kierunku mikroalbuminurii, proteinurii, chorób oczu, stopy cukrzycowej⁵⁴. W tym celu wykorzystano wyceny punktowe świadczeń W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (33 punkty)⁵⁵ oraz W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (65 punktów) z Zarządzenia Nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ [100].

Tabela 27.

Koszty badań w ramach prewencji powikłań cukrzycowych (PLN)

Typ badania	Świadczenia	Badania wg kodu ICD-9 ⁵⁶	Średni koszt z perspektywy NFZ (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej (PLN)
Badania przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	I09	33,00	33,00
Badania przesiewowe w kierunku proteinurii	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	I09, A01, A07, I77	65,00	65,00

⁵⁴ Spośród powikłań oraz badań w ramach prewencji powikłań nie oszacowano kosztów następujących kategorii uwzględnionych w modelu CORE: niestandardowe leczenie owrzodzenia (w ramach kosztów powikłań oszacowano koszty standardowego leczenia owrzodzeń; ponadto proponowane niestandardowe leczenie z wykorzystaniem leku Regranex nie jest w Polsce refundowane), leczenie antydepresyjne i badania przesiewowe w kierunku depresji (zgodnie z założeniami przedstawionymi w rozdziale 7.3. w przypadku depresji przyjęto konserwatywnie taką samą jakość życia jak dla cukrzycy bez powikłań; ponadto nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby oszacować wzrost częstości występowania depresji w cukrzycy, dlatego czynnik ten nie został uwzględniony w analizie).

⁵⁵ Przyjęto wycenę 1 punktu na poziomie 1,00 PLN.

⁵⁶ I09 – Albumina, A01 – Badanie ogólne moczu (profil), A07 – Białko w moczu, I77 – Białko całkowite, 95.06 – Badanie widzenia barw, 95.1902 – Badanie dna oka, 89.154 – Badanie neurotensjometryczne

Typ badania	Świadczenia	Badania wg kodu ICD-9 ⁵⁶	Średni koszt z perspektywy NFZ (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej (PLN)
Badania przesiewowe w kierunku chorób oczu	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	95.06 lub 95.1902	33,00	33,00
Badania przesiewowe w kierunku stopy cukrzycowej	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	89.154	33,00	33,00

8.4. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne (oraz insulinoterapii złożonej stosowanej po 5 latach leczenia) zostały podsumowane w poniższej tabeli. W tabeli zestawiono koszty stosowania poszczególnych terapii w grupach chorych do 75. roku życia oraz powyżej 75. roku życia, a także średnie koszty ważone udziałami tych grup wiekowych w populacji chorych na cukrzycę typu 2 uwzględnione w analizie podstawowej. W ramach oszacowań średnich ważonych kosztów uwzględniono odsetek chorych powyżej 75. roku życia obliczony na podstawie danych NFZ przedstawionych w analizie weryfikacyjnej AOTMiT (AWA Abasaglar nr OT.4350.13.2016 [2]), wynoszący średnio 25,92%.

Tabela 28.
Koszty różniące porównywane technologie (PLN)

Terapia	Kategoria kosztowa	Chorzy do 75. roku życia		Chorzy powyżej 75. roku życia		Średnia ważona uwzględniona w analizie	
		Średnia opłata NFZ w skali roku (PLN)	Średnia opłata wspólna w skali roku (PLN)	Średnia opłata NFZ w skali roku (PLN)	Średnia opłata wspólna w skali roku (PLN)	Średnia opłata NFZ w skali roku (PLN)	Średnia opłata wspólna w skali roku (PLN)
KAN 100 + MET (z RSS)	Invokana®	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	MET	124,74	237,80	237,80	237,80	154,05	237,80
	Paski do oznaczania glukozy	281,14	406,28	281,14	406,28	281,14	406,28
	Suma	██████	██████	██████	██████	██████	██████
KAN 100 + MET (bez RSS)	Invokana®	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	MET	124,74	237,80	237,80	237,80	154,05	237,80
	Paski do oznaczania glukozy	281,14	406,28	281,14	406,28	281,14	406,28
	Suma	██████	██████	██████	██████	██████	██████
KAN 300 + MET (z RSS)	Invokana®	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	MET	124,74	237,80	237,80	237,80	154,05	237,80
	Paski do oznaczania glukozy	281,14	406,28	281,14	406,28	281,14	406,28
	Suma	██████	██████	██████	██████	██████	██████
KAN 300 + MET (bez RSS)	Invokana®	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	MET	124,74	237,80	237,80	237,80	154,05	237,80
	Paski do oznaczania glukozy	281,14	406,28	281,14	406,28	281,14	406,28
	Suma	██████	██████	██████	██████	██████	██████
MET + SU	MET	124,74	237,80	237,80	237,80	154,05	237,80

Terapia	Kategoria kosztowa	Chorzy do 75. roku życia		Chorzy powyżej 75. roku życia		Średnia ważona uwzględniona w analizie	
		Średnia opłata NFZ w skali roku (PLN)	Średnia opłata wspólna w skali roku (PLN)	Średnia opłata NFZ w skali roku (PLN)	Średnia opłata wspólna w skali roku (PLN)	Średnia opłata NFZ w skali roku (PLN)	Średnia opłata wspólna w skali roku (PLN)
KAN 300 + MET + SU (bez RSS)	MET	124,74	237,80	237,80	237,80	154,05	237,80
	SU	58,63	176,98	176,98	176,98	89,30	176,98
	Paski do oznaczania glukozy	281,14	406,28	281,14	406,28	281,14	406,28
	Suma	████████	████████	████████	████████	████████	████████
INS + MET + SU	Insuliny	566,49	642,62	642,62	642,62	586,22	642,62
	MET	124,74	237,80	237,80	237,80	154,05	237,80
	SU	58,63	176,98	176,98	176,98	89,30	176,98
	Paski do oznaczania glukozy	391,34	565,53	391,34	565,53	391,34	565,53
	Suma	1 141,19	1 622,94	1 448,75	1 622,94	1 220,91	1 622,94
SITA + MET + SU	SITA	0,00	1 845,69	0,00	1 845,69	0,00	1 845,69
	MET	124,74	237,80	237,80	237,80	154,05	237,80
	SU	58,63	176,98	176,98	176,98	89,30	176,98
	Paski do oznaczania glukozy	281,14	406,28	281,14	406,28	281,14	406,28
	Suma	464,50	2 666,75	695,92	2 666,75	524,48	2 666,75
Insulino-terapia złożona	Insuliny	1 636,52	1 978,44	1 978,44	1 978,44	1 725,15	1 978,44
	MET	124,74	237,80	237,80	237,80	154,05	237,80
	Paski do oznaczania glukozy	1 546,84	1 706,36	1 546,84	1 706,36	1 546,84	1 706,36
	Suma	3 308,10	3 922,60	3 763,08	3 922,60	3 426,03	3 922,60

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 29.
Pozostałe dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
Cena zbytu netto za opakowanie leku Invokana® (PLN)	■	Dane od Zamawiającego [24]
■	■	Dane od Zamawiającego [24]
Stopa dyskonta kosztów	5%	Wytyczne AOTMiT [8]
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	Wytyczne AOTMiT [8]
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Horyzont czasowy	dożywotni	Wytyczne AOTMiT [8]
VAT	0,08	Ustawa refundacyjna [91]
Marża hurtowa	0,05	Ustawa refundacyjna [91]
Masa ciała przyjęta do obliczeń dawek insuliny (kg) ⁵⁷	86,60	Cefalu 2013 [18]
mg/dl w 1 mmol/l dla cholesterolu całkowitego, HDL i LDL ⁵⁸	38,67	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83505/ [80]
mg/dl w 1 mmol/l dla trójglicerydów ⁵⁹	88,57	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83505/ [80]
Uncja cieczy/płynów (ml) ⁶⁰	28,41	https://www.theunitconverter.com/ounce-to-liter-conversion/35-ounce-to-liter.html [81]
Odsetek chorych w wieku powyżej 75 lat	25,92%	dane NFZ z AWA Abasaglar [2]
Charakterystyka demograficzno-kliniczna modelowanej populacji	Tabela 1., Tabela 2.	Rozdział 7.3.1.
Częstość występowania powikłań	Tabela 3.	Rozdział 7.3.1.
Zestawienie użyteczności oraz obniżek użyteczności w cukrzycy typu 2	Tabela 4.	Rozdział 7.3.2.

⁵⁷ Parametr wykorzystany do konwersji średnich dawek poszczególnych insuliny rozważanych w ramach insulinoterapii złożonej z j.m./kg na j.m.

⁵⁸ Parametr wykorzystany do konwersji stężenia różnych frakcji cholesterolu z mmol/l (jednostka stosowana w badaniach klinicznych) na mg/dl (jednostka stosowana w modelu CORE)

⁵⁹ Parametr wykorzystany do konwersji stężenia trójglicerydów z mmol/l na mg/dl

⁶⁰ Parametr wykorzystany do konwersji średniego spożycia alkoholu z litrów na uncje (jednostka stosowana w modelu CORE)

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
Parametry skuteczności	Tabela 7., Tabela 8., Tabela 9.	Rozdział 7.3.4.
Parametry bezpieczeństwa	Tabela 10.	Rozdział 7.3.4.
Parametry dotyczące praktyki leczenia pacjentów z cukrzycą	Tabela 13.	Rozdział 7.3.7.
Dobowa dawka KAN przyjęta w analizie	100 mg lub 300 mg	Rozdział 8.1.1.1.
Dobowe dawki MET, SU oraz SITA przyjęte w analizie	Tabela 15.	Rozdział 8.1.1.2.
Dobowe dawki insulin przyjęte w analizie	Tabela 16.	Rozdział 8.1.1.3.
Koszty leczenia powikłań cukrzycowych	Tabela 24.	Rozdział 8.3.
Koszty farmakoterapii w ramach prewencji powikłań cukrzycowych	Tabela 26.	Rozdział 8.3.
Koszty badań w ramach prewencji powikłań cukrzycowych	Tabela 27.	Rozdział 8.3.
Koszty różniące porównywane technologie	Tabela 28.	Rozdział 8.4.

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla porównywanych technologii medycznych, koszty różniące związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu oraz wynik analizy, tj. inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), przedstawiono w poniższych tabelach. Koszty zaprezentowano w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej, w wariantach z RSS i bez RSS.

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [72] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [91]. Wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **134 514 PLN**. Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej również przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 30.

Zestawienie oszacowań kosztów, wyników zdrowotnych i cen progowych leku – porównanie KAN100+MET vs MET+SU w wariancie z RSS

	KANA 100 mg + MET		MET + SU	
	Koszt	Wynik zdrowotny	Koszt	Wynik zdrowotny
Wartość	1000	1000	1000	1000
Wzrost	1000	1000	1000	1000
Waga	1000	1000	1000	1000
CIŚNIENIE KRWI	1000	1000	1000	1000
WYMIAR SERCA	1000	1000	1000	1000
WYMIAR NERKI	1000	1000	1000	1000
WYMIAR NERKI	1000	1000	1000	1000
WYMIAR NERKI	1000	1000	1000	1000

Tabela 31.

Zestawienie oszacowań kosztów, wyników zdrowotnych i cen progowych leku – porównanie KAN100+MET vs MET+SU w wariancie bez RSS

	KANA 100 mg + MET		MET + SU	
	Koszt	Wynik zdrowotny	Koszt	Wynik zdrowotny
Wartość	1000	1000	1000	1000
Wzrost	1000	1000	1000	1000
Waga	1000	1000	1000	1000
CIŚNIENIE KRWI	1000	1000	1000	1000
WYMIAR SERCA	1000	1000	1000	1000
WYMIAR NERKI	1000	1000	1000	1000
WYMIAR NERKI	1000	1000	1000	1000

Tabela 32.

Zestawienie oszacowań kosztów, wyników zdrowotnych i cen progowych leku – porównanie KAN300+MET vs MET+SU w wariancie z RSS

	KANA 300 mg + MET		MET + SU	
	Koszt	Wynik zdrowotny	Koszt	Wynik zdrowotny
Wartość	1000	1000	1000	1000
Wzrost	1000	1000	1000	1000
Waga	1000	1000	1000	1000
CIŚNIENIE KRWI	1000	1000	1000	1000
WYMIAR SERCA	1000	1000	1000	1000
WYMIAR NERKI	1000	1000	1000	1000

	KANA300+MET		MET+SU	
	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
Wzrost				
Waga				

Tabela 33.

Zestawienie oszacowań kosztów, wyników zdrowotnych i cen progowych leku – porównanie KAN300+MET vs MET+SU w wariancie bez RSS

	KANA300+MET		MET+SU	
	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
Wzrost				
Waga				
Wzrost				
Waga				
Wzrost				
Waga				
Wzrost				
Waga				

Tabela 34.

Zestawienie oszacowań kosztów, wyników zdrowotnych i cen progowych leku – porównanie KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU w wariancie z RSS

	KANA300+MET+SU		SITA+MET+SU	
	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
Wzrost				
Waga				
Wzrost				
Waga				
Wzrost				
Waga				
Wzrost				
Waga				

Tabela 35.

Zestawienie oszacowań kosztów, wyników zdrowotnych i cen progowych leku – porównanie KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU w wariacie bez RSS

	KAN300+MET+SU		SITA+MET+SU	
	Koszt	Wynik	Koszt	Wynik
Koszt całkowity
Wynik zdrowotny
Cena progowa
...
...
...
...

Tabela 36.

Zestawienie oszacowań kosztów, wyników zdrowotnych i cen progowych leku – porównanie KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU w wariacie z RSS

	KAN100+MET+SU		INS+MET+SU	
	Koszt	Wynik	Koszt	Wynik
Koszt całkowity
Wynik zdrowotny
Cena progowa
...
...
...
...

Tabela 37.

Zestawienie oszacowań kosztów, wyników zdrowotnych i cen progowych leku – porównanie KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU w wariacie bez RSS

	KAN100+MET+SU		INS+MET+SU	
	Koszt	Wynik	Koszt	Wynik
Koszt całkowity
Wynik zdrowotny
Cena progowa
...

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych oraz wyników zdrowotnych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych).

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

Tabela 40.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania KAN100+MET vs MET+SU

Kategoria	Koszt		Wynik zdrowotny		Wzrost	
	Bez	Z	Bez	Z	Bez	Z
...
...						
...
...						
...

Tabela 41.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania KAN300+MET vs MET+SU

Kategoria	Koszt		Wynik zdrowotny		Wzrost	
	Bez	Z	Bez	Z	Bez	Z
...
...						
...
...						

Kategoria	Kanalizacja		Kanalizacja		Kanalizacja	
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
+	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-

Tabela 42.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU

Kategoria	Kanalizacja		Kanalizacja		Kanalizacja	
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
+	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-

Tabela 43.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU

Kategoria	Kanalizacja		Kanalizacja		Kanalizacja	
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
+	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-

Tabela 44.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU

Kategoria	KANA300+MET+SU		INS+MET+SU		Różnica	
	Koszt	Konsekwencja	Koszt	Konsekwencja	Koszt	Konsekwencja
Wzrost	100	100	100	100	0	0
Waga	100	100	100	100	0	0
CIŚNIENIE KRWIOTÓRNE	100	100	100	100	0	0
Współczynnik przetrwania	100	100	100	100	0	0
Współczynnik kosztów	100	100	100	100	0	0
Współczynnik korzyści	100	100	100	100	0	0
Współczynnik jakości życia	100	100	100	100	0	0
Współczynnik efektywności	100	100	100	100	0	0
Współczynnik kosztów efektywności	100	100	100	100	0	0
Współczynnik korzyści efektywności	100	100	100	100	0	0

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla części parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze. W części przypadków analiza wrażliwości przybrała formę analizy scenariuszy, ponieważ testowano przyjmowanie określonych alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Parametry i scenariusze rozpatrywane w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Nowa wartość (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
		alter			
Stopa dyskonta	3,5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów	alter	0% dla wyników zdrowotnych i 0% dla kosztów	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT [8]
Zestawienie użyteczności oraz obniżek użyteczności dla powikłań uwzględnionych w modelu	Tabela 4. (wartości sugerowane w przeglądzie <i>Beaudet 2014</i>)	min	Tabela 5. (wartości minimalne z przeglądu <i>Beaudet 2014</i>)	W związku z tym, że jakość życia ma znaczący wpływ na wyniki analizy ekonomicznej, w ramach AW testowano zestawy wartości minimalnych i maksymalnych użyteczności lub obniżek użyteczności dla powikłań, które zostały wymienione w przeglądzie <i>Beaudet 2014</i> (ze względu na znaczącą liczbę parametrów oraz czas potrzebny na przeprowadzenie symulacji Monte Carlo, testowano łącznie wszystkie wartości minimalne lub maksymalne jednocześnie)	<i>Beaudet 2014</i> [17] jako opracowanie wtórne (źródła pierwotne wymienione w Tabeli 5.)
		max	Tabela 5. (wartości maksymalne z przeglądu <i>Beaudet 2014</i>)		
Zestawienie kosztów leczenia powikłań	Tabela 24. (wartości średnie z 3 odnalezionych dokumentów AWA)	min	Tabela 24. (wartości minimalne z 3 odnalezionych dokumentów AWA)	Biorąc pod uwagę niepewność związaną z oszacowaniem kosztów powikłań oraz wpływ tej kategorii kosztowej na wyniki analizy ekonomicznej, w ramach AW testowano zestawy minimalnych i maksymalnych kosztów poszczególnych powikłań uwzględnionych w modelu CORE (ze względu na znaczącą liczbę parametrów oraz czas potrzebny na przeprowadzenie symulacji Monte Carlo, testowano łącznie wszystkie wartości minimalne lub maksymalne jednocześnie)	<i>AWA Lantus nr AOTM-OT-4350-22/2014</i> [3], <i>AWA Levemir nr AOTM-OT-4350-28/2014</i> [4], <i>AWA Invokana AOTM-OT-4350-27/2014</i> [7]
		max	Tabela 24. (wartości maksymalne z 3 odnalezionych dokumentów AWA)		

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Nowa wartość (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
		alter	Tabela 3. (odsetki domyślne modelu CORE)		
Częstość występowania powikłań	Tabela 3. (odsetki na podstawie polskich danych)	alter	Tabela 3. (odsetki domyślne modelu CORE)	W wariancie alternatywnym uwzględniono wartości domyślne modelu CORE dla wszystkich rozpatrywanych powikłań.	Wartości domyślne modelu CORE [36]
Metoda estymacji jakości życia	Metoda minimum	alter	Metoda multiplikatywna	W ramach AW przetestowano inną niż domyślna metodę szacowania jakości życia. W ramach metody minimum (domyślna) w przypadku wystąpienia kilku zdarzeń/powikłań w ramach symulacji przeprowadzanych dla poszczególnych chorych, uwzględniana jest najniższa z użyteczności przypisanych tym zdarzeniom/powikłaniom. W ramach alternatywnej metody multiplikatywnej użyteczności przypisane wszystkim takim zdarzeniom/powikłaniom biorą udział w szacowaniu użyteczności chorego.	Model CORE [36]
Metoda szacowania ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych	UKPDS 68	alter	UKPDS 82	W ramach AW przetestowano inną niż domyślna metodę szacowania ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Obie metody zostały opisane w publikacjach <i>Clarke 2004</i> [21] i <i>McEwan 2015</i> [52]	Model CORE [36]
Wpływ poziomu HbA _{1c} na ryzyko powikłań makronaczyniowych	Tak	alter	Brak dodatkowego wpływu gdy HbA _{1c} <7%	W modelu CORE domyślnie uwzględniono wpływ obniżania HbA _{1c} na zmniejszenie ryzyka powikłań makronaczyniowych bez względu na poziom hemoglobiny glikowanej. W ramach AW uwzględniono, że dodatkowy wpływ zanika, gdy HbA _{1c} spadnie poniżej 7% (docelowy poziom zgodny z <i>Wytycznymi PTD</i> [67])	PTD [67]

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Nowa wartość (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Metody modelowania progresji parametrów klinicznych	Tabela 11. (progresja zgodna z modelowaniem domyślnym modelu CORE)	alter	Tabela 11. (brak progresji po pierwszym roku do momentu przejścia na intensywną insulinoterapię)	W ramach AW testowano wariant, w ramach którego w przypadku porównywanych terapii efekt związany ze zmianą wartości parametrów klinicznych (w I roku terapii) względem wartości początkowej utrzymuje się do końca okresu leczenia daną terapią (tj. w przypadku niniejszej analizy do 5 lat od rozpoczęcia leczenia z wykorzystaniem porównywanych terapii).	Założenie

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy progowych cen zbytu netto (CZN) przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 49.
Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN100+MET vs MET+SU w perspektywie wspólnej w wariancie bez RSS

Wariant	Cena KAN100+MET	Cena MET+SU	Wzrost		Ciężar ciała		Cena KAN100	Cena MET	Cena SU
			Wzrost (cm)	Wzrost (cm)	Wzrost (kg)	Wzrost (kg)			
Wariant 1	100	100	170	170	70	70	100	100	100
Wariant 2	100	100	170	170	70	70	100	100	100
Wariant 3	100	100	170	170	70	70	100	100	100
Wariant 4	100	100	170	170	70	70	100	100	100
Wariant 5	100	100	170	170	70	70	100	100	100
Wariant 6	100	100	170	170	70	70	100	100	100

Tabela 51.

Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN300+MET vs MET+SU w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS

Wariant	Warianty cenowe		Warianty kliniczne		Warianty ekonomiczne		Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne
	Warianty cenowe	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne			
Wariant 1	Warianty cenowe	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne
Wariant 2	Warianty cenowe	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne
Wariant 3	Warianty cenowe	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne
Wariant 4	Warianty cenowe	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne
Wariant 5	Warianty cenowe	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne

Lp	Nazwa leku	Dawkowanie	Cena		Wartość		Koszt	Wzrost
			Netto	Brutto	Netto	Brutto		
1	Invokana 150 mg	150 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200
2	Invokana 300 mg	300 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200
3	Invokana 150 mg	150 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200
4	Invokana 300 mg	300 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200
5	Invokana 150 mg	150 mg	1000	1200	1000	1200	1000	1200

Lp	Nazwa leku	Kod ATC	Kategoria	Cena		Wartość		Wzrost	Ciężar ciała
				Netto	Brutto	Netto	Brutto		
1	Invokana 150 mg tabletki	J02AB07	Diuretyki oszczędzające natrium	1200	1320	1200	1320	170	75
2	Invokana 300 mg tabletki	J02AB07	Diuretyki oszczędzające natrium	2400	2640	2400	2640	170	75
3	Invokana 150 mg tabletki	J02AB07	Diuretyki oszczędzające natrium	1200	1320	1200	1320	170	75
4	Invokana 300 mg tabletki	J02AB07	Diuretyki oszczędzające natrium	2400	2640	2400	2640	170	75
5	Invokana 150 mg tabletki	J02AB07	Diuretyki oszczędzające natrium	1200	1320	1200	1320	170	75
6	Invokana 300 mg tabletki	J02AB07	Diuretyki oszczędzające natrium	2400	2640	2400	2640	170	75

Lp	Nazwa leku	Kod ATC	Kategoria	Cena		Wartość		Wzrost	Ciężar ciała
				Netto	Brutto	Netto	Brutto		
1	Invokana 150 mg	J02AB07	Diuretyki oszczędzające natrium	1200	1320	1200	1320	170	75
2	Invokana 300 mg	J02AB07	Diuretyki oszczędzające natrium	2400	2640	2400	2640	170	75
3	Invokana 150 mg	J02AB07	Diuretyki oszczędzające natrium	1200	1320	1200	1320	170	75
4	Invokana 300 mg	J02AB07	Diuretyki oszczędzające natrium	2400	2640	2400	2640	170	75
5	Invokana 150 mg	J02AB07	Diuretyki oszczędzające natrium	1200	1320	1200	1320	170	75

Tabela 55.

Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS

Wariant	Wzrost	Ciężar ciała		Ciężar ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	kg	kg	kg	kg	kg		
Wariant 1	1,75	80	80	80	80	80	80	1,75	80
Wariant 2	1,75	80	80	80	80	80	80	1,75	80
Wariant 3	1,75	80	80	80	80	80	80	1,75	80
Wariant 4	1,75	80	80	80	80	80	80	1,75	80
Wariant 5	1,75	80	80	80	80	80	80	1,75	80

Tabela 59.
Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS

Wariant	Wzrost	Ciężar ciała		Ciężar ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		kg	kg	kg	kg	kg	kg		
Wariant 1	1,75	80	80	80	80	80	80	1,75	80
Wariant 2	1,75	80	80	80	80	80	80	1,75	80
Wariant 3	1,75	80	80	80	80	80	80	1,75	80
Wariant 4	1,75	80	80	80	80	80	80	1,75	80
Wariant 5	1,75	80	80	80	80	80	80	1,75	80

Lp	Nazwa leku	Kod ATC	Kategoria	Cena		Wartość		Wzrost	Ciężar ciała
				Netto	Brutto	Netto	Brutto		
1	Invokana 150 mg	J02AB07	Diuretyki oszczędzające natrium	1200	1320	1200	1320	170	75
2	Invokana 300 mg	J02AB07	Diuretyki oszczędzające natrium	2400	2640	2400	2640	170	75
3	Invokana 150 mg	J02AB07	Diuretyki oszczędzające natrium	1200	1320	1200	1320	170	75
4	Invokana 300 mg	J02AB07	Diuretyki oszczędzające natrium	2400	2640	2400	2640	170	75
5	Invokana 150 mg	J02AB07	Diuretyki oszczędzające natrium	1200	1320	1200	1320	170	75

Tabela 60.
Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU w perspektywie płatnika publicznego w wariancie bez RSS

Wariant	Cena	Wrażliwość		Cena progowa		Cena	Wrażliwość
		Wzrost	Waga	Wzrost	Waga		
Wariant 1	1000	+	+	1000	1000	1000	+
Wariant 2	1000	+	-	1000	1000	1000	+
Wariant 3	1000	+	-	1000	1000	1000	+
Wariant 4	1000	+	-	1000	1000	1000	+
Wariant 5	1000	+	-	1000	1000	1000	+
Wariant 6	1000	+	-	1000	1000	1000	+

Tabela 61.
Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU w perspektywie wspólnej w wariancie bez RSS

Wariant	Warianty cenowe		Warianty kliniczne		Warianty ekonomiczne		Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne
	Warianty cenowe	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne		
Wariant 1	Warianty cenowe	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne
Wariant 2	Warianty cenowe	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne
Wariant 3	Warianty cenowe	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne
Wariant 4	Warianty cenowe	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne
Wariant 5	Warianty cenowe	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne	Warianty ekonomiczne	Warianty kliniczne

Tabela 62.

Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS

Wariant	Cena	Wrażliwość		Cena progowa		Cena	Wrażliwość
		Wrażliwość	Wrażliwość	Cena progowa	Cena progowa		
Wariant 1	1000	0,1	0,1	1000	1000	1000	0,1
Wariant 2	1000	0,1	0,1	1000	1000	1000	0,1
Wariant 3	1000	0,1	0,1	1000	1000	1000	0,1
Wariant 4	1000	0,1	0,1	1000	1000	1000	0,1
Wariant 5	1000	0,1	0,1	1000	1000	1000	0,1
Wariant 6	1000	0,1	0,1	1000	1000	1000	0,1

Lp	Nazwa leku	Kod ATC	Kod choroby	Cena		Wartość		Wzrost	Ciężar ciała
				Netto	Brutto	Netto	Brutto		
1	Invokana 300 mg	J02AB07	E11.0	1200	1440	1200	1440	180	80
2	Invokana 300 mg	J02AB07	E11.0	1200	1440	1200	1440	180	80
3	Invokana 300 mg	J02AB07	E11.0	1200	1440	1200	1440	180	80
4	Invokana 300 mg	J02AB07	E11.0	1200	1440	1200	1440	180	80
5	Invokana 300 mg	J02AB07	E11.0	1200	1440	1200	1440	180	80

Tabela 64.

Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU w perspektywie płatnika publicznego w wariancie bez RSS

Wariant	Cena	Wrażliwość		Cena progowa		Cena progowa		Cena	Wrażliwość
		Wrażliwość	Wrażliwość	Cena progowa	Cena progowa	Cena progowa	Cena progowa		
Wariant 1	1000	0	0	1000	1000	1000	1000	1000	0
Wariant 2	1000	+	-	+	-	1000	1000	1000	1000
Wariant 3	1000	+	-	+	-	1000	1000	1000	1000
Wariant 4	1000	+	-	+	-	1000	1000	1000	1000
Wariant 5	1000	+	-	+	-	1000	1000	1000	1000
Wariant 6	1000	+	-	+	-	1000	1000	1000	1000

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

[Redacted text block]

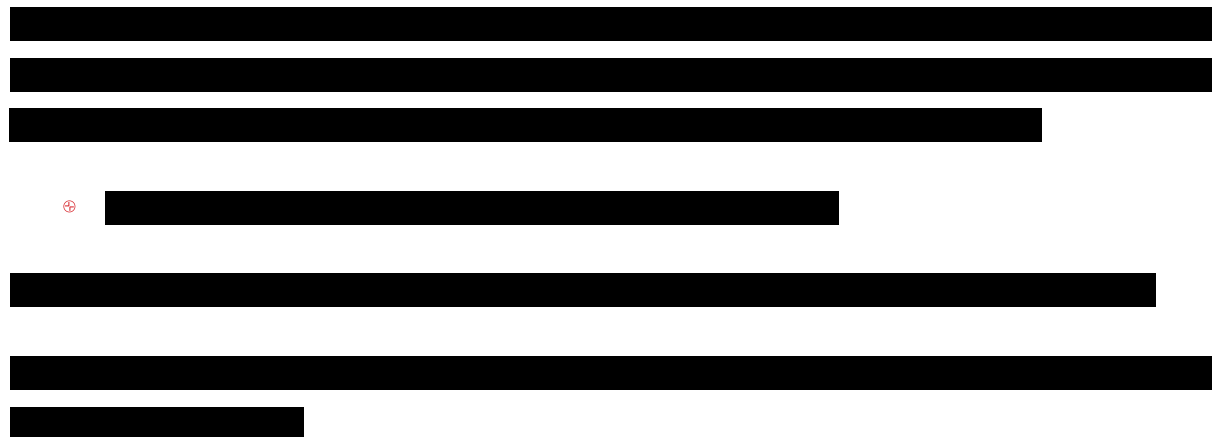
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]



12. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

W modelu CORE zaimplementowano możliwość przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości, w ramach której wykorzystano nieparametryczną metodę *bootstrap*, polegającą na wielokrotnym, iteracyjnym powtórzeniu procesu mikrosymulacji Monte Carlo (w niniejszej analizie założono 500 iteracji) i pobraniu próbki z wyników otrzymanych w poszczególnych mikrosymulacjach dla 500 pacjentów. W ramach PSA (ang. *probabilistic sensitivity analysis* – probabilistyczna analiza wrażliwości) część parametrów jest losowana z rozkładów prawdopodobieństwa założonych w ramach modelu CORE, w tym charakterystyki początkowe pacjentów, użyteczności i efekty leczenia, w oparciu o wprowadzone wartości średnie i wartości odchyień wokół średniej (wartości te zostały przedstawione w rozdziale 7.3 – Tabela 1., Tabela 2., Tabela 4., Tabela 7., Tabela 8., Tabela 9.). Na podstawie wykonanych prób oszacowano rozkład średniej różnicy kosztów i efektów, a także obliczono prawdopodobieństwo kosztowej efektywności interwencji oraz krzywą akceptowalności.

12.1. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Porównanie wyników analizy podstawowej i PSA dla technologii wnioskowanej i komparatorów przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 66.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN100+MET vs MET+SU w wariancie z RSS

Warianty			
Warianty			

Tabela 67.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN300+MET vs MET+SU w wariancie z RSS

Warianty			
Warianty			

Tabela 68.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU w wariacie z RSS

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

Tabela 69.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU w wariacie z RSS

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

Tabela 70.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU w wariacie z RSS

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

Tabela 71.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN100+MET vs MET+SU w wariacie bez RSS

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

Tabela 72.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN300+MET vs MET+SU w wariancie bez RSS

Warianty			
Wariant 1			
Wariant 2			
Wariant 3			
Wariant 4			
Warianty			
Wariant 5			
Wariant 6			
Wariant 7			
Wariant 8			

Tabela 73.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU w wariancie bez RSS

Warianty			
Wariant 1			
Wariant 2			
Wariant 3			
Wariant 4			
Warianty			
Wariant 5			
Wariant 6			
Wariant 7			
Wariant 8			

Tabela 74.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU w wariancie bez RSS

Warianty			
Warianty			

Tabela 75.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU w wariancie bez RSS

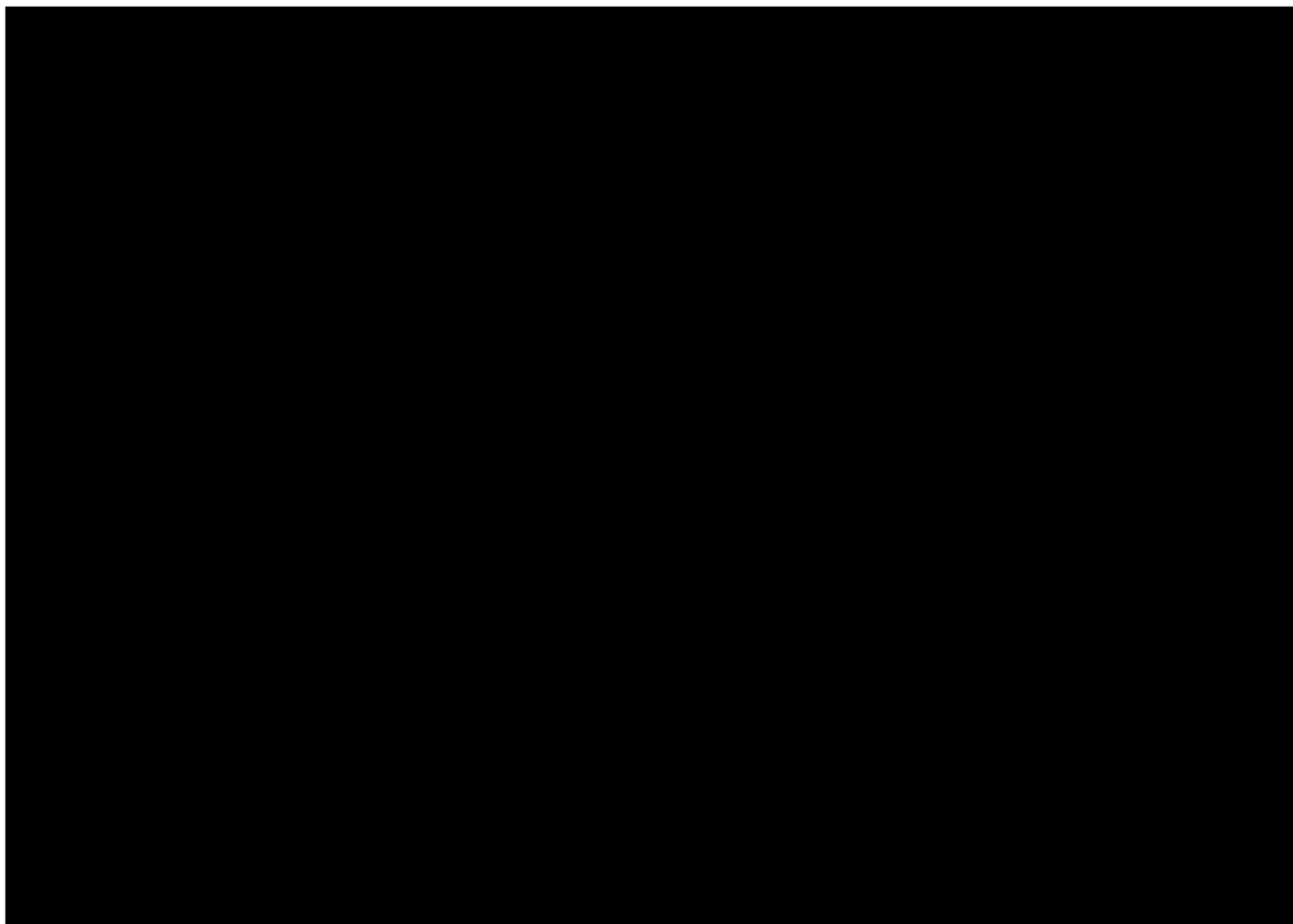
Warianty			
Warianty			

12.2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatorów.

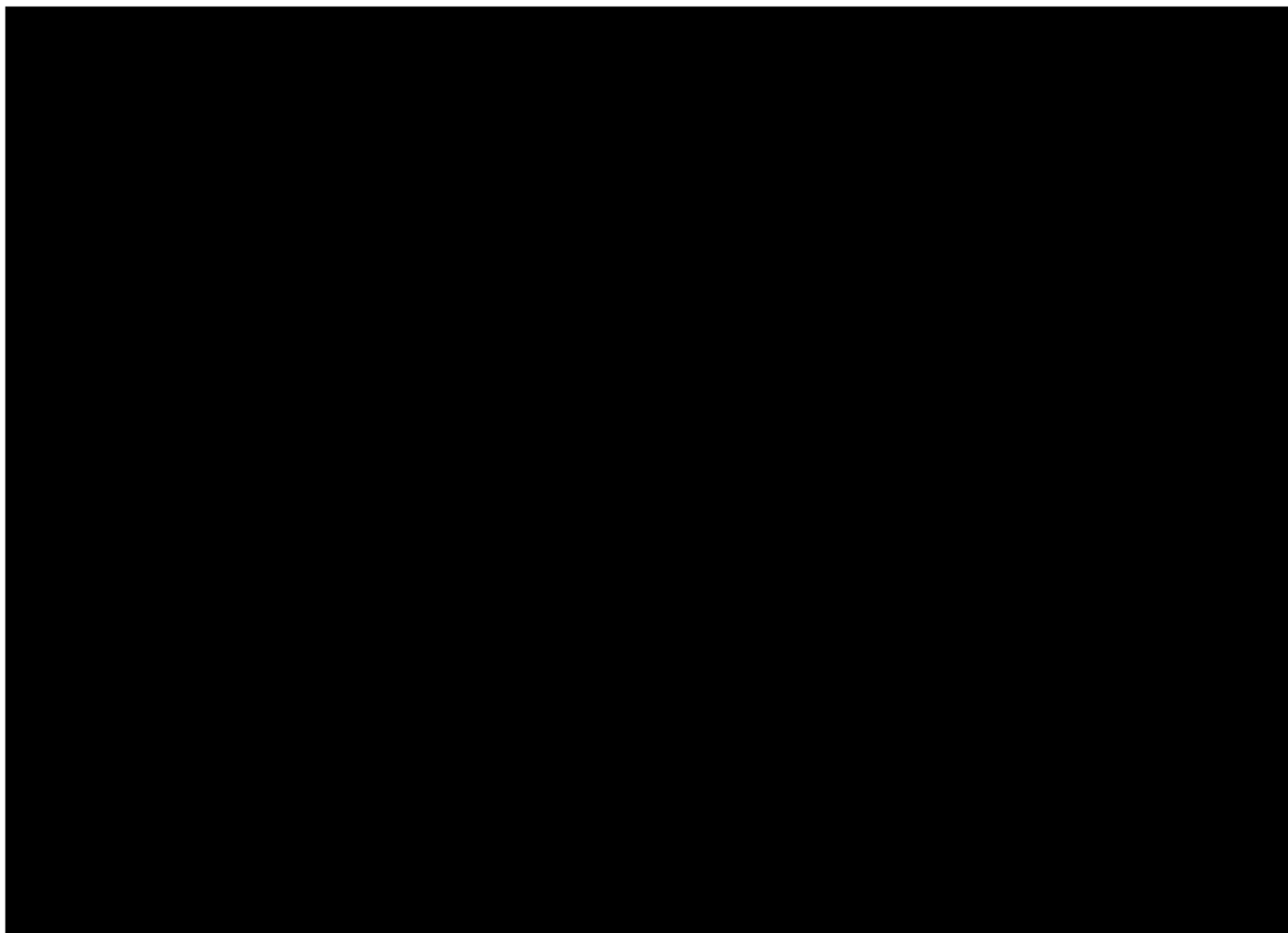
Rysunek 2.

Zestawienie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – porównanie KAN100+MET vs MET+SU



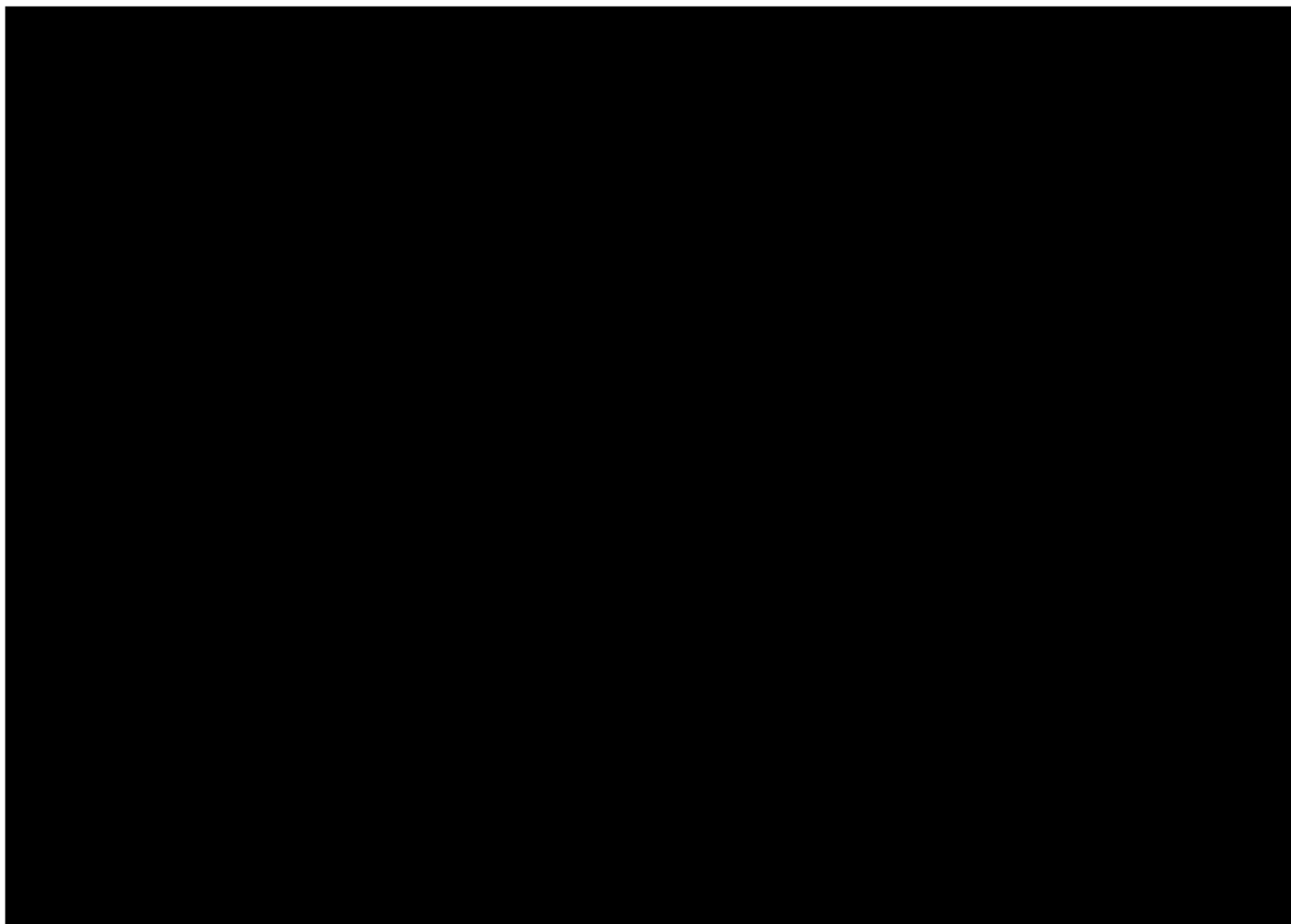
Rysunek 3.

Zestawienie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – porównanie KAN300+MET vs MET+SU



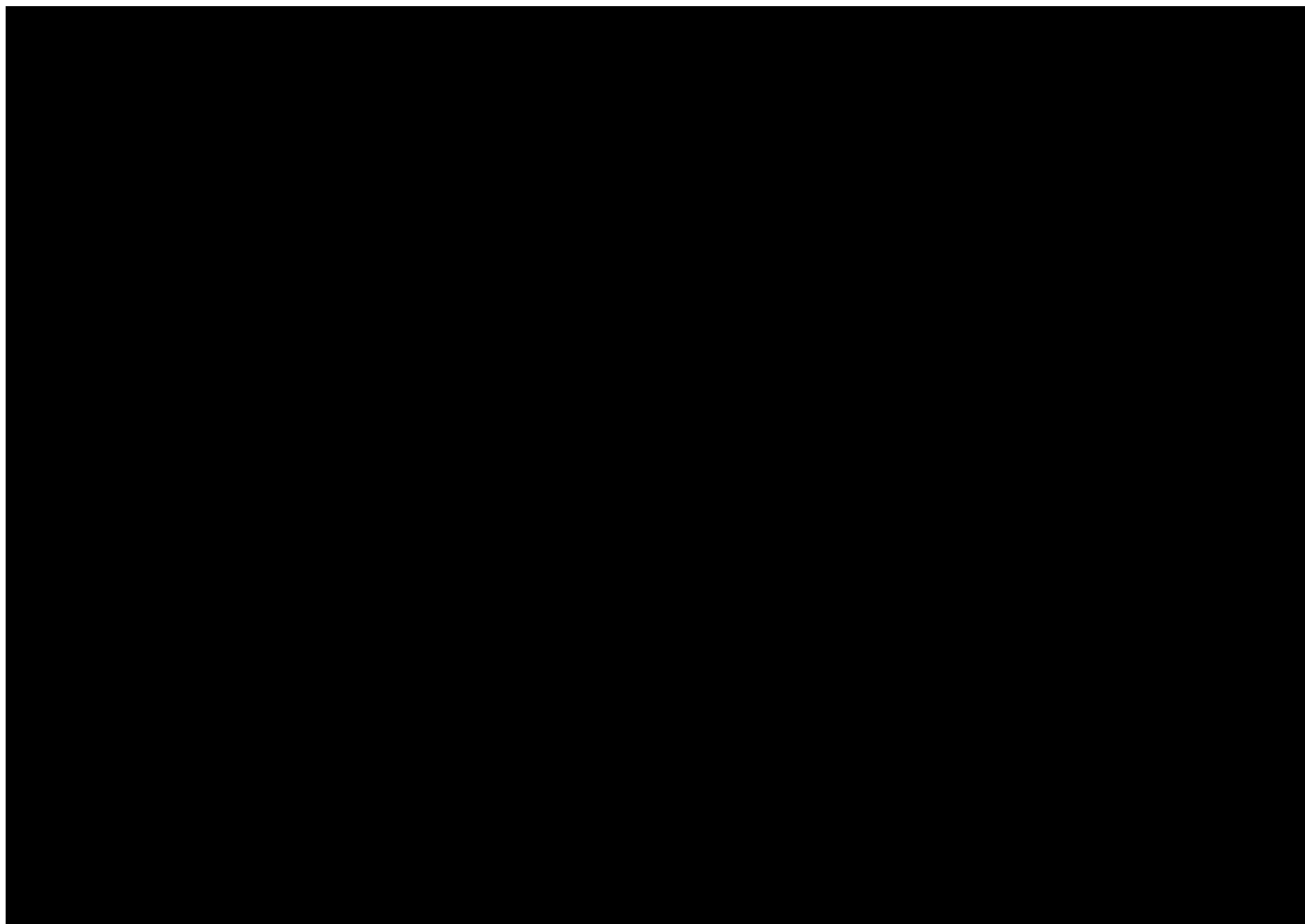
Rysunek 4.

Zestawienie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – porównanie KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU



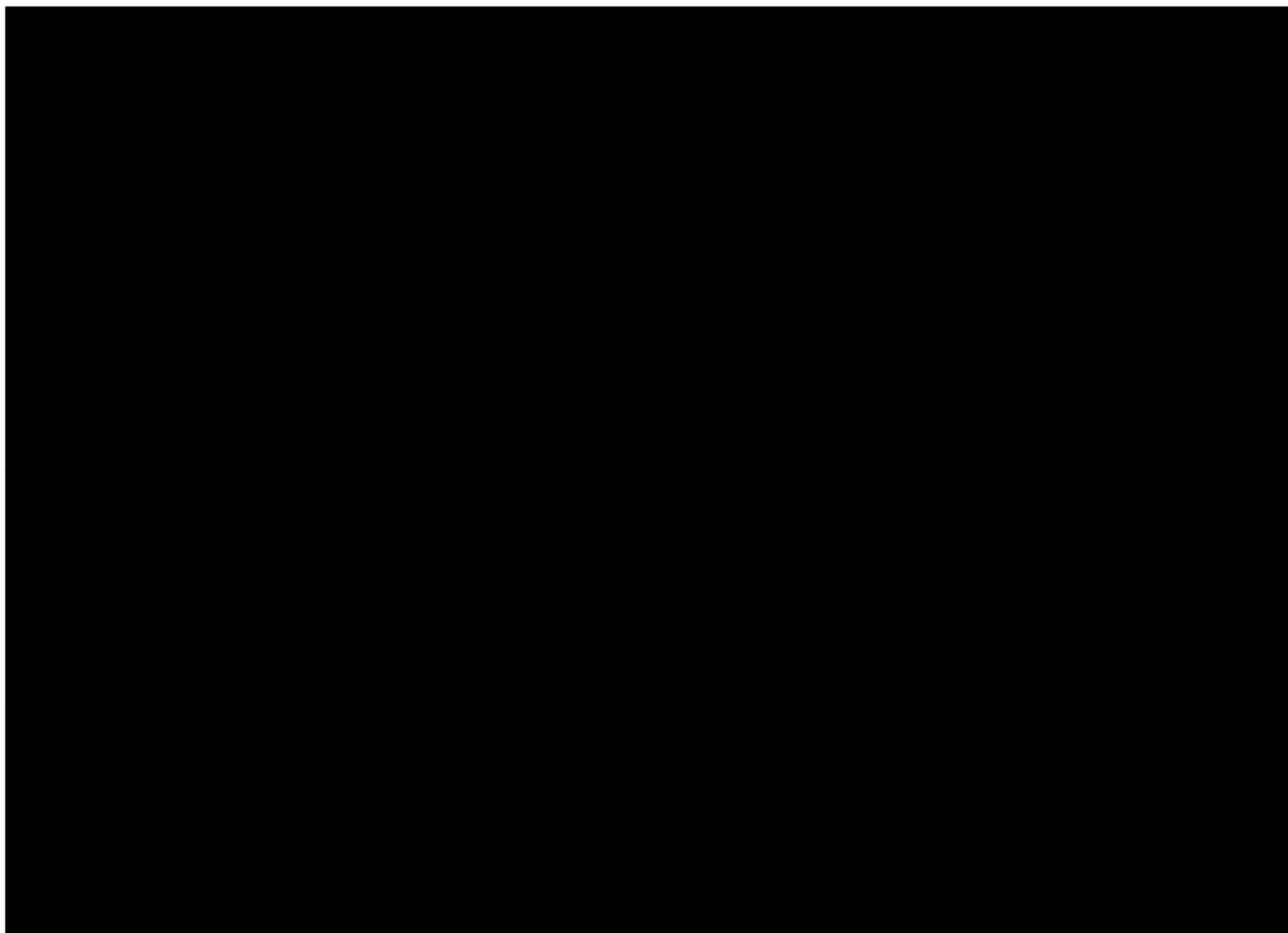
Rysunek 5.

Zestawienie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – porównanie KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU



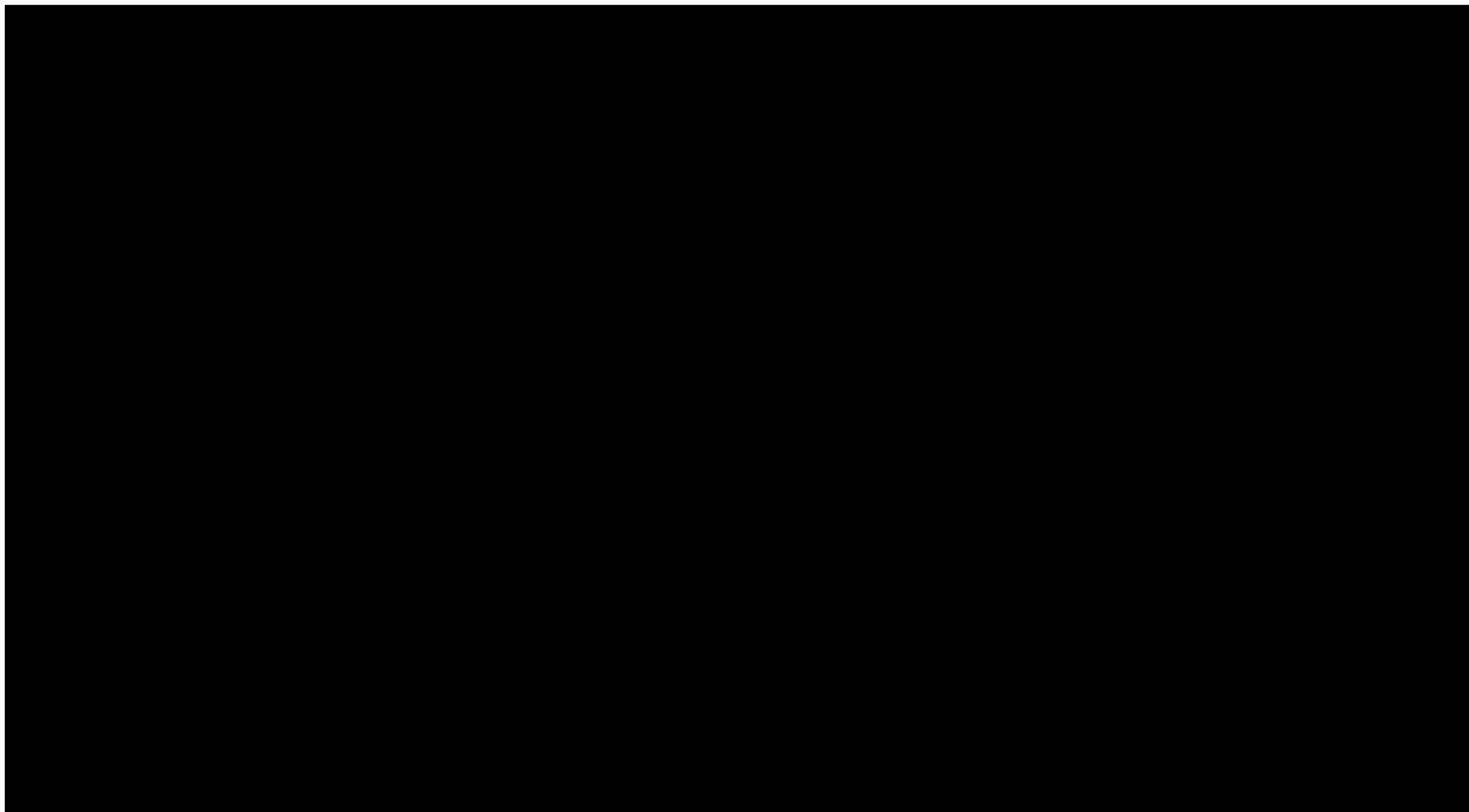
Rysunek 6.

Zestawienie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – porównanie KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU

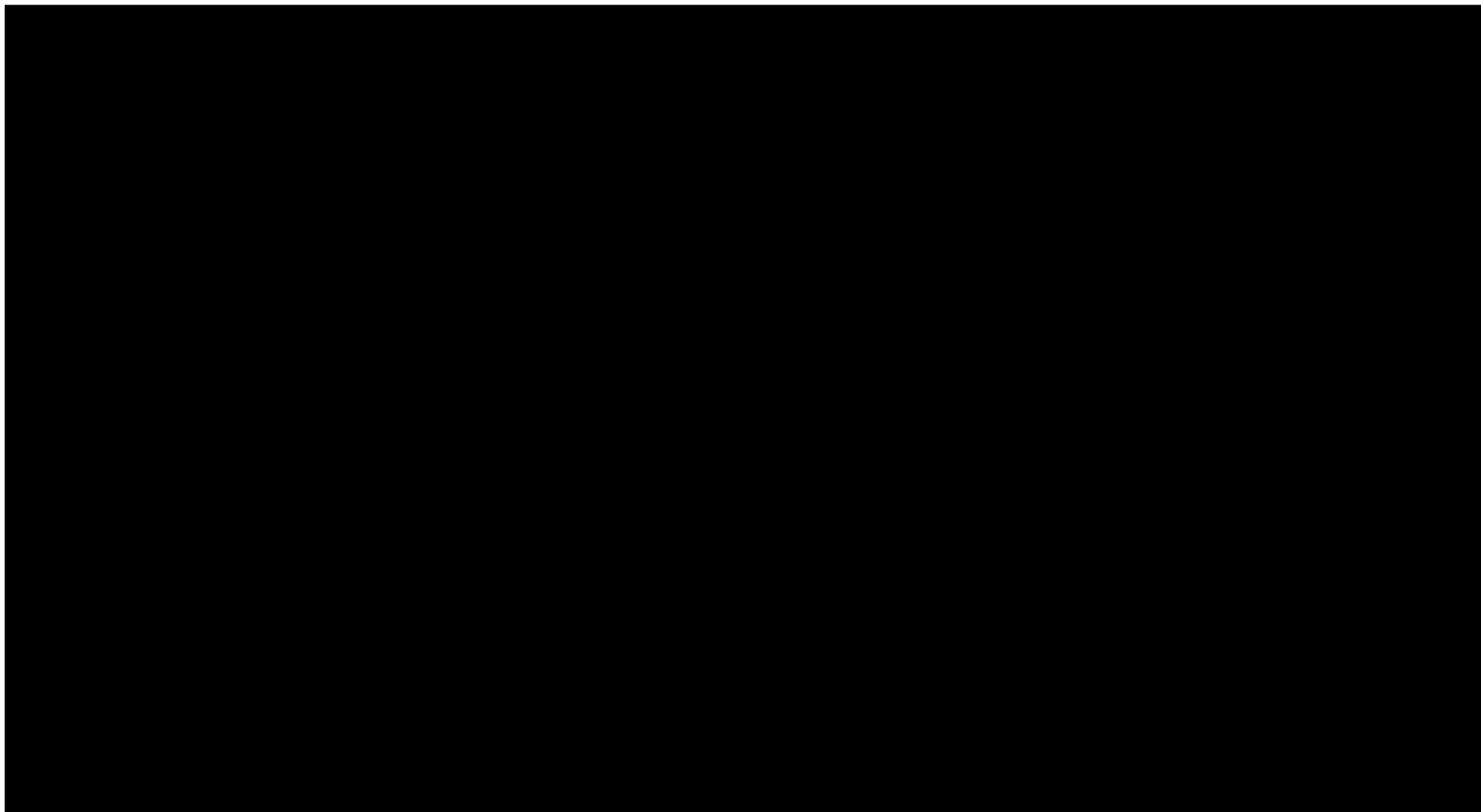


Rysunek 7.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie KAN100+MET vs MET+SU

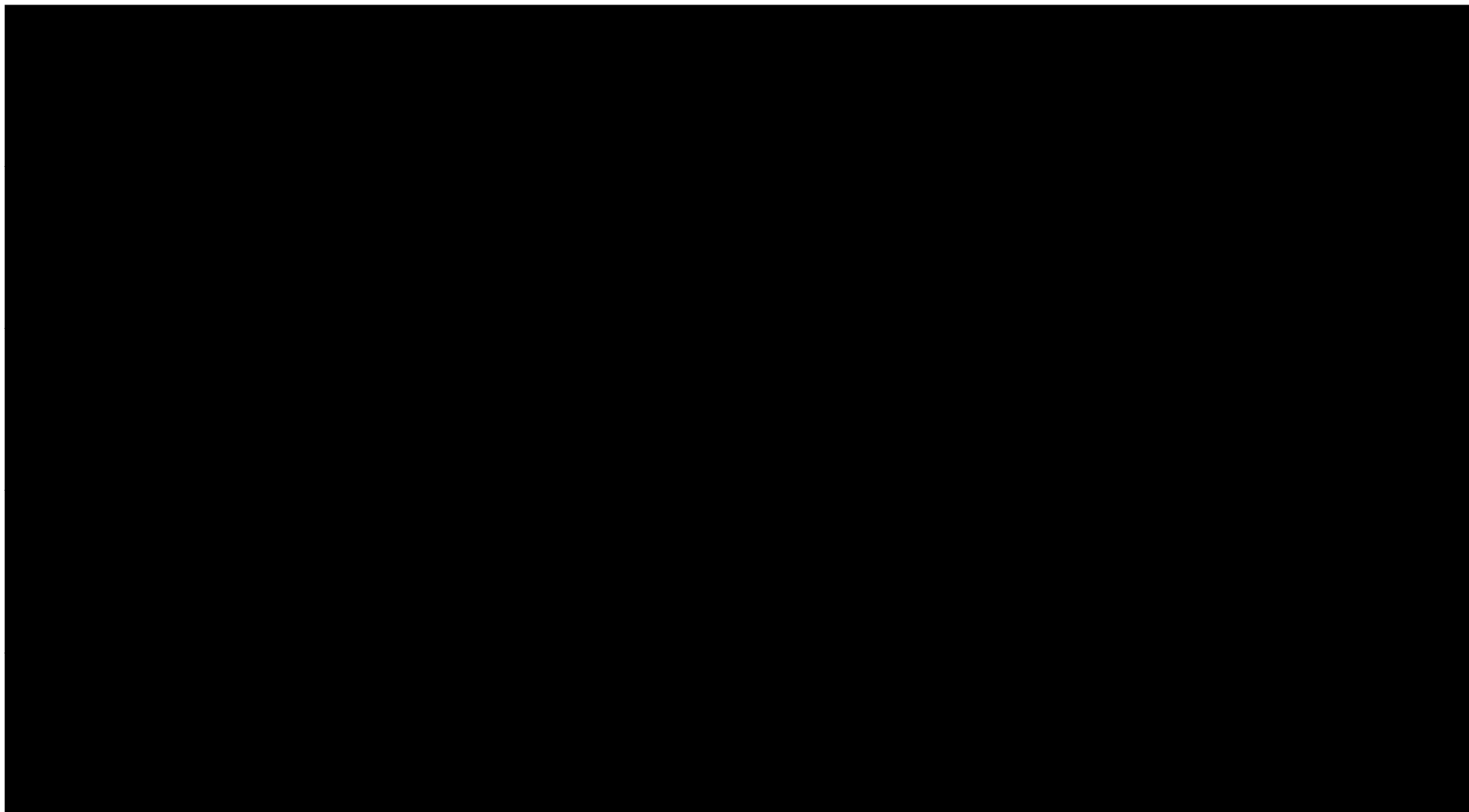


Rysunek 8.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie KAN300+MET vs MET+SU



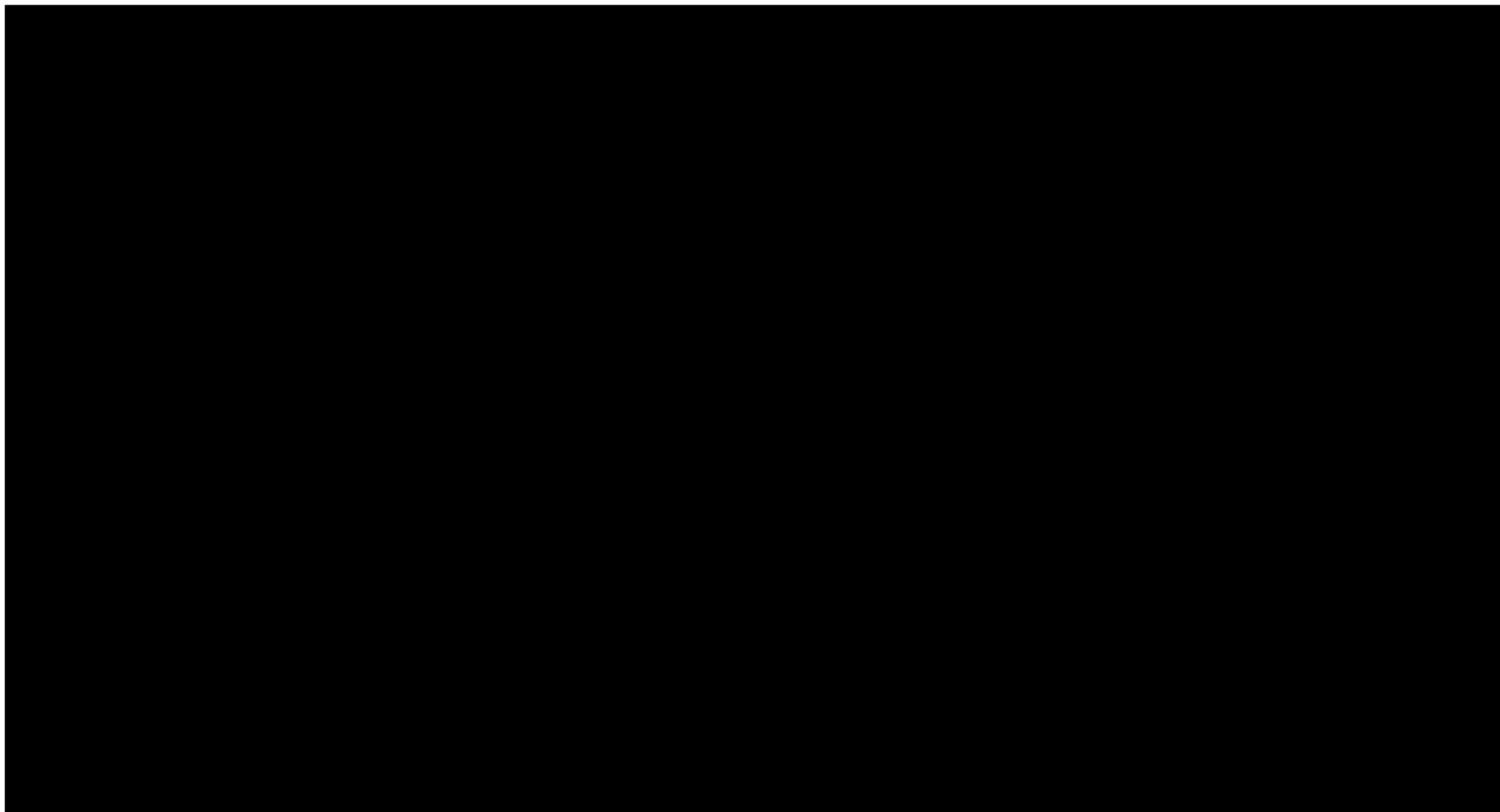
Rysunek 9.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU



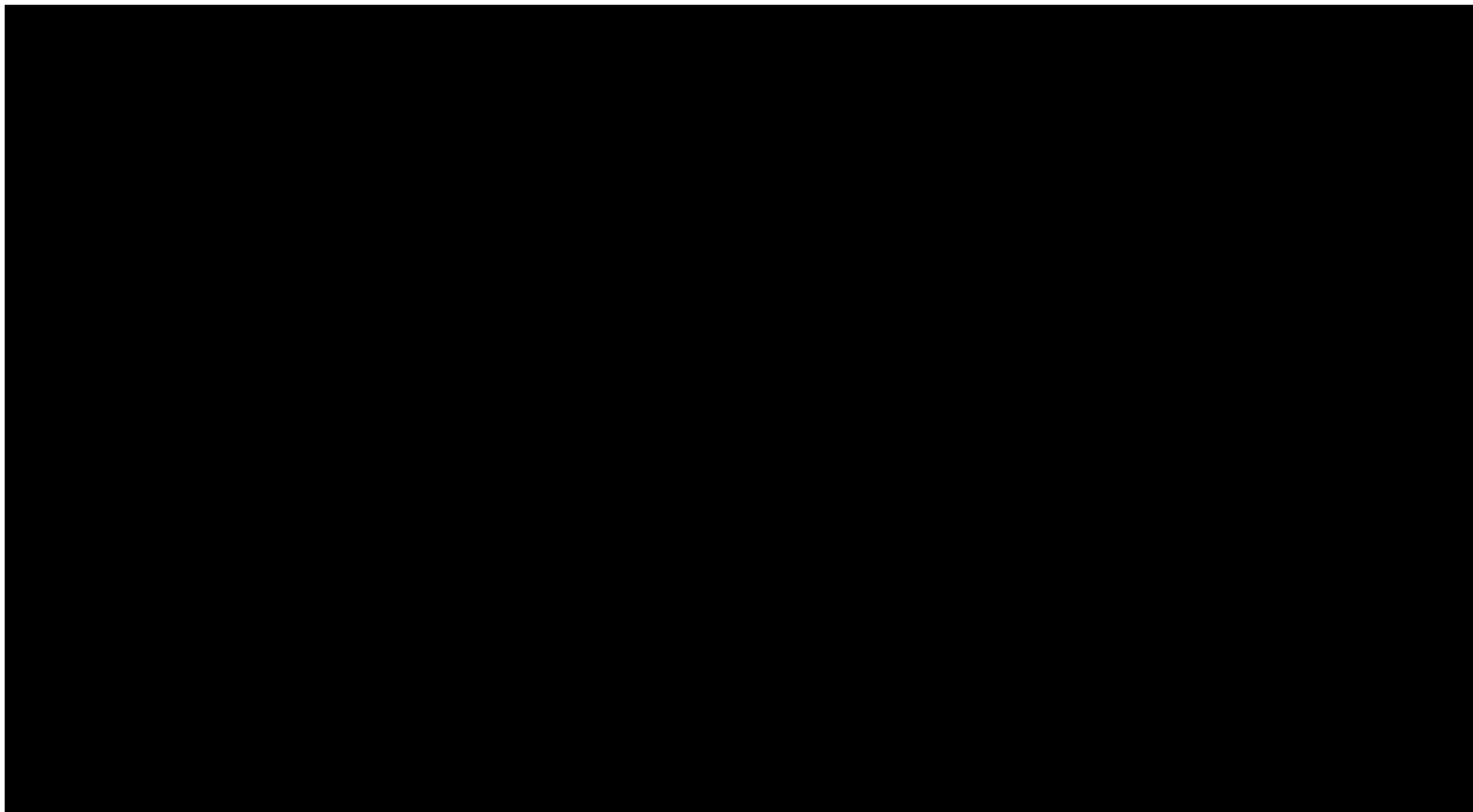
Rysunek 10.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU



Rysunek 11.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU



13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT* [8] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W niniejszej analizie wykorzystano wyniki generowane przez model CORE (oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych generowane przez model dla porównywanych schematów leczenia zaokrąglone do liczb całkowitych w przypadku kosztów oraz do części tysięcznych w przypadku wyników zdrowotnych) do oszacowań wyniku ICUR oraz cen progowych leku Invokana®. Zaproponowany algorytm szacowania cen progowych uwzględnia oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych generowane przez model CORE dla porównywanych schematów leczenia do wyznaczania wyniku ICUR na poziomie progu opłacalności. W celu zachowania spójności w analizie wynik ICUR dla analizy podstawowej i wykorzystywany do oszacowań cen progowych obliczany jest w ten sam sposób. W związku z działaniami wykonywanymi na wartościach zaokrąglonych mogą jednak występować nieznaczące różnice pomiędzy wynikami ICUR przedstawionymi w niniejszej analizie a wartościami widocznymi w modelu, przy czym różnice te nie wpływają na poprawność przeprowadzonych obliczeń.

Wykorzystany w niniejszej analizie model CORE składa się z kilku modułów danych, które mogą być modyfikowane przez użytkownika. Użytkownik ma dostęp do zakładki danych wejściowych oraz zestawu danych wejściowych, nie ma natomiast wglądu w strukturę obliczeniową i nie ma możliwości ingerencji w sposób działania modelu, co uniemożliwia jego pełną weryfikację. Należy jednak podkreślić, że model CORE został poddany dokładnej walidacji wewnętrznej, w tym przez jego twórców, której wyniki opisano w licznych publikacjach, m.in.: *Palmer 2004b* [64], *Foos 2012* [31], *Waugh 2011* [96], *Palmer 2013* [65], *McEwan 2014* [51] oraz jest systematycznie aktualizowany. W związku z tym, że model został już poddany wielokrotnej walidacji wewnętrznej, przyjęto, że działa poprawnie i można zastosować go do przeprowadzenia analiz w warunkach polskiej praktyki klinicznej.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisywanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy dla populacji wskazanej we wniosku (rozdział 17.2.5.) odnaleziono 13 analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Invokana® (kanagliflozyna). Metodologię oraz końcowe wyniki analiz przedstawiono w rozdziale 17.2.5. (Tabela 81.).

W przypadku wszystkich 13 analiz odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego udowodniono efektywność kosztową schematów leczenia z kanagliflozyną względem rozpatrywanych komparatorów. Należy jednak zauważyć, że analizy oparte były o odmienne zestawy założeń, a wśród różnic wyróżnić można:

- ⊕ zastosowaną technikę analityczną (analiza kosztów-użyteczności vs analiza minimalizacji kosztów);
- ⊕ rodzaj modelu symulacyjnego wykorzystanego do oszacowań (ECHO-T2DM vs IMS CORE Diabetes Model)
- ⊕ perspektywę (m.in. pacjenta, społeczną, płatnika publicznego)
- ⊕ długość horyzontu czasowego
- ⊕ wysokość progu opłacalności.

Biorąc pod uwagę zróżnicowaną specyfikę systemów ochrony zdrowia w poszczególnych krajach, w tym różne wyceny tych samych kategorii kosztowych, należy uznać, że trudno uzyskać porównywalne wyniki analiz przeprowadzonych w różnych krajach.

W ramach przeglądu odnaleziono 2 publikacje (*Szumło 2014a* [82] i *Szumło 2014b* [83]), w których przedstawiono wyniki przeprowadzonych w Polsce analiz CUA dla porównań: KAN100+MET+SU vs insuliny NPH+MET+SU, KAN300+MET+SU vs insuliny NPH+MET+SU oraz KAN100+MET vs SU(glimepiryd)+MET, KAN300+MET vs SU(glimepiryd)+MET. Należy zauważyć, że uwzględnione w wymienionych publikacjach komparatory (insuliny NPH+MET+SU oraz glimepiryd+MET) stanowią zawężenie komparatorów rozważanych w niniejszej analizie ekonomicznej, bowiem insuliny NPH są jednym z typów insuliny bazowych, a glimepiryd jest jedną z 3 substancji czynnych w ramach SU refundowanych w Polsce. W związku z powyższym porównanie kosztów inkrementalnych przedstawionych w

publikacjach *Szurto 2014a* i *Szurto 2014b* oraz uzyskanych w ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie można uznać za uzasadnione.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi bądź wynikami badań.

Walidacja zewnętrzna modelu odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Zgodnie z *Wytycznymi NICE* [59] istnieją ograniczone dowody na długookresową skuteczność leczenia z wykorzystaniem terapii obniżających poziom glukozy, takich jak DPP-4 czy SGLT-2. Należy jednak zaznaczyć, że model CORE został poddany szerokiej walidacji oraz opiera się na nowych, zaktualizowanych równaniach ryzyka, które zostały pozytywnie ocenione w publikacji *McEwan 2015* [52]. W związku z powyższym można uznać, iż modelowanie z wykorzystaniem CORE dobrze odzwierciedla długookresowe wyniki zdrowotne.

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano dodatkowe warianty modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest fakt, że w *Analizie klinicznej* [27] udowodniono, iż wśród poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych znamienne statystycznie częściej w grupach badanych niż w grupie kontrolnej obserwowano m.in. grzybicę narządów płciowych (poza podgrupą mężczyzn w etapie przedłużonym badania), zakażenie dróg moczowych (grupa KAN w dawce 100 mg), a zdarzenia te nie zostały uwzględnione w modelowaniu. Jednakże, jak wskazują autorzy publikacji opisujących wyniki badań klinicznych, zdarzenia te były nieliczne i miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia, w związku z czym uznano je za pomijalne, a dodatkowo zaimplementowany model nie daje możliwości uwzględnienia tych kategorii kosztów w symulacji. W ramach analizy nie uwzględniono również bezpośrednich kosztów niemedycznych i kosztów pośrednich.

W niniejszej analizie w celu oszacowania wyniku ICUR oraz cen progowych leku Invokana® wykorzystano wyniki generowane przez model CORE dla porównywanych schematów leczenia zaokrąglone do liczb całkowitych w przypadku kosztów oraz do części tysięcznych w przypadku wyników zdrowotnych. Pewnym ograniczeniem niniejszej analizy jest fakt, że w związku z działaniami wykonywanymi na wartościach zaokrąglonych mogą występować nieznaczące różnice pomiędzy wynikami ICUR przedstawionymi w analizie a wartościami widocznymi w modelu, przy czym różnice te są znikome i nie wpływają na wnioskowanie.

Wykorzystany w niniejszej analizie model CORE składa się z kilku modułów z danymi wejściowymi, które mogą być modyfikowane przez użytkownika. Użytkownik nie ma jednak wglądu w strukturę obliczeniową i nie ma możliwości ingerencji w sposób działania modelu, co uniemożliwia jego pełną weryfikację. Należy jednak podkreślić, że model CORE został poddany dokładnej walidacji oraz jest systematycznie aktualizowany, w związku z czym przyjęto, że działa poprawnie i można zastosować go do przeprowadzenia analiz w warunkach polskiej praktyki klinicznej.

W ramach parametrów stanowiących dane wejściowe do modelu uwzględniono zestaw wartości najbardziej odpowiadających wnioskowanej populacji chorych. W związku z tym w pierwszej kolejności uwzględniano wartości przedstawiane w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej* [27]. W zakresie parametrów, których nie raportowano w badaniach klinicznych, wykorzystywano dane z publikacji opisujących wyniki badań wykonanych na polskiej populacji chorych na cukrzycę. W przypadku parametrów, dla których wartości nie były raportowane w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej* oraz badaniach wykonanych na polskiej populacji cukrzyków, stosowano domyślne wartości z modelu CORE.

W ramach parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w przypadku zaobserwowania istotnej statystycznie różnicy w zakresie ocenianego punktu końcowego, wartości danego parametru dla wnioskowanej interwencji i komparatora przyjmowano bezpośrednio na podstawie wyników badania klinicznego. W przypadku uzyskania nieistotnej statystycznie różnicy w zakresie ocenianego punktu końcowego, w modelu przyjmowano jednakowe wartości danego parametru dla porównywanych interwencji. W związku z tym, że nie wszystkie parametry skuteczności uwzględnione w modelu CORE zostały przedstawione w badaniach klinicznych, w przypadku tych parametrów w modelu założono wartości zerowe dla porównywanych interwencji.

W analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Założono, że 50-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej, a jeden rok ma 365,25 dni. Przyjęto także, że pacjenci leczeni są porównywanymi schematami leczenia w sposób niezmienny przez 5 lat, a następnie wszyscy niezależnie od odpowiedzi otrzymują kolejną linię leczenia (intensywną insulinoterapię), która jest stosowana do końca życia chorego w sposób niezmienny (przyjęto wartości uśrednione dawek insuliny). W rzeczywistości leczenie cukrzycy jest procesem dynamicznym, tzn. modyfikowane są dawki i schematy leczenia.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [8] w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych

Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

Należy jednak zauważyć, że zastosowanie kanagliflozyny związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, m.in. wpływa na poprawę jakości życia chorych na cukrzycę typu 2. Analiza skuteczności wnioskowanej technologii względem komparatorów wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych.

Biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność leczenia oraz wagę problemu zdrowotnego, finansowanie leku Invokana® z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

[Redacted text]

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny przedstawiony w rozdziale 17.2.5. W przeglądzie odnaleziono 13 publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym. Metodę oraz wyniki analiz przedstawiono w rozdziale 17.2.5. (Tabela 81.).

Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości, której wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

[Redacted text]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

[Redacted text]

- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]

[redacted]

- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]

[redacted]

- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]

[redacted]

- ⊕ [redacted]

[redacted]

Należy zauważyć, że struktura modelu CORE nie pozwala uwzględnić niektórych kategorii kosztowych, w przypadku których leczenie z wykorzystaniem KAN mogłoby przynieść dodatkowe korzyści w porównaniu do komparatorów. W ramach badania CANVAS udowodniono, że chorzy leczeni KAN statystycznie istotnie rzadziej podlegają hospitalizacjom z powodu niewydolności serca (5,5 chorych na 1000 pacjentolat) w stosunku do chorych

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na cukrzycę typu 2;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 77.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"Diabetes Mellitus" OR Diabetes	633 133
#2	"Noninsulin Dependent" OR "Noninsulin-Dependent" OR "Non Insulin Dependent" OR "Non-Insulin Dependent" OR "Non-Insulin-Dependent" OR "insulin independent" OR "Ketosis Resistant" OR "Ketosis-Resistant" OR stable OR "type 2" OR "type-2" OR "type II" OR "type-II" OR "slow onset" OR "slow-onset" OR "Maturity Onset" OR "Maturity-Onset" OR "Adult Onset" OR "Adult-Onset"	840 159
#3	#1 AND #2	178 594
#4	T2DM OR NIDDM OR DM2 OR T2D	133 382
#5	#3 OR #4	180 273
#6	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D	24 054
#7	#5 AND #6	748

Data ostatniego wyszukiwania: 20.07.2018

Zakładamy wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [8] za źródło danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu ekonomicznym może służyć inny przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych. Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.

W ramach publikacji odnalezionych w bazie informacji medycznej Medline znalazł się przegląd systematyczny *Beaudet 2014* [17], który spełnia wyżej wymienione warunki pozwalające na zaniechanie dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności w ramach niniejszego raportu. W związku z powyższym wynikiem przeglądu badań do oceny jakości życia jest publikacja *Beaudet 2014*.

17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono 748 publikacji w formie tytułów i abstraktów. W związku z odnalezieniem przeglądu systematycznego *Beaudet 2014* [17] niebudzącego wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), aktualnego (do 5 lat od momentu publikacji) i zawierającego użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, zaniechano dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności. W związku z powyższym wynikiem przeglądu badań do oceny jakości życia jest publikacja *Beaudet 2014* [17].

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Celem przeglądu systematycznego *Beaudet 2014* [17] była identyfikacja badań dostarczających danych na temat użyteczności dla pacjentów z cukrzycą typu 2 doświadczających najistotniejszych powikłań cukrzycowych oraz stworzenie zbioru (preferowanych) użyteczności mających zastosowanie w modelach ekonomicznych i zgodnych z kryteriami NICE. W ramach przeglądu odnaleziono 21 publikacji zawierających oszacowania użyteczności spełniających kryteria NICE. Na ich podstawie stworzono zestaw wartości użyteczności dla cukrzycy typu 2 bez powikłań oraz obniżek użyteczności dla poszczególnych powikłań cukrzycowych, które określono jako zalecane do stosowania w ramach modelowania ekonomicznego. Wartości te (w skali EQ-5D) zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 78.

Zestawienie użyteczności oraz obniżek użyteczności zalecanych w modelowaniu powikłań cukrzycowych na podstawie przeglądu *Beaudet 2014*

Parametr jakości życia	Użyteczność / Obniżka użyteczności (w skali EQ-5D)	Źródło pierwotne
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,785	<i>Clarke 2002</i> [20]
Zawał mięśnia sercowego	-0,055	<i>Clarke 2002</i> [20]
Dusznicza bolesna/ choroba niedokrwienności serca	-0,090	<i>Clarke 2002</i> [20]
Niewydolność serca	-0,108	<i>Clarke 2002</i> [20]
Udar mózgu	-0,164	<i>Clarke 2002</i> [20]
Znaczna utrata wzroku/ślepotą	-0,074	<i>Clarke 2002</i> [20]
Amputacja kończyny	-0,280	<i>Clarke 2002</i> [20]
Choroba naczyń obwodowych	-0,061	<i>Bagust 2005</i> [14]
Znaczny białkomocz	-0,048	<i>Bagust 2005</i> [14]
Neuropatia	-0,084	<i>Bagust 2005</i> [14]
Aktywne (czynne) owrzodzenie	-0,170	<i>Bagust 2005</i> [14]
Nadmiar BMI	-0,006	<i>Bagust 2005</i> [14]
Hemodializa	-0,164	<i>Wasserfallen 2004</i> [95]
Dializa otrzewnowa	-0,204	<i>Wasserfallen 2004</i> [95]
Transplantacja nerki	0,762	<i>Kiberd 1995</i> [42]
Zaćma	-0,016	<i>Lee 2012</i> [45]
Retinopatia nieproliferacyjna	-0,040	<i>Fenwick 2012</i> [29]
Obrzęk plamki żółtej	-0,040	<i>Fenwick 2012</i> [29]
Retinopatia proliferacyjna zagrażająca utracie wzroku	-0,070	<i>Fenwick 2012</i> [29]
Ciężka hipoglikemia	-0,047 ⁶¹	<i>Currie 2006</i> [23]
Nieciężka hipoglikemia	-0,014 ⁶²	<i>Currie 2006</i> [23]

⁶¹ Wbrew temu co przedstawiono w tabeli z preferowanymi wartościami użyteczności w *Beaudet 2014* [17] preferowaną wartością użyteczności dla hipoglikemii nie jest wartość z publikacji *Clarke 2002*, ponieważ w ramach opisu wyników przeglądu stwierdzono, że preferowaną wartością użyteczności jest wartość z publikacji *Currie 2006* i tą wartość przedstawiono w niniejszym raporcie.

⁶² j.w.

17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na cukrzycę typu 2;
- ⊕ **interwencja:** Invokana® (KAN, kanagliflozyna) stosowana w skojarzeniu z metforminą (MET) lub metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (SU);
- ⊕ **komparatory:**
 - dla terapii dwulekowej KAN + MET – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4⁶³, agonistami receptora GLP-1⁶⁴, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2⁶⁵ lub agonistą PPAR-γ⁶⁶;
 - dla terapii trójlekowej KAN + MET + SU – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z akarbozą lub insuliną bazową metformina w skojarzeniu z 2 lekami z grupy: pochodnych sulfonilomocznika,

⁶³ ang. *dipeptidyl peptidase 4* – dipeptydylopeptydaza 4; inaczej gliptyny, np. wildagliptyna, sitagliptyna, saksagliptyna, alogliptyna, linagliptyna

⁶⁴ ang. *glucagon-like peptide-1* – peptyd glukagonopodobny-1 np. eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd

⁶⁵ ang. *sodium/glucose cotransporter 2* – kotransporter sodowo-glukozowy np. dapagliflozyna, empagliflozyna;

⁶⁶ ang. *peroxisome proliferator-activated receptors-γ* – receptory aktywowane proliferatorami peroksysomów-γ tj. pioglitazon

inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorów SGLT-2 lub agonistów PPAR-γ.

- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 79.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 051 410	98 072
#2	Canagliflozin OR Canagliflocin OR Invokana OR jnj28431754 OR "jnj 28431754" OR "jnj-28431754" OR ta7284 OR "ta 7284" OR "ta-7284"	726	326
#3	#1 AND #2	49	10

Data ostatniego wyszukiwania: 20.07.2018

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 80.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR
1	Canagliflozin	1
2	Canagliflocin	0
3	Invokana	0

Data ostatniego wyszukiwania: 20.07.2018

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

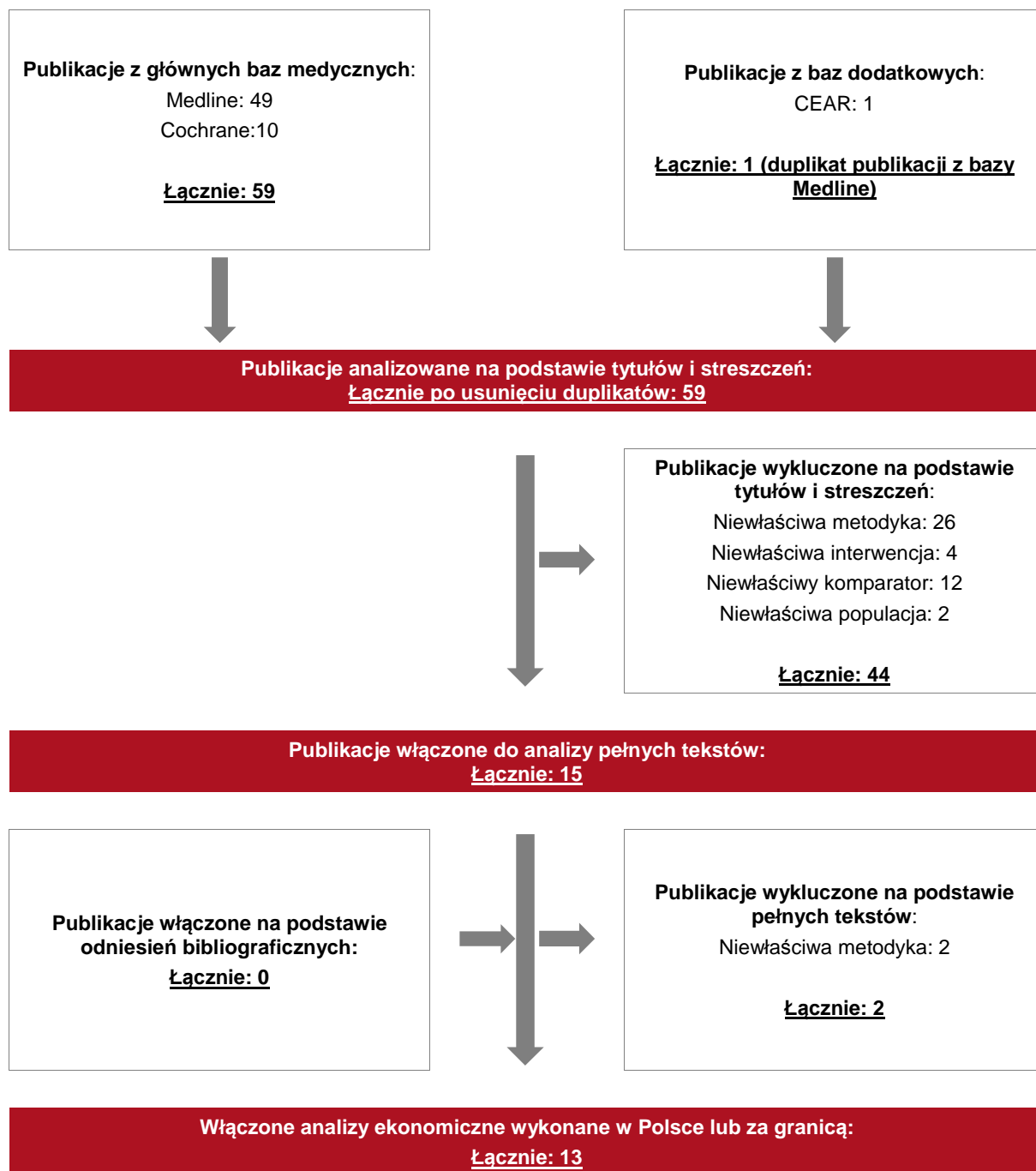
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA [68], przedstawionym poniżej.

Rysunek 12.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 59 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 49 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 10 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 1 publikację (duplikat publikacji odnalezionej w bazie Medline);

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 13 publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym: *Sabapathy 2016* [75], *Pititto 2015* [66], *Ravasio 2015* [71], *Ektare 2014* [28], *Granados 2014* [34], *Bacon 2014a* [12], *Bacon 2014b* [13], *Szmurlo 2014a* [82], *Szmurlo 2014b* [83], *Troelsgaard 2014a* [87], *Troelsgaard 2014b* [88], *Troelsgaard 2014c* [89], *Troelsgaard 2014d* [90].

Metodykę publikacji przedstawiono w rozdziale poniżej.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w ramach przeglądu odnaleziono 13 analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania KAN w porównaniu z komparatorami uwzględnionymi we wnioskowanej populacji. Szczegóły dotyczące poszczególnych analiz zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 81.
Charakterystyka publikacji włączonych w ramach przeglądu innych analiz ekonomicznych

Publikacja	Typ analizy	Populacja	Kraj analizy	Model	Porównywane schematy leczenia	Horyzont czasowy analizy	Perspektywa	Inkrementalny koszt całkowity	Inkrementalne QALY	Wynik analizy	Efektywność kosztowa KAN
Sabapathy 2016	CUA	pacjenci z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii MET+SU	Kanada	ECHO-T2DM ⁶⁷	KAN300+MET+SU vs SITA100+MET+SU	40 lat	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	- 2217 USD ⁶⁸	0,31	dominacja	Tak
					KAN100+MET+SU vs SITA100+MET+SU			- 2560 USD	0,28	dominacja	Tak
Pititto 2015	CUA	pacjenci z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii MET+SU	Brazylia	ECHO-T2DM	KAN300+MET+SU vs SITA100+MET+SU	20 lat	prywatnego systemu ochrony zdrowia w Brazylii	2947 USD	0,21	ICUR = 13904 USD/QALY	Tak
					KAN100+MET+SU vs SITA100+MET+SU			2403 USD	0,09	ICUR = 27755 USD/QALY	Tak
Ravasio 2015	CMA	pacjenci z cukrzycą typu 2 po	Włochy	b/d	KAN100+MET vs SU(glimepiryd)+MET	1 rok	płatnika publicznego we Włoszech	- 382,44 EUR ⁶⁹	n/d	- 382,44 EUR (koszt inkrementalny)	Tak

⁶⁷ The Economic and Health Outcomes Model of T2DM (ECHO-T2DM) jest symulacyjnym modelem stochastycznym wykorzystującym strukturę modelu Markowa, w ramach którego wykonywane są oszacowania efektywności kosztowych różnych schematów leczenia w cukrzycy typu 2. Model ten został oceniony przez różne agencje HTA, w tym przez NICE [75].

⁶⁸ USD – dolary amerykańskie

⁶⁹ EUR – euro

Publikacja	Typ analizy	Populacja	Kraj analizy	Model	Porównywane schematy leczenia	Horyzont czasowy analizy	Perspektywa	Inkrementalny koszt całkowity	Inkrementalne QALY	Wynik analizy	Efektywność kosztowa KAN
		niepowodzeniu terapii MET			KAN300+MET vs SU(glimepiryd)+MET			- 188,38 EUR	n/d	- 188,38 EUR (koszt inkrementalny)	Tak
Granados 2014	CUA	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2	Francja	IMS CORE Diabetes Model	KAN ⁷⁰ +MET+SU vs SITA+MET+SU	b/d	b/d	- 286 EUR	0,05	dominacja	Tak
Ektare 2014	CMA	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2	USA	model wykonany w MS Excel	KAN300+MET+SU vs SITA100+MET+SU	1 rok	systemu ochrony zdrowia w USA	- 215 USD	n/d	- 215 USD (koszt inkrementalny)	Tak
Bacon 2014a	CUA	pacjenci z cukrzycą typu 2	Irlandia	ECHO-T2DM	KAN ⁷¹ +MET+SU vs SITA100+MET+SU	dożywotni	pacjenta	108 EUR	0,093	ICUR = 1172 EUR/QALY	Tak
Bacon 2014b	CUA	pacjenci z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii MET	Irlandia	ECHO-T2DM	KAN ⁷² +MET vs SU+MET	dożywotni	b/d	2404 EUR	0,215	ICUR = 11191 EUR/QALY	Tak
Szmurlo 2014a	CUA	pacjenci z cukrzycą typu 2 po	Polska	IMS CORE	KAN100+MET+SU vs insuliny NPH+MET+SU	b/d	płatnika publicznego w Polsce	b/d	0,084	ICUR = 4477 PLN/QALY	Tak

⁷⁰ W przypadku KAN założono średnią ważoną wyników dla dawek 100 mg i 300 mg w proporcji 50:50

⁷¹ W przypadku KAN założono przyjmowanie dawki 100 mg, a w razie potrzeby podnoszonej do dawki 300 mg w celu lepszej kontroli glikemii

⁷² j.w.

Publikacja	Typ analizy	Populacja	Kraj analizy	Model	Porównywane schematy leczenia	Horyzont czasowy analizy	Perspektywa	Inkrementalny koszt całkowity	Inkrementalne QALY	Wynik analizy	Efektywność kosztowa KAN
		niepowodzeniu terapii MET+SU		Diabetes Model	KAN300+MET+SU vs insuliny NPH+MET+SU			b/d	0,106	ICUR = 69081 PLN/QALY	Tak
Szmurlo 2014b	CUA	pacjenci z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii MET	Polska	IMS CORE Diabetes Model	KAN100+MET vs SU(glimepiryd)+MET	b/d	płatnika publicznego w Polsce	b/d	0,112	ICUR = 28454 PLN/QALY	Tak
					KAN300+MET vs SU(glimepiryd)+MET			b/d	0,14	ICUR = 73102 PLN/QALY	Tak
Troelsgaard 2014a	CUA	pacjenci z cukrzycą typu 2	Norwegia	IMS CORE Diabetes Model	KAN ⁷³ +MET vs SU+MET	b/d	b/d	5757,80 NOK ⁷⁴	0,0726	ICUR = 79309 NOK/QALY	Tak
					KAN ⁷⁵ +MET+SU vs SITA+MET+SU			- 556 NOK	0,021	dominacja	Tak
Troelsgaard 2014b	CUA	pacjenci z cukrzycą typu 2	Portugalia	IMS CORE Diabetes Model	KAN ⁷⁶ +MET+SU vs SITA100+MET+SU	30 lat	społeczna	- 171 EUR	0,033	dominacja	Tak
Troelsgaard 2014c	CUA	pacjenci z cukrzycą typu 2	Słowacja	IMS CORE Diabetes Model	KAN100+MET+SU vs SITA100+MET+SU	b/d	płatnika publicznego na Słowacji	b/d	b/d	ICUR = 5251 EUR/QALY	Tak

⁷³ W przypadku KAN założono średnią ważoną wyników dla dawek 100 mg i 300 mg w proporcji 80:20

⁷⁴ NOK – korony norweskie

⁷⁵ W przypadku KAN założono średnią ważoną wyników dla dawek 100 mg i 300 mg w proporcji 80:20

⁷⁶ W przypadku KAN założono średnią ważoną wyników dla dawek 100 mg i 300 mg w proporcji 65:35

Publikacja	Typ analizy	Populacja	Kraj analizy	Model	Porównywane schematy leczenia	Horyzont czasowy analizy	Perspektywa	Inkrementalny koszt całkowity	Inkrementalne QALY	Wynik analizy	Efektywność kosztowa KAN
Troelsgaard 2014d	CUA	pacjenci z cukrzycą typu 2	Czechy	IMS CORE Diabetes Model	KAN100+MET vs SU(glimepiryd)+MET	b/d	płatnika publicznego w Czechach	b/d	b/d	ICUR = 626939 Kc/QALY ⁷⁷	Tak
					KAN100+MET+SU vs SITA100+MET+SU			b/d	b/d	ICUR = 335759 Kc/QALY	Tak

⁷⁷ Kc – korony czeskie

17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Invokana® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [60]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Ponadto w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zasadnym byłoby umieszczenie leku Invokana® w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

Założono, że podstawę limitu w nowoutworzonej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku *Invokana® 100 mg, tabletki powlekane*.

17.4. Dane wykorzystane w szacowaniu kosztów

Tabela 82.

Charakterystyka kosztowa refundowanych doustnych leków przeciwcukrzycowych zawierających MET

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Metformini hydrochloridum	Etform, tabletki powlekane, 1000 mg	120 tabl.	5909991352417	21,49	22,56	28,60	28,60	6,40
Metformini hydrochloridum	Etform, tabletki powlekane, 1000 mg	60 tabl.	5909991352400	10,75	11,29	15,15	14,81	3,54
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765423	5,50	5,78	8,05	7,41	3,84
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765430	11,23	11,79	15,65	14,81	4,04
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765379	2,86	3,00	4,18	3,70	3,68
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765386	5,62	5,90	8,17	7,41	3,96
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765393	4,47	4,69	6,69	6,29	3,60
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765409	9,55	10,03	13,53	12,59	4,14
Metforminum	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698141	5,62	5,90	8,17	7,41	3,96
Metforminum	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698172	8,42	8,84	12,00	11,11	4,09

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Metforminum	Eform 850, tabl. powl., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698257	7,99	8,39	11,89	11,89	3,20
Metforminum	Eform 850, tabl. powl., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698271	11,99	12,59	17,10	17,10	4,08
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078974	5,66	5,94	8,21	7,41	4,00
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078981	11,87	12,46	16,32	14,81	4,71
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990078998	17,14	18,00	23,04	22,22	5,62
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078943	3,22	3,38	4,56	3,70	4,06
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078950	6,42	6,74	9,01	7,41	4,80
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990078967	8,56	8,99	12,14	11,11	4,23
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990079001	4,75	4,99	6,99	6,29	3,90
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990079025	9,50	9,98	13,48	12,59	4,09
Metforminum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990079032	14,58	15,31	19,82	18,88	5,02
Metforminum	Glucophage, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	5909990789306	9,55	10,03	13,53	12,59	4,14
Metforminum	Glucophage 1000 mg, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990717248	5,71	6,00	8,27	7,41	4,06

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Metforminum	Glucophage 500 mg, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	5909990789276	3,99	4,19	5,37	3,70	4,87
Metforminum	Glucophage 850 mg, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	5909990789290	5,72	6,01	8,00	6,29	4,91
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	5909990864461	31,53	33,11	36,97	14,81	25,36
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990624751	7,87	8,26	9,44	3,70	8,94
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990624768	15,76	16,55	18,82	7,41	14,61
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990213429	11,77	12,36	14,13	5,55	11,78
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990213436	23,64	24,82	27,97	11,11	20,06
Metforminum	Metfogamma 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990654598	5,40	5,67	7,94	7,41	3,73
Metforminum	Metfogamma 850, tabl. powl., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991032913	4,00	4,20	6,20	6,20	3,20
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	5909991252069	22,14	23,25	29,29	29,29	6,40
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	5909990053056	5,72	6,01	8,27	7,41	4,06
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	5909990933181	11,39	11,96	15,82	14,81	4,21
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 tabl.	5909990933198	16,84	17,68	22,72	22,22	5,30

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316	3,40	3,57	4,75	3,70	4,25
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	5909990935253	5,71	6,00	8,27	7,41	4,06
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718	5,29	5,55	7,55	6,29	4,46
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	5909990935260	9,71	10,20	13,70	12,59	4,31
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	5909990935277	14,31	15,03	19,54	18,88	4,74
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5909990652112	7,88	8,27	9,45	3,70	8,95
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	5909990933167	15,61	16,39	18,66	7,41	14,45
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	5909990933174	23,38	24,55	27,70	11,11	19,79
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	5909990705894	4,05	4,25	6,53	6,53	3,20
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	5909990705474	2,05	2,15	3,33	3,33	3,20
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	5909990705726	3,02	3,17	5,18	5,18	3,20
Metforminum	Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990462018	2,81	2,95	4,13	3,70	3,63
Metforminum	Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990928019	4,75	4,99	6,99	6,29	3,90
Metforminum	Metifor, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990495115	2,81	2,95	4,13	3,70	3,63
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	5909990221028	22,46	23,58	29,62	29,62	6,40

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990220984	5,62	5,90	8,17	7,41	3,96
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	5909990220991	11,23	11,79	15,65	14,81	4,04
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	5909990221004	16,85	17,69	22,73	22,22	5,31
Metforminum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	120 szt. (12 blist.po 10 szt.)	5909990457236	11,23	11,79	15,65	14,81	4,04
Metforminum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990457212	3,24	3,40	4,58	3,70	4,08
Metforminum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990457229	5,62	5,90	8,17	7,41	3,96
Metforminum	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	90 tabl.	4013054024331	8,42	8,84	12,00	11,11	4,09
Metforminum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	5909990457335	19,09	20,04	25,55	25,18	5,81
Metforminum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990457311	4,77	5,01	7,01	6,29	3,92
Metforminum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	60 tabl.	5909990457328	9,45	9,92	13,43	12,59	4,04
Metforminum	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	90 szt.	4013054024348	14,32	15,04	19,55	18,88	4,75

Tabela 83.
Charakterystyka kosztowa refundowanych doustnych leków przeciwcukrzycowych zawierających SU

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Gliclazidum	Clazicon, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909991267155	9,72	10,21	12,58	8,23	7,55
Gliclazidum	Clazicon, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991267162	9,72	10,21	12,58	8,23	7,55
Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 szt. (2 blist.po 20 szt.)	5909990359912	9,18	9,64	11,30	5,49	9,01
Gliclazidum	Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909990795093	14,15	14,86	17,23	8,23	12,20
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	5909990443017	21,55	22,63	25,00	8,23	19,97
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909990774746	21,38	22,45	24,82	8,23	19,79
Gliclazidum	Diazidan, tabl., 80 mg	60 szt. (3 blist.po 20 szt.)	5909990911127	13,82	14,51	16,89	8,23	11,86
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	120 tabl.	5909991200237	25,81	27,10	31,09	16,46	21,03
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909990647224	14,42	15,14	17,51	8,23	12,48
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 szt.	5909990647231	21,60	22,68	25,99	12,35	18,44
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991056100	14,04	14,74	17,11	8,23	12,08
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	5909991056131	28,08	29,48	33,47	16,46	23,41

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Gliclazidum	Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	30 tabl.	5909991267230	19,39	20,36	23,67	12,35	16,12
Gliclazidum	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909991004002	11,88	12,47	14,84	8,23	9,81
Gliclazidum	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl.	5909991004026	17,82	18,71	22,02	12,35	14,47
Gliclazidum	Gliclazide Zentiva, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991205867	9,67	10,15	12,52	8,23	7,49
Gliclazidum	Oziclade MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909991226299	12,92	13,57	15,93	8,23	10,90
Gliclazidum	Oziclade MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	5909991226305	25,84	27,13	31,12	16,46	21,06
Gliclazidum	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990828340	14,04	14,74	17,11	8,23	12,08
Gliclazidum	Symazide MR 60, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909991257392	9,57	10,05	12,42	8,23	7,39
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990744817	4,61	4,84	6,09	4,12	5,17
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990744916	7,78	8,17	10,53	8,23	5,50
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990745012	12,96	13,61	16,92	12,35	9,37
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990745111	11,88	12,47	16,46	16,46	6,40
Glimepiridum	Avaron, tabl., 1 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090715	3,19	3,35	4,60	4,12	3,68
Glimepiridum	Avaron, tabl., 2 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090814	6,75	7,09	9,45	8,23	4,42
Glimepiridum	Avaron, tabl., 3 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090913	9,99	10,49	13,80	12,35	6,25

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Glimepiridum	Avaron, tabl., 4 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991091019	13,93	14,63	18,62	16,46	8,56
Glimepiridum	Diaril, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566082	4,10	4,31	5,56	4,12	4,64
Glimepiridum	Diaril, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566105	6,70	7,04	9,41	8,23	4,38
Glimepiridum	Diaril, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566129	9,61	10,09	13,40	12,35	5,85
Glimepiridum	Diaril, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566143	11,83	12,42	16,41	16,41	6,40
Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097615	3,89	4,08	5,33	4,12	4,41
Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097516	7,86	8,25	10,62	8,23	5,59
Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097417	11,56	12,14	15,45	12,35	7,90
Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097318	13,82	14,51	18,51	16,46	8,45
Glimepiridum	Glidiamid, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430543	6,64	6,97	9,34	8,23	4,31
Glimepiridum	Glidiamid, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430567	13,35	14,02	18,01	16,46	7,95
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337453	3,24	3,40	4,65	4,12	3,73
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337521	6,48	6,80	9,17	8,23	4,14

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338078	9,72	10,21	13,52	12,35	5,97
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338146	12,96	13,61	17,60	16,46	7,54
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338207	20,52	21,55	26,79	24,69	11,70
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990718566	2,48	2,60	3,85	3,85	3,20
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990719501	4,97	5,22	7,59	7,59	3,20
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990719570	7,18	7,54	10,85	10,85	4,80
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990719648	8,64	9,07	13,06	13,06	6,40
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 1 mg	30 szt.	5909991075378	2,72	2,86	4,11	4,11	3,20
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 2 mg	30 szt.	5909991075590	5,44	5,71	8,08	8,08	3,20
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 3 mg	30 szt.	5909991075798	8,10	8,51	11,82	11,82	4,80
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 4 mg	30 szt.	5909991075996	10,80	11,34	15,33	15,33	6,40
Glimepiridum	Glimorion, tabl., 1 mg	30 szt.	5909991325282	2,43	2,55	3,80	3,80	3,20
Glimepiridum	Glimorion, tabl., 2 mg	30 szt.	5909991325305	4,59	4,82	7,19	7,19	3,20
Glimepiridum	Glimorion, tabl., 3 mg	30 szt.	5909991325312	6,91	7,26	10,57	10,57	4,80
Glimepiridum	Glimorion, tabl., 4 mg	30 szt.	5909991325329	8,64	9,07	13,06	13,06	6,40
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990085903	3,12	3,28	4,53	4,12	3,61
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990085927	5,69	5,97	8,34	8,23	3,31
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990085934	8,61	9,04	12,35	12,35	4,80

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990085941	11,56	12,14	16,13	16,13	6,40
Glimepiridum	Synglic, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570348	3,02	3,17	4,43	4,12	3,51
Glimepiridum	Synglic, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570355	5,70	5,99	8,36	8,23	3,33
Glimepiridum	Synglic, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570362	7,68	8,06	11,37	11,37	4,80
Glimepiridum	Synglic, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573196	10,80	11,34	15,33	15,33	6,40
Glimepiridum	Synglic, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570379	17,82	18,71	23,95	23,95	9,60
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990791712	5,35	5,62	6,87	4,12	5,95

Tabela 84.
Charakterystyka kosztowa leków zawierających SITA

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena (PLN)
Sitagliptin	Januvia, tabl. powł. 100 mg	28 tabletek	146,99
Sitagliptin	Ristaben, tabl. powł. 100 mg	28 tabletek	135,99

Tabela 85.
Charakterystyka kosztowa insuliny

Typ insuliny	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Insuliny MIX	Insulini inieccio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990915613	85,68	89,96	102,71	97,66	9,05
Insuliny MIX	Insulini inieccio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990238323	89,68	94,16	106,92	97,66	13,26
Insuliny MIX	Insulini inieccio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990347124	90,94	95,49	108,24	97,66	14,58
Insuliny MIX	Insulini inieccio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990348121	90,94	95,49	108,24	97,66	14,58

Typ insuliny	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Insuliny MIX	Insulini iniectione neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909991022921	80,46	84,48	97,23	97,23	4,00
Insuliny MIX	Insulini iniectione neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909991023027	80,46	84,48	97,23	97,23	4,00
Insuliny MIX	Insulini iniectione neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909991023126	80,46	84,48	97,23	97,23	4,00
Insuliny MIX	Insulini iniectione neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909991023324	80,46	84,48	97,23	97,23	4,00
Insuliny bolus	Insulini iniectione neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990237920	84,55	88,78	101,53	97,66	7,87
Insuliny bolus	Insulini iniectione neutralis	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990914715	85,68	89,96	102,71	97,66	9,05
Insuliny MIX	Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	5909990879915	117,77	123,66	136,41	97,66	42,75

Typ insuliny	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Insuliny MIX	Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	5909990614981	117,77	123,66	136,41	97,66	42,75
Insuliny bolus	Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	5909990451814	117,77	123,66	136,41	97,66	42,75
Insuliny LAA	Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfil)	5909990005741	201,48	211,55	228,26	178,86	103,06
Insuliny LAA	Insulinum glargine	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	5909991201982	320,76	336,80	357,72	357,72	107,32
Insuliny LAA	Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	5909990895717	172,80	181,44	198,15	178,86	72,95
Insuliny LAA	Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990617555	172,80	181,44	198,15	178,86	72,95
Insuliny LAA	Insulinum glargine	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	5909991231538	481,14	505,20	530,33	530,33	159,10
Insuliny bolus	Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	5909990008483	72,10	75,71	85,87	65,11	23,96

Typ insuliny	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Insuliny bolus	Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml OPTIPEN	5909990008575	108,15	113,56	126,31	97,66	32,65
Insuliny bolus	Insulinum glulisinum	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.po 3 ml	5909990617197	108,15	113,56	126,31	97,66	32,65
Insuliny MIX	Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	5909990853014	53,92	56,62	66,78	65,11	4,87
Insuliny MIX	Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990853113	80,87	84,91	97,66	97,66	4,00
Insuliny MIX	Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990853311	80,87	84,91	97,66	97,66	4,00
Insuliny MIX	Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990853519	80,87	84,91	97,66	97,66	4,00
Insuliny NPH	Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	5909990852314	53,92	56,62	66,78	65,11	4,87

Typ insuliny	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Insuliny NPH	Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990852413	80,87	84,91	97,66	97,66	4,00
Insuliny bolus	Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	5909990852017	53,92	56,62	66,78	65,11	4,87
Insuliny bolus	Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990852116	80,87	84,91	97,66	97,66	4,00
Insuliny MIX	Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990246014	82,78	86,92	99,67	97,66	6,01
Insuliny NPH	Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990246717	82,78	86,92	99,67	97,66	6,01
Insuliny bolus	Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990247011	82,78	86,92	99,67	97,66	6,01
Insuliny NPH	Insulinum humanum	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	5909990672448	80,46	84,48	97,23	97,23	4,00

Typ insuliny	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Insuliny MIX	Insulinum humanum	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990672585	80,46	84,48	97,23	97,23	4,00
Insuliny bolus	Insulinum humanum	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	5909990672363	80,46	84,48	97,23	97,23	4,00
Insuliny NPH	Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909991022525	80,46	84,48	97,23	97,23	4,00
Insuliny bolus	Insulinum humanum	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909991022822	80,46	84,48	97,23	97,23	4,00
Insuliny NPH	Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990348923	85,88	90,17	102,92	97,66	9,26

Typ insuliny	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Insuliny NPH	Insulinum isophanum	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990915019	85,68	89,96	102,71	97,66	9,05
Insuliny bolus	Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 szt.	5909991333553	173,03	181,68	198,43	195,32	11,11
Insuliny bolus	Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	5909990005536	173,02	181,67	198,42	195,32	11,10
Insuliny MIX	Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990455010	115,35	121,12	133,87	97,66	40,21
Insuliny MIX	Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990455614	115,35	121,12	133,87	97,66	40,21
Insuliny bolus	Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	5909990692422	115,35	121,12	133,87	97,66	40,21

Tabela 86.
Charakterystyka kosztowa statyn

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909990787586	7,94	8,34	9,64	4,07	6,79
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990787609	14,74	15,48	17,93	8,15	12,23
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909990787647	26,68	28,01	32,12	16,29	20,72
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909990991815	7,94	8,34	9,64	4,07	6,79
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990336647	23,81	25,00	28,43	12,22	19,88
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990991914	10,91	11,46	13,91	8,15	8,21
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 20 mg	60 tabl.	5909991013806	21,60	22,68	26,78	16,29	15,38
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	5909990419173	32,72	34,36	39,75	24,44	22,64
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 30 mg	30 szt.	5909990885282	14,36	15,08	18,51	12,22	9,96
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 30 mg	60 tabl.	5909990885299	27,22	28,58	33,98	24,44	16,87
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909990623464	21,60	22,68	26,78	16,29	15,38
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 40 mg	60 tabl.	5909990623471	43,20	45,36	51,76	32,58	28,95
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 40 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990623488	68,04	71,44	79,79	48,87	45,58
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 60 mg	30 szt.	5909990885336	34,56	36,29	41,69	24,44	24,58
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	5909990885374	45,36	47,63	54,03	32,58	31,22
Atorvastatinum	Atorvagen, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990938926	7,78	8,17	10,61	8,15	4,91
Atorvastatinum	Atorvagen, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909990938995	15,55	16,33	20,43	16,29	9,03
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909990887262	3,08	3,23	4,53	4,07	1,68

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990887279	6,26	6,57	9,02	8,15	3,32
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990887286	12,20	12,81	16,91	16,29	5,51
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990900053	3,43	3,60	4,90	4,07	2,05
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990899920	6,91	7,26	9,71	8,15	4,01
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990900275	14,04	14,74	18,84	16,29	7,44
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	5909990900459	24,62	25,85	32,26	32,26	9,68
Atorvastatinum	Atorvastatin Vitama, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909991200787	6,16	6,47	8,92	8,15	3,22
Atorvastatinum	Atorvastatin Vitama, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909991201050	12,31	12,93	17,03	16,29	5,63
Atorvastatinum	Atorvastatinum 123ratio, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990848904	4,27	4,48	5,78	4,07	2,93
Atorvastatinum	Atorvastatinum 123ratio, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990849086	7,77	8,16	10,61	8,15	4,91
Atorvastatinum	Atorvastatinum 123ratio, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990849246	15,44	16,21	20,31	16,29	8,91
Atorvastatinum	Atorvasterol, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990077847	7,99	8,39	9,69	4,07	6,84
Atorvastatinum	Atorvasterol, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	5909990077939	15,98	16,78	19,23	8,15	13,53
Atorvastatinum	Atorvasterol, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	5909990078028	31,97	33,57	37,67	16,29	26,27
Atorvastatinum	Atorvasterol, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	5909991041298	28,26	29,67	36,07	32,58	13,26

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573400	7,34	7,71	9,01	4,07	6,16
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573530	12,42	13,04	15,49	8,15	9,79
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573547	23,22	24,38	28,48	16,29	17,08
Atorvastatinum	Atractin, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078141	6,03	6,33	7,63	4,07	4,78
Atorvastatinum	Atractin, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078264	11,88	12,47	14,92	8,15	9,22
Atorvastatinum	Atractin, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078356	23,76	24,95	29,05	16,29	17,65
Atorvastatinum	Atrox, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	5909991011383	32,83	34,47	40,87	32,58	18,06
Atorvastatinum	Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991124618	7,75	8,14	9,44	4,07	6,59
Atorvastatinum	Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	60 tabl.	5907695215137	6,34	6,66	9,11	8,15	3,41
Atorvastatinum	Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	90 szt.	5907695215359	9,16	9,62	13,05	12,22	4,50
Atorvastatinum	Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991124717	12,05	12,65	15,10	8,15	9,40
Atorvastatinum	Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	60 tabl.	5907695215144	12,68	13,31	17,41	16,29	6,01
Atorvastatinum	Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	5907695215366	18,32	19,24	24,63	24,44	7,52
Atorvastatinum	Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991124816	24,17	25,38	29,48	16,29	18,08
Atorvastatinum	Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	60 tabl.	5907695215151	25,36	26,63	33,03	32,58	10,22
Atorvastatinum	Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	90 szt.	5907695215373	36,63	38,46	46,81	46,81	14,04

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Atorvastatinum	Corator, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909991150914	7,14	7,50	8,80	4,07	5,95
Atorvastatinum	Corator, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991151010	12,04	12,64	15,09	8,15	9,39
Atorvastatinum	Corator, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991151119	20,49	21,51	25,61	16,29	14,21
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909990905508	4,86	5,10	6,40	4,07	3,55
Atorvastatinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 10 mg	60 tabl.	5909990905539	6,16	6,47	8,92	8,15	3,22
Atorvastatinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 10 mg	90 tabl.	5909990905553	9,23	9,69	13,12	12,22	4,57
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990905638	7,77	8,16	10,61	8,15	4,91
Atorvastatinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 20 mg	60 tabl.	5909990905652	12,31	12,93	17,03	16,29	5,63
Atorvastatinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	5909990905676	18,36	19,28	24,68	24,44	7,57
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909990905782	15,53	16,31	20,41	16,29	9,01
Atorvastatinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 40 mg	60 tabl.	5909990905805	24,47	25,69	32,09	32,09	9,63
Atorvastatinum	Lambrinex, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	5909990905867	36,72	38,56	46,91	46,91	14,07
Atorvastatinum	Larus, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078530	6,19	6,50	7,80	4,07	4,95
Atorvastatinum	Larus, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078707	6,66	6,99	9,44	8,15	3,74

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Atorvastatinum	Larus, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078790	19,04	19,99	24,09	16,29	12,69
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909991042097	4,15	4,36	5,66	4,07	2,81
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909991042103	8,19	8,60	11,05	8,15	5,35
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909991042134	16,58	17,41	21,51	16,29	10,11
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	5909991042141	32,83	34,47	40,87	32,58	18,06
Atorvastatinum	Torvacard, tabl. powl., 80 mg	30 tabl.	5909990957071	39,59	41,57	47,97	32,58	25,16
Atorvastatinum	Torvacard 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338290	7,86	8,25	9,55	4,07	6,70
Atorvastatinum	Torvacard 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338368	11,34	11,91	14,36	8,15	8,66
Atorvastatinum	Torvacard 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338436	19,98	20,98	25,08	16,29	13,68
Atorvastatinum	Torvacard 40, tabl. powl., 40 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990338443	59,94	62,94	71,29	48,87	37,08
Atorvastatinum	Torvalipin, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990053179	7,29	7,65	8,95	4,07	6,10
Atorvastatinum	Torvalipin, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990053230	11,34	11,91	14,36	8,15	8,66
Atorvastatinum	Torvalipin, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990053278	19,44	20,41	24,51	16,29	13,11
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990998814	7,99	8,39	9,69	4,07	6,84
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990998821	15,98	16,78	19,23	8,15	13,53

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powl., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990998838	23,76	24,95	28,38	12,22	19,83
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990998913	12,96	13,61	16,06	8,15	10,36
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powl., 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990998920	23,22	24,38	28,48	16,29	17,08
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powl., 20 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	5909990998937	34,02	35,72	41,12	24,44	24,01
Atorvastatinum	Tulip 40 mg, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909990810161	16,42	17,24	21,34	16,29	9,94
Atorvastatinum	Tulip 40 mg, tabl. powl., 40 mg	60 tabl.	5909990810178	27,71	29,10	35,50	32,58	12,69
Atorvastatinum	Tulip 40 mg, tabl. powl., 40 mg	90 tabl.	5909990810185	41,55	43,63	51,98	48,87	17,77
Atorvastatinum	Tulip 80 mg, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	5909990810208	43,20	45,36	51,76	32,58	28,95
Lovastatinum	Liprox, tabl., 20 mg	28 szt.	5909990842315	12,85	13,49	14,57	3,38	12,20
Lovastatinum	Lovasterol, tabl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990422159	13,93	14,63	15,71	3,38	13,34
Lovastatinum	Lovastin, tabl., 20 mg	28 szt.	5909990756629	11,99	12,59	13,67	3,38	11,30
Rosuvastatinum	Astrium, tabletki powlekane, 10 mg	28 tabl.	5909991264918	5,44	5,71	8,03	7,60	2,71
Rosuvastatinum	Astrium, tabletki powlekane, 10 mg	30 tabl.	5909991264925	5,83	6,12	8,57	8,15	2,87
Rosuvastatinum	Astrium, tabletki powlekane, 20 mg	28 tabl.	5909991264994	10,89	11,43	15,36	15,21	4,71
Rosuvastatinum	Astrium, tabletki powlekane, 20 mg	30 tabl.	5909991265007	11,66	12,24	16,34	16,29	4,94
Rosuvastatinum	Astrium, tabletki powlekane, 40 mg	28 tabl.	5909991265076	21,77	22,86	29,00	29,00	8,70
Rosuvastatinum	Astrium, tabletki powlekane, 40 mg	30 tabl.	5909991265083	23,33	24,50	30,91	30,91	9,27
Rosuvastatinum	Astrium, tabletki powlekane, 5 mg	28 tabl.	5909991264840	2,72	2,86	4,07	3,80	1,41

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Rosuvastatinum	Astrium, tabletki powlekane, 5 mg	30 tabl.	5909991264857	2,92	3,07	4,37	4,07	1,52
Rosuvastatinum	Crosuvo, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909991021184	5,70	5,99	8,31	7,60	2,99
Rosuvastatinum	Crosuvo, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909991021337	11,56	12,14	16,07	15,21	5,42
Rosuvastatinum	Crosuvo, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909991021375	22,66	23,79	29,93	29,93	8,98
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909991000141	8,02	8,42	10,74	7,60	5,42
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909991000158	15,69	16,47	20,40	15,21	9,75
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909991000165	23,11	24,27	30,41	30,41	9,12
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	5909991000103	4,70	4,94	6,15	3,80	3,49
Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909990919604	6,12	6,43	8,88	8,15	3,18
Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990919659	12,42	13,04	17,14	16,29	5,74
Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909990919673	24,52	25,75	32,15	32,15	9,65
Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	5909990919574	3,07	3,22	4,52	4,07	1,67
Rosuvastatinum	Rosugen, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990921997	5,44	5,71	8,03	7,60	2,71
Rosuvastatinum	Rosugen, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909990922185	10,89	11,43	15,36	15,21	4,71
Rosuvastatinum	Rosugen, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909990922406	21,77	22,86	29,00	29,00	8,70
Rosuvastatinum	Rosugen, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	5909990921805	2,72	2,86	4,07	3,80	1,41
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909991085674	5,79	6,08	8,40	7,60	3,08
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powl., 10 mg	56 szt.	5909991085698	11,60	12,18	16,11	15,21	5,46
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909991085759	11,58	12,16	16,09	15,21	5,44
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powl., 20 mg	56 szt.	5909991085773	23,19	24,35	30,49	30,41	9,20
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909991085841	23,16	24,32	30,46	30,41	9,17

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powl., 40 mg	56 szt.	5909991085865	46,40	48,72	58,07	58,07	17,42
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	5909991085599	2,89	3,03	4,24	3,80	1,58
Rosuvastatinum	Rosutrox, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	5909991085636	5,80	6,09	8,41	7,60	3,09
Rosuvastatinum	Roswera, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990895250	13,50	14,18	16,50	7,60	11,18
Rosuvastatinum	Roswera, tabletki powlekane, 10 mg	90 tabl.	5909990895304	18,57	19,50	24,90	24,44	7,79
Rosuvastatinum	Roswera, tabl., 15 mg	28 szt.	5909990895380	14,31	15,03	18,26	11,40	10,28
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powl., 15 mg	56 szt.	5909990895403	25,27	26,53	31,66	22,81	15,69
Rosuvastatinum	Roswera, tabletki powlekane, 15 mg	90 tabl.	5909990895458	27,85	29,24	36,13	36,13	10,84
Rosuvastatinum	Roswera, tabl., 20 mg	28 szt.	5909990895533	19,44	20,41	24,34	15,21	13,69
Rosuvastatinum	Roswera, tabletki powlekane, 20 mg	90 tabl.	5909990895588	37,13	38,99	47,34	47,34	14,20
Rosuvastatinum	Roswera, tabl., 30 mg	28 szt.	5909990895663	26,89	28,23	33,37	22,81	17,40
Rosuvastatinum	Roswera, tabl. powl., 30 mg	56 szt.	5909990895687	50,54	53,07	61,03	45,62	29,10
Rosuvastatinum	Roswera, tabletki powlekane, 30 mg	90 tabl.	5909990895724	55,70	58,49	68,84	68,84	20,65
Rosuvastatinum	Roswera, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990895786	38,88	40,82	46,96	30,41	25,67
Rosuvastatinum	Roswera, tabletki powlekane, 40 mg	90 tabl.	5909990895892	74,26	77,97	90,27	90,27	27,08
Rosuvastatinum	Roswera, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990895106	7,94	8,34	9,55	3,80	6,89
Rosuvastatinum	Roswera, tabletki powlekane, 5 mg	90 tabl.	5909990895182	9,29	9,75	13,18	12,22	4,63
Rosuvastatinum	Suvaradio, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990791743	5,81	6,10	8,42	7,60	3,10
Rosuvastatinum	Suvaradio, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909990791873	11,61	12,19	16,12	15,21	5,47
Rosuvastatinum	Suvaradio, tabletki powlekane, 40 mg	28 szt.	5909990792009	22,84	23,98	30,12	30,12	9,04
Rosuvastatinum	Suvaradio, tabletki powlekane, 5 mg	28 szt.	5909990791606	2,85	2,99	4,20	3,80	1,54

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990802623	5,72	6,01	8,32	7,60	3,00
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powl., 10 mg	56 szt.	5909990802647	11,50	12,08	16,02	15,21	5,37
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powl., 15 mg	28 szt.	5909991333959	8,59	9,02	12,25	11,40	4,27
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powl., 15 mg	56 szt.	5909991333973	17,16	18,02	23,17	22,81	7,20
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909990802685	12,96	13,61	17,54	15,21	6,89
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powl., 20 mg	56 szt.	5909990802708	22,68	23,81	29,95	29,95	8,99
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powl., 30 mg	28 szt.	5909991334062	17,16	18,02	23,17	22,81	7,20
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powl., 30 mg	56 szt.	5909991334086	34,33	36,05	44,01	44,01	13,20
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909990802753	22,68	23,81	29,95	29,95	8,99
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powl., 40 mg	56 szt.	5909990802777	45,36	47,63	56,98	56,98	17,09
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	5909990802562	2,86	3,00	4,21	3,80	1,55
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	5909990802586	5,72	6,01	8,32	7,60	3,00
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990777785	6,74	7,08	9,40	7,60	4,08
Rosuvastatinum	Zaranta, tabletki powlekane, 15 mg	90 tabl.	5909991347079	27,54	28,92	35,81	35,81	10,74
Rosuvastatinum	Zaranta, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990777839	13,45	14,12	18,05	15,21	7,40
Rosuvastatinum	Zaranta, tabletki powlekane, 30 mg	90 tabl.	5909991347109	55,08	57,83	68,18	68,18	20,45
Simvastatinum	Apo-Simva 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990618279	6,43	6,75	7,62	2,72	5,72
Simvastatinum	Apo-Simva 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990618286	11,39	11,96	13,69	5,43	9,89

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Simvastatinum	Apo-Simva 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990618293	18,90	19,85	22,95	10,86	15,35
Simvastatinum	Simcovas, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990649532	6,05	6,35	7,97	5,07	4,42
Simvastatinum	Simcovas, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909991048488	2,38	2,50	4,22	4,22	1,27
Simvastatinum	Simcovas, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990649655	12,10	12,71	15,64	10,14	8,54
Simvastatinum	Simcovas, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909991048495	4,75	4,99	8,09	8,09	2,43
Simvastatinum	Simorion, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990793853	3,62	3,80	4,61	2,53	2,84
Simvastatinum	Simorion, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909990794140	5,94	6,24	7,86	5,07	4,31
Simvastatinum	Simorion, tabl. powl., 20 mg	98 szt.	5909990794157	18,36	19,28	23,61	17,74	11,19
Simvastatinum	Simorion, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909990794089	10,80	11,34	14,27	10,14	7,17
Simvastatinum	Simratio 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991019723	5,94	6,24	7,05	2,53	5,28
Simvastatinum	Simratio 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991019822	11,88	12,47	14,09	5,07	10,54
Simvastatinum	Simratio 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991019945	22,68	23,81	26,74	10,14	19,64
Simvastatinum	Simvacard 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990940110	5,86	6,15	6,96	2,53	5,19
Simvastatinum	Simvacard 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990940219	10,80	11,34	12,96	5,07	9,41
Simvastatinum	Simvacard 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990940318	22,03	23,13	26,06	10,14	18,96

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Simvastatinum	Simvachol, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990941025	3,67	3,85	4,65	2,53	2,88
Simvastatinum	Simvachol, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990941124	7,34	7,71	9,33	5,07	5,78
Simvastatinum	Simvachol, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990941223	14,69	15,42	18,35	10,14	11,25
Simvastatinum	Simvacor, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990336623	5,40	5,67	6,54	2,72	4,64
Simvastatinum	Simvacor, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990336630	10,80	11,34	13,07	5,43	9,27
Simvastatinum	Simvagamma 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991146016	4,10	4,31	5,18	2,72	3,28
Simvastatinum	Simvagamma 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991146115	8,10	8,51	10,24	5,43	6,44
Simvastatinum	Simvagamma 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991146214	17,82	18,71	21,81	10,86	14,21
Simvastatinum	Simvagen 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990743650	5,35	5,62	7,24	5,07	3,69
Simvastatinum	Simvagen 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990743667	10,69	11,22	14,15	10,14	7,05
Simvastatinum	SimvaHEXAL 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990623273	6,32	6,64	7,51	2,72	5,61
Simvastatinum	SimvaHEXAL 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990623297	12,64	13,27	15,00	5,43	11,20
Simvastatinum	SimvaHEXAL 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990623334	21,60	22,68	25,78	10,86	18,18

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990723591	3,02	3,17	3,99	2,53	2,22
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909990723812	4,32	4,54	6,16	5,07	2,61
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990723829	4,54	4,77	6,50	5,43	2,70
Simvastatinum	Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909990724031	8,64	9,07	12,00	10,14	4,90
Simvastatinum	Simvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5907553016012	4,75	4,99	6,61	5,07	3,06
Simvastatinum	Simvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5907553016029	8,64	9,07	12,00	10,14	4,90
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powl., 10 mg	100 szt.	5909990706464	3,60	3,78	6,45	6,45	1,94
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990706396	1,07	1,12	1,93	1,93	0,58
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	5909990706402	1,07	1,12	1,99	1,99	0,60
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powl., 20 mg	100 szt.	5909990706594	7,19	7,55	11,94	11,94	3,58
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909990706532	2,15	2,26	3,88	3,88	1,16
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909990706549	2,15	2,26	3,99	3,99	1,20
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powl., 40 mg	100 szt.	5909990706693	14,40	15,12	21,95	21,95	6,59

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909990706631	4,31	4,53	7,46	7,46	2,24
Simvastatinum	Simvastatinum Accord, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909990706648	4,31	4,53	7,63	7,63	2,29
Simvastatinum	Simvasterol, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990927616	6,05	6,35	7,16	2,53	5,39
Simvastatinum	Simvasterol, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990927715	12,10	12,71	14,33	5,07	10,78
Simvastatinum	Simvasterol, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990927838	24,19	25,40	28,33	10,14	21,23
Simvastatinum	Sistat, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909991261139	0,99	1,04	1,85	1,85	0,56
Simvastatinum	Sistat, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909991261184	1,99	2,09	3,72	3,72	1,12
Simvastatinum	Sistat, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909991261238	3,99	4,19	7,12	7,12	2,14
Simvastatinum	Vasilip, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5909990914012	5,29	5,55	6,36	2,53	4,59
Simvastatinum	Vasilip, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5909990914111	11,72	12,31	13,93	5,07	10,38
Simvastatinum	Vasilip, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909990982714	18,25	19,16	22,09	10,14	14,99
Simvastatinum	Vastan, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991073114	5,27	5,53	6,34	2,53	4,57
Simvastatinum	Vastan, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991073213	10,67	11,20	12,82	5,07	9,27
Simvastatinum	Ximve, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990935116	5,83	6,12	6,99	2,72	5,09
Simvastatinum	Ximve, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990055722	10,69	11,22	12,84	5,07	9,29

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Simvastatinum	Ximve, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990935215	11,45	12,02	13,75	5,43	9,95
Simvastatinum	Ximve, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990935314	19,01	19,96	23,06	10,86	15,46
Simvastatinum	Zocor 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990365913	9,50	9,98	10,79	2,53	9,02
Simvastatinum	Zocor 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990366026	15,52	16,30	17,92	5,07	14,37
Simvastatinum	Zocor 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990769124	23,98	25,18	28,10	10,14	21,00

Tabela 87.
Charakterystyka kosztowa inhibitorów ACE

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Benazeprilum	Lotensin, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990118915	20,57	21,60	23,65	7,21	20,42
Benazeprilum	Lotensin, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990119011	28,08	29,48	33,04	14,41	26,59
Benazeprilum	Lotensin, tabl. powl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990118816	15,64	16,42	17,45	3,60	17,05
Cilazaprilum	Cazaprol, tabl. powl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990678648	7,78	8,17	8,82	2,32	8,82
Cilazaprilum	Cazaprol, tabl. powl., 2.5 mg	28 szt.	5909990678655	12,10	12,71	14,25	5,40	12,05
Cilazaprilum	Cazaprol, tabl. powl., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990678679	19,44	20,41	23,23	10,81	18,39
Cilazaprilum	Cilan, tabl. powl., 0.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990066636	5,51	5,79	6,12	1,16	6,12
Cilazaprilum	Cilan, tabl. powl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990066667	9,50	9,98	10,64	2,32	10,64
Cilazaprilum	Cilan, tabl. powl., 2.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990066780	14,36	15,08	16,73	5,79	14,14
Cilazaprilum	Cilan, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990066803	22,46	23,58	26,56	11,58	21,38
Cilazaprilum + Hydrochlorothiazidum	Cazacombi, tabl. powl., 5+12,5 mg	28 szt.	5909990781676	19,44	20,41	23,23	10,81	18,39
Enalaprilum	Enarenal, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990015030	4,26	4,47	6,12	5,79	3,53

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Enalaprilum	Enarenal, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990015054	8,37	8,79	11,77	11,58	6,59
Enalaprilum	Enarenal, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990020836	7,88	8,27	11,25	11,25	6,40
Enalaprilum	Enarenal, tabl., 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990020829	14,58	15,31	20,12	20,12	12,80
Enalaprilum	Enarenal, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990014934	2,91	3,06	3,89	2,90	3,89
Enalaprilum	Enarenal, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990014958	5,31	5,58	7,23	5,79	4,64
Imidaprilum	Tanatril, tabl., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991069919	18,04	18,94	20,48	5,40	18,28
Imidaprilum	Tanatril, tabl., 20 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991070014	31,21	32,77	35,59	10,81	30,75
Imidaprilum	Tanatril, tabl., 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909991069810	11,88	12,47	13,24	2,70	13,24
Lisinoprilum	LisiHEXAL 10, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991235826	6,58	6,91	8,56	5,79	5,97
Lisinoprilum	LisiHEXAL 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991013417	9,72	10,21	11,86	5,79	9,27
Lisinoprilum	LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30 szt.	5909991235819	12,96	13,61	16,59	11,58	11,41
Lisinoprilum	LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991013516	15,12	15,88	18,86	11,58	13,68
Lisinoprilum	LisiHEXAL 20, tabletki, 20 mg	30 tabl.	5909991266608	11,02	11,57	14,55	11,58	9,37
Lisinoprilum	LisiHEXAL 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991013318	7,45	7,82	8,65	2,90	8,65

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Lisinoprilum	Lisinoratio 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990939817	10,48	11,00	12,66	5,79	10,07
Lisinoprilum	Lisinoratio 20, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990939916	16,74	17,58	20,56	11,58	15,38
Lisinoprilum	Lisinoratio 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990939718	6,91	7,26	8,09	2,90	8,09
Lisinoprilum	Lisiprol, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990682447	10,58	11,11	12,65	5,40	10,45
Lisinoprilum	Lisiprol, tabl., 20 mg	28 szt.	5909990682461	16,42	17,24	20,06	10,81	15,22
Lisinoprilum	Lisiprol, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990682409	6,91	7,26	8,03	2,70	8,03
Lisinoprilum	Ranopril, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991133122	7,51	7,89	9,43	5,40	7,23
Lisinoprilum	Ranopril, tabl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991133023	13,82	14,51	17,34	10,81	12,50
Lisinoprilum	Ranopril, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909991132927	3,73	3,92	4,69	2,70	4,69
Lisinoprilum + Amlodipinum	Dironorm, tabl., 10+5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990701803	16,20	17,01	18,66	5,79	16,07
Lisinoprilum + Amlodipinum	Dironorm, tabl., 20+10 mg	30 szt.	5909990761685	21,60	22,68	25,66	11,58	20,48
Lisinoprilum + Amlodipinum	Dironorm, tabl., 20+5 mg	30 szt.	5909990970520	19,44	20,41	23,39	11,58	18,21
Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum	Lisiprol HCT, tabl., 10+12,5 mg	30 szt.	5909990708352	12,85	13,49	15,14	5,79	12,55

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum	Lisiprol HCT, tabl., 20+12,5 mg	30 szt.	5909990708369	18,36	19,28	22,26	11,58	17,08
Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum	Lisiprol HCT, tabl., 20+25 mg	28 szt.	5909991167714	17,28	18,14	20,96	10,81	16,12
Perindoprilum	Erbugen, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990984954	5,94	6,24	7,89	5,79	5,30
Perindoprilum	Perindanor, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990957606	5,94	6,24	7,89	5,79	5,30
Perindoprilum	Perindanor, tabl., 8 mg	30 szt.	5909990957774	11,99	12,59	15,57	11,58	10,39
Perindoprilum	Prenessa, tabl., 4 mg	30 szt.	5909991263713	6,86	7,20	8,85	5,79	6,26
Perindoprilum	Prenessa, tabl., 4 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990569311	11,56	12,14	13,79	5,79	11,20
Perindoprilum	Prenessa, tabl., 8 mg	30 szt.	5909990662494	21,49	22,56	25,54	11,58	20,36
Perindoprilum	Prenessa, tabl., 8 mg	30 szt.	5909991263904	12,10	12,71	15,69	11,58	10,51
Perindoprilum	Prestarium 10 mg, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990336081	32,40	34,02	37,59	14,48	31,11
Perindoprilum	Prestarium 5 mg, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990337774	19,79	20,78	22,83	7,24	19,59
Perindoprilum	Vidotin, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990653614	6,91	7,26	8,91	5,79	6,32
Perindoprilum	Vidotin, tabl., 8 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990653621	13,82	14,51	17,50	11,58	12,32
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl., 4+10 mg	30 szt.	5909990908165	15,12	15,88	17,53	5,79	14,94
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl., 4+10 mg	90 tabl.	5909990908189	35,53	37,31	41,29	17,37	33,52

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl., 4+5 mg	30 szt.	5909990908134	15,12	15,88	17,53	5,79	14,94
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl., 4+5 mg	90 tabl.	5909990908158	35,53	37,31	41,29	17,37	33,52
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl., 8+10 mg	30 szt.	5909990908240	24,30	25,52	28,50	11,58	23,32
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl., 8+10 mg	90 tabl.	5909990908264	70,96	74,51	80,73	34,74	65,19
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl., 8+5 mg	30 szt.	5909990908196	24,30	25,52	28,50	11,58	23,32
Perindoprilum + Amlodipinum	Amlessa, tabl., 8+5 mg	90 tabl.	5909990908233	70,96	74,51	80,73	34,74	65,19
Perindoprilum + Amlodipinum	Co-Prestarium, tabl., 10+10 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	5909990669400	27,50	28,88	32,45	14,48	25,97
Perindoprilum + Amlodipinum	Co-Prestarium, tabl., 10+5 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	5909990669332	27,50	28,88	32,45	14,48	25,97
Perindoprilum + Amlodipinum	Co-Prestarium, tabl., 5+10 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	5909990669387	18,10	19,01	21,06	7,24	17,82
Perindoprilum + Amlodipinum	Co-Prestarium, tabl., 5+5 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	5909990669301	18,10	19,01	21,06	7,24	17,82
Perindoprilum + Amlodipinum	Prestozek Combi, tabl., 4 mg + 10 mg	30 szt.	5906414001860	9,99	10,49	12,14	5,79	9,55
Perindoprilum + Amlodipinum	Prestozek Combi, tabl., 4 mg + 10 mg	60 szt.	5906414001877	19,98	20,98	23,96	11,58	18,78
Perindoprilum + Amlodipinum	Prestozek Combi, tabl., 4 mg + 5 mg	30 szt.	5906414001839	9,99	10,49	12,14	5,79	9,55

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Perindoprilum + Amlodipinum	Prestozek Combi, tabl., 4 mg + 5 mg	60 szt.	5906414001846	19,98	20,98	23,96	11,58	18,78
Perindoprilum + Amlodipinum	Prestozek Combi, tabl., 8 mg + 10 mg	30 szt.	5906414001921	19,98	20,98	23,96	11,58	18,78
Perindoprilum + Amlodipinum	Prestozek Combi, tabl., 8 mg + 10 mg	60 szt.	5906414001938	39,96	41,96	46,77	23,16	36,41
Perindoprilum + Amlodipinum	Prestozek Combi, tabl., 8 mg + 5 mg	30 szt.	5906414001891	19,98	20,98	23,96	11,58	18,78
Perindoprilum + Amlodipinum	Prestozek Combi, tabl., 8 mg + 5 mg	60 szt.	5906414001907	39,96	41,96	46,77	23,16	36,41
Perindoprilum + Amlodipinum	Vilpin Combi, tabl., 10+10 mg	30 szt.	5909991137571	24,84	26,08	29,65	14,48	23,17
Perindoprilum + Amlodipinum	Vilpin Combi, tabl., 10+5 mg	30 szt.	5909991137526	24,84	26,08	29,65	14,48	23,17
Perindoprilum + Amlodipinum	Vilpin Combi, tabl., 5+10 mg	30 szt.	5909991137472	15,12	15,88	17,93	7,24	14,69
Perindoprilum + Amlodipinum	Vilpin Combi, tabl., 5+5 mg	30 szt.	5909991137212	15,12	15,88	17,93	7,24	14,69
Perindoprilum + Indapamidum	Co-Prenessa, tabl., 8+2,5 mg	30 szt.	5909990850167	21,60	22,68	25,66	11,58	20,48
Perindoprilum + Indapamidum	Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg tabletki, tabl., 4+1,25 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990746569	15,44	16,21	17,86	5,79	15,27
Perindoprilum + Indapamidum	Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg tabletki, tabl., 4+1,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990641086	15,44	16,21	17,86	5,79	15,27
Perindoprilum + Indapamidum	Indix Combi, tabl. powl., 2,5+0,625 mg	30 szt.	5909991050290	6,80	7,14	8,18	3,62	7,76

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Perindoprilum + Indapamidum	Indix Combi, tabl. powl., 5+1,25 mg	30 szt.	5909991050344	13,50	14,18	16,23	7,24	12,99
Perindoprilum + Indapamidum	Noliprel Bi-Forte, tabl. powl., 10+2,5 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	5909990707782	36,67	38,50	42,07	14,48	35,59
Perindoprilum + Indapamidum	Noliprel Forte, tabl. powl., 5+1,25 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	5909990055029	24,14	25,35	27,40	7,24	24,16
Perindoprilum + Indapamidum	Tertensif Bi-Kombi, tabl. powl., 10+2,5 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	5909990715206	36,67	38,50	42,07	14,48	35,59
Perindoprilum + Indapamidum	Tertensif Kombi, tabl. powl., 5+1,25 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	5909990055678	24,14	25,35	27,40	7,24	24,16
Quinaprilum	Accupro 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	5909990707010	13,39	14,06	15,17	3,86	14,51
Quinaprilum	Accupro 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	5909990707119	17,17	18,03	20,19	7,72	16,74
Quinaprilum	Accupro 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (4 blist.po 7 tabl.)	5909991080129	26,30	27,62	31,18	14,41	24,73
Quinaprilum	Accupro 5, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	5909990706914	10,80	11,34	11,89	1,93	11,89
Quinaprilum	Acurenal, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991125516	11,18	11,74	12,85	3,86	12,19
Quinaprilum	Acurenal, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991125615	15,34	16,11	18,27	7,72	14,82
Quinaprilum	Acurenal, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	5909990953882	25,26	26,52	30,23	15,44	23,32
Quinaprilum	Acurenal, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991125417	8,10	8,51	9,06	1,93	9,06
Quinaprilum	Pulsaren 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	5909991165710	12,80	13,44	15,60	7,72	12,15

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Ramiprilum	Ampril 10 mg, tabletki, 10 mg	30 tabletek	5909991340766	10,26	10,77	15,58	15,58	12,80
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabletki, 10 mg	30 szt.	5909991308971	11,34	11,91	16,72	16,72	12,80
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990571468	12,42	13,04	17,85	17,85	12,80
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990571475	24,84	26,08	33,54	33,54	25,60
Ramiprilum	Ampril 10mg tabletki, tabletki, 10 mg	30 szt.	5909991347420	10,80	11,34	16,15	16,15	12,80
Ramiprilum	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990571499	6,21	6,52	9,50	9,50	6,40
Ramiprilum	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990571505	12,96	13,61	18,42	18,42	12,80
Ramiprilum	Apo-Rami, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990653379	14,29	15,00	19,59	19,59	11,95
Ramiprilum	Apo-Rami, tabl., 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990653355	3,60	3,78	5,32	5,32	3,20
Ramiprilum	Apo-Rami, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990653362	7,19	7,55	10,37	10,37	5,97
Ramiprilum	Axtil, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337989	15,98	16,78	21,59	21,59	12,80
Ramiprilum	Axtil, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337958	4,00	4,20	5,85	5,79	3,26
Ramiprilum	Axtil, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337972	7,94	8,34	11,32	11,32	6,40
Ramiprilum	Ivipril, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990962020	13,28	13,94	18,53	18,53	11,95
Ramiprilum	Ivipril, tabl., 2,5 mg	28 szt.	5909990961955	3,42	3,59	5,13	5,13	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Ramiprilum	Ivipril, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990961986	6,64	6,97	9,79	9,79	5,97
Ramiprilum	Piramil, tabl., 10 mg	28 szt.	5909991286132	12,42	13,04	17,63	17,63	11,95
Ramiprilum	Piramil, tabletki, 10 mg	30 tabletek	5909991344603	10,26	10,77	15,58	15,58	12,80
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990661756	14,31	15,03	19,62	19,62	11,95
Ramiprilum	Piramil 2,5 mg, tabl., 2.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990212170	5,72	6,01	7,65	5,79	5,06
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990212248	7,88	8,27	11,25	11,25	6,40
Ramiprilum	Polpril, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990924653	14,71	15,45	20,04	20,04	11,95
Ramiprilum	Polpril, kaps. twarde, 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990694655	15,98	16,78	21,37	21,37	11,95
Ramiprilum	Polpril, tabl., 2.5 mg	28 szt.	5909990924608	3,67	3,85	5,38	5,38	3,20
Ramiprilum	Polpril, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990924646	7,35	7,72	10,54	10,54	5,97
Ramiprilum	Polpril, kaps. twarde, 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990694631	7,88	8,27	11,09	10,81	6,25
Ramiprilum	Ramicor, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909991093334	10,15	10,66	15,25	15,25	11,95
Ramiprilum	Ramicor, tabl. powl., 2.5 mg	28 tabl.	5909991093280	2,70	2,84	4,38	4,38	3,20
Ramiprilum	Ramicor, tabl. powl., 5 mg	28 tabl.	5909991093303	5,13	5,39	8,21	8,21	5,97
Ramiprilum	Ramipril Billev, tabl., 10 mg	28 szt.	5909991070540	14,69	15,42	20,01	20,01	11,95
Ramiprilum	Ramipril Billev, tabl., 5 mg	28 szt.	5909991070441	7,34	7,71	10,53	10,53	5,97
Ramiprilum	Ramistad 10, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990017461	10,18	10,69	15,28	15,28	11,95

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Ramiprilum	Ramistad 2,5, tabl., 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990017447	2,75	2,89	4,43	4,43	3,20
Ramiprilum	Ramistad 5, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990017454	5,56	5,84	8,66	8,66	5,97
Ramiprilum	Ramve 10 mg, kaps. twarde, 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047987	14,90	15,65	20,24	20,24	11,95
Ramiprilum	Ramve 2,5 mg, kaps. twarde, 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047949	3,46	3,63	5,17	5,17	3,20
Ramiprilum	Ramve 5 mg, kaps. twarde, 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990047963	7,45	7,82	10,64	10,64	5,97
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990916016	15,98	16,78	21,37	21,37	11,95
Ramiprilum	Tritace 2,5, tabl., 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990478217	8,10	8,51	10,05	5,40	7,85
Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990478316	9,83	10,32	13,14	10,81	8,30
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	5909991264673	10,80	11,34	15,93	15,93	11,95
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990610525	14,71	15,45	20,04	20,04	11,95
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	5909997203416	11,88	12,47	17,28	17,28	12,80
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	5909997211992	11,88	12,47	17,28	17,28	12,80
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	5909991226862	12,42	13,04	17,85	17,85	12,80
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990610532	15,88	16,67	21,49	21,49	12,80
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	90 szt.	5909991004392	47,09	49,44	58,90	58,90	38,40

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Ramiprilum	Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	90 szt.	5909991004378	11,77	12,36	16,34	16,34	9,60
Ramiprilum	Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990610433	3,67	3,85	5,38	5,38	3,20
Ramiprilum	Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990610440	3,94	4,14	5,79	5,79	3,20
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990610488	7,35	7,72	10,54	10,54	5,97
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	5909997212296	6,53	6,86	9,84	9,84	6,40
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990610495	7,78	8,17	11,14	11,14	6,40
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	90 szt.	5909991004385	23,54	24,72	30,94	30,94	19,20
Ramiprilum + Felodipinum	Delmuno 2,5, tabl. powl., 2,5+2,5 mg	28 szt.	5909990973118	11,34	11,91	13,45	5,40	11,25
Ramiprilum + Felodipinum	Delmuno 5, tabl. powl., 5+5 mg	28 szt.	5909990973217	14,58	15,31	18,13	10,81	13,29
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Ampril HD, tabl., 5+25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573233	12,96	13,61	16,59	11,58	11,41
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Ampril HL, tabl., 2,5+12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573226	10,80	11,34	12,99	5,79	10,40
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Ramicor Comb, tabl., 2,5+12,5 mg	28 szt.	5909991144227	4,88	5,12	6,66	5,40	4,46
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Ramicor Comb, tabl., 5+25 mg	28 szt.	5909991144234	9,76	10,25	13,07	10,81	8,23

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Ramizek HCT, tabl., 2,5+12,5 mg	30 szt.	5909991200152	6,48	6,80	8,45	5,79	5,86
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Ramizek HCT, tabl., 5+25 mg	30 szt.	5909991200183	12,96	13,61	16,59	11,58	11,41
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Tritace 2,5 Comb, tabl., 2,5+12,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990885312	8,10	8,51	10,05	5,40	7,85
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Tritace 5 Comb, tabl., 5+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990885411	9,83	10,32	13,14	10,81	8,30

Tabela 88.

Charakterystyka kosztowa leków stosowanych w przypadku wystąpienia działań niepożądanych w wyniku leczenia inhibitorami ACE

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Amiloridum + Hydrochlorothiazidum	Tialorid, tabl., 5+50 mg	50 tabl.	5909990206025	5,59	5,87	8,59	8,59	2,58
Amiloridum + Hydrochlorothiazidum	Tialorid mite, tabl., 2,5+25 mg	50 tabl.	5909990373819	5,19	5,45	6,92	4,93	3,47
Cloпамidum	Cloпамid VP, tabl., 20 mg	20 szt. (1 blist.po 20 szt.)	5909990141012	3,74	3,93	7,78	7,78	2,33
Indapamidum	Diuresin SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990975815	6,46	6,78	8,87	7,11	3,89
Indapamidum	Diuresin SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909991276621	10,09	10,59	14,21	14,21	4,26
Indapamidum	Indapamide KRKA, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	5909990957125	5,04	5,29	7,38	7,11	2,40
Indapamidum	Indapamide SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	5909990644933	4,86	5,10	7,19	7,11	2,21
Indapamidum	Indapamide SR Genoptim, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 tabl.	5909990799398	4,81	5,05	7,14	7,11	2,16
Indapamidum	Indapamide SR Mercapharm, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	5909991271671	4,54	4,77	6,86	6,86	2,06
Indapamidum	Indapamidum 123ratio, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990586806	4,87	5,11	7,20	7,11	2,22
Indapamidum	Indapen, tabl. powl., 2.5 mg	20 szt.	5909990863013	6,48	6,80	9,07	7,89	3,55

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Indapamidum	Indapen SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990665907	6,05	6,35	8,44	7,11	3,46
Indapamidum	Indapres, tabl. powl., 2,5 mg	30 szt.	5909990223121	6,48	6,80	9,95	9,95	2,99
Indapamidum	Indix SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	90 tabl.	5908289660401	15,12	15,88	20,56	20,56	6,17
Indapamidum	Indix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt.	5909991025014	5,40	5,67	7,76	7,11	2,78
Indapamidum	Ipres long 1,5, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990012688	6,45	6,77	8,86	7,11	3,88
Indapamidum	Ivipamid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt.	5909990834730	4,88	5,12	7,21	7,11	2,23
Indapamidum	Opamid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990770182	6,32	6,64	8,73	7,11	3,75
Indapamidum	Rawel SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990424801	5,29	5,55	7,64	7,11	2,66
Indapamidum	Rawel SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990424849	10,11	10,62	14,24	14,21	4,29
Indapamidum	Sympamid SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990734993	4,88	5,12	7,21	7,11	2,23
Indapamidum	Tertensif SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	5909990738212	10,58	11,11	13,20	7,11	8,22
Indapamidum + Amlodipinum	Tertens-AM, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 1,5+10 mg	30 szt.	5909991092566	12,69	13,32	15,41	7,11	10,43
Indapamidum + Amlodipinum	Tertens-AM, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 1,5+5 mg	30 szt.	5909991092597	11,61	12,19	14,28	7,11	9,30

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Furosemidum	Furosemidum Polfarmex, tabl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990223794	2,46	2,58	3,61	3,60	3,21
Furosemidum	Furosemidum Polpharma, tabl., 40 mg	30 szt.	5909990135028	2,45	2,57	3,60	3,60	3,20
Spironolactonum	Finospir, tabl., 100 mg	30 szt.	5909990965977	16,74	17,58	22,24	21,22	7,39
Spironolactonum	Finospir, tabl., 25 mg	100 szt.	5909990965861	15,12	15,88	20,02	17,69	7,64
Spironolactonum	Finospir, tabl., 25 mg	30 szt.	5909990965854	7,02	7,37	8,95	5,31	5,23
Spironolactonum	Finospir, tabl., 50 mg	100 szt.	5909990965885	27,54	28,92	35,37	35,37	10,61
Spironolactonum	Finospir, tabl., 50 mg	30 szt.	5909990965878	9,18	9,64	12,51	10,61	5,08
Spironolactonum	Ismian, tabl. powl., 100 mg	20 tabl.	5909991277192	9,53	10,01	13,62	13,62	4,09
Spironolactonum	Ismian, tabl. powl., 100 mg	30 tabl.	5909991277208	14,30	15,02	19,68	19,68	5,90
Spironolactonum	Ismian, tabl. powl., 25 mg	100 tabl.	5909991277123	11,91	12,51	16,65	16,65	5,00
Spironolactonum	Ismian, tabl. powl., 25 mg	20 tabl.	5909991277079	2,38	2,50	3,54	3,54	1,06
Spironolactonum	Ismian, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	5909991277086	3,56	3,74	5,32	5,31	1,60
Spironolactonum	Ismian, tabl. powl., 50 mg	30 tabl.	5909991277147	7,15	7,51	10,38	10,38	3,11
Spironolactonum	Spirohol, tabl., 25 mg	100 szt.	5909990110223	18,68	19,61	23,75	17,69	11,37
Spironolactonum	Spirohol, tabl., 25 mg	20 szt.	5909990110216	5,35	5,62	6,67	3,54	4,19
Spironolactonum	Spirohol, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	5909991244651	8,10	8,51	11,38	10,61	3,95
Spironolactonum	Spirohol, tabl. powl., 50 mg	60 szt.	5909991244668	16,20	17,01	21,67	21,22	6,82
Spironolactonum	Spirohol 100, tabl. powl., 100 mg	20 szt.	5909990673124	10,04	10,54	14,15	14,15	4,25
Spironolactonum	Verospiron, kaps. twarde, 100 mg	30 szt.	5909990488513	15,66	16,44	21,10	21,10	6,33
Spironolactonum	Verospiron, tabl., 25 mg	20 szt.	5909990117215	5,40	5,67	6,72	3,54	4,24

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)
Spironolactonum	Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	30 szt.	5909990488414	9,72	10,21	13,08	10,61	5,65

17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 89.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1.
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	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	n/d
8.2.	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;	n/d
8.3.	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.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	Obliczenia zostały wykonane w ramach zewnętrznego modelu CORE
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	Obliczenia zostały wykonane w ramach zewnętrznego modelu CORE
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 11.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	<p>Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)</p>	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Wejściowa charakterystyka demograficzno-kliniczna – dla terapii dwulekowych	40
Tabela 2. Wejściowa charakterystyka demograficzno-kliniczna – dla terapii trójlekowych.....	41
Tabela 3. Częstość występowania powikłań	42
Tabela 4. Zestawienie użyteczności oraz obniżek użyteczności uwzględnionych w modelu w analizie podstawowej.....	45
Tabela 5. Zestawienie użyteczności oraz obniżek użyteczności dla powikłań uwzględnionych w modelu w analizie wrażliwości	47
Tabela 6. Liczba oraz częstość epizodów hipoglikemii wśród chorych na cukrzycę typu 2 (publikacja <i>Tłuczykont 2014</i>).....	51
Tabela 7. Parametry skuteczności dla terapii dwulekowych zastosowane w modelu CORE.....	53
Tabela 8. Parametry skuteczności dla terapii trójlekowych zastosowane w modelu CORE – porównanie KAN 300+MET+SU vs SITA+MET+SU	54
Tabela 9. Parametry skuteczności dla terapii trójlekowych zastosowane w modelu CORE – porównania KAN+MET+SU vs INS+MET+SU	55
Tabela 10. Parametry bezpieczeństwa zastosowane w modelu CORE.....	56
Tabela 11. Metody modelowania progresji parametrów klinicznych	57
Tabela 12. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji polskiej w podziale na wiek	58
Tabela 13. Pozostałe parametry dotyczące praktyki leczenia pacjentów z cukrzycą	59
Tabela 14. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne.....	61

Tabela 15. Dobowe dawki MET, SU oraz SITA przyjęte w analizie.	62
Tabela 16. Dobowe dawki insuliny przyjęte w analizie	63
Tabela 17. Ceny leku Invokana® uwzględnione w analizie (PLN)	65
Tabela 18. Średni dobowy i roczny koszt stosowania leku Invokana® (PLN)	66
Tabela 19. Średni dobowy i roczny koszt stosowania MET, SU oraz SITA w grupie chorych do 75. roku życia (PLN).....	67
Tabela 20. Średni dobowy i roczny koszt stosowania insuliny w grupie chorych do 75. roku życia (PLN).....	68
Tabela 21. Średnia opłata za test paskowy.....	69
Tabela 22. Roczne koszty wykorzystania testów paskowych w monitorowaniu glikemii.....	69
Tabela 23. Współczynnik zmiany cen w zakresie zdrowia od stycznia 2014 roku (okres poprzedni=100).....	71
Tabela 24. Koszt leczenia powikłań cukrzycowych	72
Tabela 25. Koszty farmakoterapii w ramach prewencji powikłań cukrzycowych w grupie chorych do 75. roku życia (PLN).....	76
Tabela 26. Średnie ważone koszty farmakoterapii w ramach prewencji powikłań cukrzycowych uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	77
Tabela 27. Koszty badań w ramach prewencji powikłań cukrzycowych (PLN).....	77
Tabela 28. Koszty różniące porównywane technologie (PLN)	79
Tabela 29. Pozostałe dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	82
Tabela 30. Zestawienie oszacowań kosztów, wyników zdrowotnych i cen progowych leku – porównanie KAN100+MET vs MET+SU w wariancie z RSS	84

Tabela 31. Zestawienie oszacowań kosztów, wyników zdrowotnych i cen progowych leku – porównanie KAN100+MET vs MET+SU w wariancie bez RSS	84
Tabela 32. Zestawienie oszacowań kosztów, wyników zdrowotnych i cen progowych leku – porównanie KAN300+MET vs MET+SU w wariancie z RSS	84
Tabela 33. Zestawienie oszacowań kosztów, wyników zdrowotnych i cen progowych leku – porównanie KAN300+MET vs MET+SU w wariancie bez RSS	85
Tabela 34. Zestawienie oszacowań kosztów, wyników zdrowotnych i cen progowych leku – porównanie KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU w wariancie z RSS	85
Tabela 35. Zestawienie oszacowań kosztów, wyników zdrowotnych i cen progowych leku – porównanie KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU w wariancie bez RSS	86
Tabela 36. Zestawienie oszacowań kosztów, wyników zdrowotnych i cen progowych leku – porównanie KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU w wariancie z RSS	86
Tabela 37. Zestawienie oszacowań kosztów, wyników zdrowotnych i cen progowych leku – porównanie KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU w wariancie bez RSS	86
Tabela 38. Zestawienie oszacowań kosztów, wyników zdrowotnych i cen progowych leku – porównanie KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU w wariancie z RSS	87
Tabela 39. Zestawienie oszacowań kosztów, wyników zdrowotnych i cen progowych leku – porównanie KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU w wariancie bez RSS	87
Tabela 40. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania KAN100+MET vs MET+SU	88
Tabela 41. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania KAN300+MET vs MET+SU	88

Tabela 42. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU.....	89
Tabela 43. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU.....	89
Tabela 44. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU.....	90
Tabela 45. Parametry i scenariusze rozpatrywane w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych.....	91
Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN100+MET vs MET+SU w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS.....	95
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN100+MET vs MET+SU w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS.....	97
Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN100+MET vs MET+SU w perspektywie płatnika publicznego w wariancie bez RSS.....	99
Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN100+MET vs MET+SU w perspektywie wspólnej w wariancie bez RSS.....	101
Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN300+MET vs MET+SU w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS.....	103
Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN300+MET vs MET+SU w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS.....	105

Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN300+MET vs MET+SU w perspektywie płatnika publicznego w wariacie bez RSS.....	107
Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN300+MET vs MET+SU w perspektywie wspólnej w wariacie bez RSS.....	109
Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU w perspektywie płatnika publicznego w wariacie z RSS.....	111
Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU w perspektywie wspólnej w wariacie z RSS.....	113
Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU w perspektywie płatnika publicznego w wariacie bez RSS.....	115
Tabela 57. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU w perspektywie wspólnej w wariacie bez RSS.....	117
Tabela 58. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU w perspektywie płatnika publicznego w wariacie z RSS.....	119
Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU w perspektywie wspólnej w wariacie z RSS.....	121
Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU w perspektywie płatnika publicznego w wariacie bez RSS.....	123

Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU w perspektywie wspólnej w wariancie bez RSS.....	125
Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS.....	127
Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS.....	129
Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU w perspektywie płatnika publicznego w wariancie bez RSS.....	131
Tabela 65. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych – porównanie KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU w perspektywie wspólnej w wariancie bez RSS.....	133
Tabela 66. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN100+MET vs MET+SU w wariancie z RSS.....	137
Tabela 67. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN300+MET vs MET+SU w wariancie z RSS.....	137
Tabela 68. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU w wariancie z RSS.....	138
Tabela 69. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU w wariancie z RSS.....	138

Tabela 70. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU w wariancie z RSS	139
Tabela 71. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN100+MET vs MET+SU w wariancie bez RSS.....	139
Tabela 72. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN300+MET vs MET+SU w wariancie bez RSS.....	140
Tabela 73. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU w wariancie bez RSS.....	140
Tabela 74. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU w wariancie bez RSS.....	141
Tabela 75. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w probabilistycznej analizie wrażliwości – porównanie KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU w wariancie bez RSS.....	141
Tabela 76. Prawdopodobieństwa efektywności kosztowej przy progu opłacalności 134 514 PLN/QALY dla porównań uwzględnionych w analizie.....	148
Tabela 77. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	164
Tabela 78. Zestawienie użyteczności oraz obniżek użyteczności zalecanych w modelowaniu powikłań cukrzycowych na podstawie przeglądu <i>Beaudet 2014</i>	166

Tabela 79. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	168
Tabela 80. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	169
Tabela 81. Charakterystyka publikacji włączonych w ramach przeglądu innych analiz ekonomicznych.....	172
Tabela 82. Charakterystyka kosztowa refundowanych doustnych leków przeciwcukrzycowych zawierających MET.....	177
Tabela 83. Charakterystyka kosztowa refundowanych doustnych leków przeciwcukrzycowych zawierających SU.....	182
Tabela 84. Charakterystyka kosztowa leków zawierających SITA.....	187
Tabela 85. Charakterystyka kosztowa insulin.....	187
Tabela 86. Charakterystyka kosztowa statyn.....	194
Tabela 87. Charakterystyka kosztowa inhibitorów ACE.....	208
Tabela 88. Charakterystyka kosztowa leków stosowanych w przypadku wystąpienia działań niepożądanych w wyniku leczenia inhibitorami ACE.....	220
Tabela 89. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	224

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu CORE.....	37
Rysunek 2. Zestawienie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – porównanie KAN100+MET vs MET+SU	143
Rysunek 3. Zestawienie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – porównanie KAN300+MET vs MET+SU	144
Rysunek 4. Zestawienie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – porównanie KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU	145
Rysunek 5. Zestawienie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – porównanie KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU	146
Rysunek 6. Zestawienie wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – porównanie KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU	147
Rysunek 7. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie KAN100+MET vs MET+SU.....	149
Rysunek 8. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie KAN300+MET vs MET+SU.....	150
Rysunek 9. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU.....	151
Rysunek 10. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU	152
Rysunek 11. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – porównanie KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU	153

Rysunek 12. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	170
---	------------

20. Bibliografia

1. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
 2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Abasaglar (insulina glargine) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, Analiza weryfikacyjna nr OT.4350.13.2016*
 3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2, Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4350-22/2014*.
 4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir (insulina detemir) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4350-28/2014*.
 5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Vipidia (alogliptyna) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy (metforminą lub pochodną sulfonylomocznika), jeśli produkty te w monoterapii wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewniają dostatecznej kontroli glikemii, a stosowanie ich w skojarzeniu jest przeciwwskazane, Analiza weryfikacyjna nr OT.4350.14.2017*.
 6. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m², Analiza weryfikacyjna nr OT.4350.11.2017*
 7. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Invokana (kanagliflozyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2, Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4350-27/2014*.
 8. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), Warszawa 2016*
-

-
9. *Analiza ekonomiczna dla leku Levemir® (insulina detemir) – długodziałający analog insuliny w leczeniu cukrzycy typu 2*, Aestimo s.c. 2014
 10. *Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2*, Instytut Arcana 2016
 11. Andel M., Grzeszczak Wi, Michalek J. i in., *A multinational, multi-centre, observational, cross-sectional survey assessing diabetes secondary care in Central and Eastern Europe (DEPAC Survey)*. Diabet Med. 2008 Oct;25(10):1195-203.
 12. Bacon T., Willis M., Johansen P. i in., *Is Canagliflozin Cost-Effective Compared to Sitagliptin Across Multiple Lines of Type 2 Diabetes Mellitus (T2dm) Therapy In Ireland?*, Value Health. 2014 Nov;17(7):A345.
 13. Bacon T., Willis M., Johansen P. in., *The Cost-Effectiveness of Canagliflozin Verse Insulin-Secretagogues (Sulphonylureas) or Insulin In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2dm) As An Add-On To Metformin In Ireland*, Value Health. 2014 Nov;17(7):A346.
 14. 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.
 15. Bajkowska-Fiedziukiewicz A., Mikołajczyk-Swatko A., Cypryk K., *Przewlekłe powikłania w populacji chorych na cukrzycę typu 2*, Przegląd Menopauzalny 13(3):170-174.
 16. Bała M.M., Leśniak W., Płaczkiewicz-Jankowska E. i in., *ARETAEUS Study Group. Cardiovascular risk factors control in Polish patients with type 2 diabetes within the first two years of diagnosis: results of the ARETAEUS1 study*. Kardiol Pol. 2011;69(12):1249-57.
 17. Beaudet A., Clegg J., Thuresson P.O. i in., *Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes*, Value Health. 2014 Jun;17(4):462-70.
 18. Cefalu W., Leiter L.A., Yoon K.H. i in., *Efficacy and safety of Canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial.*, Lancet. 2013 Sep 14; 382 (9896): 941-50
-

-
30. Folsom A.R., Chambless L.E., Duncan B.B. i in., *Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Prediction of coronary heart disease in middle-aged adults with diabetes*. Diabetes Care. 2003 Oct;26(10):2777-84.
 31. Foos V., Palmer J.L., Grant D, i in. *Long-Term Validation of the IMS CORE Diabetes Model in Type 1 and Type 2 Diabetes*, Value in Health. 2012; 15(7):A470–A470
 32. Główny Urząd Statystyczny, Bank Danych Makroekonomicznych, <https://bdm.stat.gov.pl/> (data dostępu: 27.06.2018 r.)
 33. Główny Urząd Statystyczny, Tablice trwania życia 2016, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> (data dostępu: 27.06.2018 r.)
 34. Granados D., Maurel F., Knudsen M. i in., *Health Economic Evaluation of Canagliflozin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in France*, Value Health. 2014 Nov;17(7):A344.
 35. Hayes A.J., Leal J., Gray A.M. i in., *UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82*. Diabetologia. 2013 Sep;56(9):1925-33.
 36. IMS Core Diabetes Model. <http://www.core-diabetes.com/>
 37. Informator o umowach NFZ na rok 2016
 38. Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A. i in., *Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial*. Lancet. 2010 Aug 7;376(9739):419-30.
 39. Jankowski M., Bała M.M., Płaczkiwicz-Jankowska E. i in., *Specialty outpatient care of diabetic patients in Poland--are we far from treatment targets? Rationale, design, and preliminary results of the OPTIMO study*, Pol Arch Med Wewn. 2011 Nov;121(11):375-8.
 40. Jones L.E., Doebbeling C.C., *Depression screening disparities among veterans with diabetes compared with the general veteran population*. Diabetes Care. 2007 Sep;30(9):2216-21.
-

-
41. Kantor J., Margolis D.J., *Treatment options for diabetic neuropathic foot ulcers: a cost-effectiveness analysis*. Dermatol Surg. 2001 Apr;27(4):347-51.
 42. Kiberd B.A., Jindal K.K., *Screening to prevent renal failure in insulin dependent diabetic patients: an economic evaluation*, BMJ. 1995 Dec 16;311(7020):1595-9.
 43. Kinalska I., Niewada M., Głogowski C. i in., *Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce (Badanie CODIP)*, Diabetologia Praktyczna 2004, 5 (1): 1-8
 44. Kontodimopoulos N., Pappa E., Chadjiapostolou Z. i in., *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.
 45. Lee W.J., Song K.H., Noh J.H. i in., *Health-related quality of life using the EuroQol 5D questionnaire in Korean patients with type 2 diabetes*, J Korean Med Sci. 2012 Mar;27(3):255-60.
 46. Leiter L.A., Yoon K.H. Arias P. i in., *Canagliflozin provides durable glycemc improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study.*, Diabetes Care. 2015 Mar; 38 (3): 355-64
 47. Lloyd A., Nafees B., Gavriel S. i in., *Health utility values associated with diabetic retinopathy*, Diabet Med. 2008 May;25(5):618-24.
 48. Lopez-Bastida J., Cabrera-Lopez F., Serrano-Aguilar P., *Sensitivity and specificity of digital retinal imaging for screening diabetic retinopathy*. Diabet Med. 2007 Apr;24(4):403-7.
 49. Lyon K.C. *The case for evidence in wound care: investigating advanced treatment modalities in healing chronic diabetic lower extremity wounds*. J Wound Ostomy. Contenance Nurs. 2008 Nov-Dec;35(6):585-90.
 50. Malone J.M., Snyder M., Anderson G. i in., *Prevention of amputation by diabetic education*. Am J Surg. 1989 Dec;158(6):520-3
 51. McEwan P., Foos V., Palmer J.L. i in., *Validation of the IMS CORE Diabetes Model*, Value Health. 2014 Sep;17(6):714-24.
-

-
52. McEwan P., Ward T., Bennett H. i Bergenheim K.. *Validation of the UKPDS 82 risk equations within the Cardiff Diabetes Model*. *Cost Eff Resour Alloc*. 2015 Aug 4;13:12.
 53. McMullin J., Brozek J., Jaeschke R. I in., *Glycemic control in the ICU: a multicenter survey*. *Intensive. Care Med*. 2004 May;30(5):798-803.
 54. Medycyna Praktyczna, <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=4619> (data dostępu: 08.07.2018 r.)
 55. Minshall M.E., Oglesby A.K., Wintle M.E. i in., *Estimating the long-term cost-effectiveness of exenatide in the United States: an adjunctive treatment for type 2 diabetes mellitus*, *Value Health*. 2008 Jan-Feb;11(1):22-33.
 56. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. 2008
 57. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. i in., *Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes.*, *N Engl J Med*. 2017 Aug 17; 377 (7): 644-657
 58. NFZ, Komunikaty DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2018 – marzec 2018), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (data dostępu: 29.06.2018 r.)
 59. NICE, *Type 2 diabetes in adults: management, NICE guideline*, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> (data dostępu: 27.06.2018 r.)
 60. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 r., <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> (data dostępu 29.06.2018 r.)
 61. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015; M.P.2017.989.
-

-
62. O'Reilly D.J., Xie F., Pullenayegum E. i in., *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.
63. Palmer A.J., Roze S., Valentine W.J. i in., *The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making*, Current medical research and opinion, 2004; 20 Suppl 1:S5–26.
64. Palmer A.J., Roze S., Valentine W.J. i in., *Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies*, Curr Med Res Opin. 2004 Aug;20 Suppl 1:S27-40.
65. Palmer A.J., *The Mount Hood 5 Modeling Group. Computer Modeling of Diabetes and Its Complications: A Report on the Fifth Mount Hood Challenge Meeting*, Value in Health. 2013; 16(4):670–685.
66. Pititto L., Neslusan C., Teschemaker A.R. i in., *Cost-Effectiveness of Canagliflozin (Cana) Versus Sitagliptin (Sita) As Add-On To Metformin Plus Sulfonylurea In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2dm) In Brazil*, Value Health. 2015 Nov;18(7):A864.
67. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017*, Diabetologia Praktyczna 2017, 3 (A): 1-90
68. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 22.05.2017 r.)
69. Quah J.H., Luo N., Ng W.Y. i in. *Health-related quality of life is associated with diabetic complications, but not with short-term diabetic control in primary care*, Ann Acad Med Singapore. 2011 Jun;40(6):276-86.
70. Raport Najwyższej Izby Kontroli, Informacja o wynikach kontroli „Profilaktyka i Leczenie Cukrzycy Typu 2”, KZD.430.007.2017
71. Ravasio R., Pisarra P., Comaschi M. *Cost-Minimization Analysis (CMA) of Canagliflozin Compared to Glimepiride and Sitagliptin as Dual Therapy in Combination with Metformin*, Value Health. 2015 Nov;18(7):A610.
-

-
72. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
73. Russell-Jones D., Vaag A., Schmitz O. i in., *Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial*, Diabetologia (2009) 52: 2046–2055
74. Saaddine J.B., Cadwell B., Gregg E.W. i in., *Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002*, Ann Intern Med. 2006 Apr 4;144(7):465-74.
75. Sabapathy S., Neslusan C., Yoong K. i in., *Cost-effectiveness of Canagliflozin versus Sitagliptin When Added to Metformin and Sulfonylurea in Type 2 Diabetes in Canada*, J Popul Ther Clin Pharmacol. 2016;23(2):e151-68.
76. Scherthaner G., Gross J.L., Rosenstock J. i in., *Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial.*, Diabetes Care. 2013 Sep; 36 (9): 2508-15
77. Solli O., Stavem K., Kristiansen I.S., *Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores*, Health Qual Life Outcomes. 2010 Feb 4;8:18.
78. Strona internetowa: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/pol.pdf?ua=1 (data dostępu: 20.06.2018 r.)
79. Strona internetowa: <https://tobaccoatlas.org/topic/consumption/> (data dostępu: 20.06.2018 r.)
80. Strona internetowa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83505/> (data dostępu: 20.06.2018 r.)
-

-
81. Strona internetowa: <https://www.theunitconverter.com/ounce-to-liter-conversion/35-ounce-to-liter.html> (data dostępu: 20.06.2018 r.)
 82. Szmurlo D., Drzal R., Plisko R. i in., *Cost Effectiveness Evaluation of Canagliflozin in Combination with Metformin and Sulfonylurea in Comparison To Nph Insulin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus In Poland*, Value Health. 2014 Nov;17(7):A351.
 83. Szmurlo D., Drzal R., Plisko R. i in., *Cost Effectiveness Evaluation of Canagliflozin In Combination With Metformin in the Treatment Of Type 2 Diabetes Mellitus In Poland*, Value Health. 2014 Nov;17(7):A346.
 84. Szmurło D., Hetna M., Ryś P., Skrzekowska-Baran I., *Analiza użyteczności kosztowej insuliny aspart oraz dwufazowej insuliny aspart w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2*, Diabetologia Praktyczna 2010, Tom 11, nr 1, 24-34.
 85. *The IMS CORE Diabetes Model User Guide. A Guide to Preparing and Performing Analyses Using the IMS CORE Diabetes Model*, IMS HEALTH INCORPORATED 2012.
 86. Tłuczykont M., Molsa M., Markowicz A., Strojek K., *The prevalence of hypoglycemic symptoms in diabetic patients treated in outpatient conditions*, Diabetologia Kliniczna 2014, tom 3, nr 2, 57-61.
 87. Troelsgaard A., Huetson P., Kjellberg J. i in., *Health Economic Evaluation of Canagliflozin In The Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus In Norway*, Value Health. 2014 Nov;17(7):A345.
 88. Troelsgaard A., Knudsen M., Maia-Lopes S. i in., *Evaluation of Canagliflozin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Portugal*, Value Health. 2014 Nov;17(7):A343-4.
 89. Troelsgaard A., Pitcher A., Binder R. i in., *Health Economic Evaluation of Canagliflozin In The Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus In Slovakia*, Value Health. 2014 Nov;17(7):A345.
 90. Troelsgaard A., Pitcher A., Veselá Š. i in., *Health Economic Evaluation of Canagliflozin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Czech Republic*, Value Health. 2014 Nov;17(7):A342-3.
-

-
91. 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 z poz. zm.)
 92. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 93. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 94. Vexiau P., Mavros P., Krishnarajah G. i in., *Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France*, Diabetes Obes Metab. 2008 Jun;10 Suppl 1:16-24.
 95. Wasserfallen J.B., Halabi G., Saudan P. i in., *Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis*, Nephrol Dial Transplant. 2004 Jun;19(6):1594-9.
 96. Waugh N., Cummins E., Court R. i in., *Evidence review group report: Long-acting exenatide in the management of type 2 diabetes*, Warwick Evidence, 2011, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta248/documents/diabetes-type-2-exenatide-prolonged-release-appraisal-consultation-evidence-review-group-report2> (data dostępu: 06.07.2018 r.)
 97. WHO, https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu: 09.07.2018 r.)
 98. Wilding J.P., Charpentier G., Hollander P. i in., *Efficacy and safety of Canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial*, Int J Clin Pract. 2013 Dec;67 (12): 1267-82
 99. Witek P. W., Wołkow P., Stancel-Możwiłło J. i in., *The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study*, Diabetologia Kliniczna 2012, 1 (1): 3-11
 100. Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
-