

Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2

**Uzupełnienie analiz HTA
względem minimalnych wymagań**



Warszawa
marzec 2019

Autorzy raportu:

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

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Spis treści

1 Uwaga nr 1	6
2 Uwaga nr 2	9
3 Uwaga nr 3	10
4 Uwaga nr 4	20
5 Uwaga nr 5	23
6 Uwaga nr 6	26
7 Uwaga nr 7	27
8 Uwaga nr 8	30
9 Uwaga nr 9	33
10 Uwaga nr 10.....	35
11 Uwaga nr 11.....	36
Bibliografia	37

1 Uwaga nr 1

Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia). Na dzień złożenia wniosku był dostępny bardziej aktualny, niż wykorzystany w analizach, komunikat DGL (<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.7262.html>).

Analizy zostały przygotowane między listopadem a grudniem 2018 roku i dlatego nie uwzględniały wskazanego najnowszego komunikatu DGL..

W ramach spełnienia minimalnych wymagań porównano średnie koszty insuliny oszacowane wg wskazanego komunikatu z kosztami oszacowanymi w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet.

Średni koszt insuliny z perspektywy płatnika oraz z perspektywy łącznej jest identyczny do 4 miejsca po przecinku tym samym wykorzystanie wskazywanego komunikatu DGL nie zmienia wyników analizy (patrz Tab. 1 oraz Tab. 2). W przypadku przeliczenia wyników w horyzoncie 1 roku (stosowanie 40 UI insuliny przez 365 dni) zmian kosztów całkowitego z perspektywy płatnika publicznego jest na poziomie **0,01 PLN**.

Podobnie w kontekście innych kategorii kosztowych wykorzystanych w modelu ewentualne zmiany struktury zużycia wpływają na koszty na kolejnych miejscach po przecinku i nie są zauważane w standardowych obliczeniach, a tym bardziej nie mają wpływu na wnioski ze złożonych analiz.

Tab. 1. Koszty jednostkowe insuliny NPH zgodnie z danymi ze wskazanego komunikatu DGL za wrzesień 2018.

Preparat	Zawartość opak.	Ilość sprzedanych opak. (DGL)	Udział w rynku, % (w oparciu o liczbę sprzedanych jednostek)	Koszt opak. wg MZ			Koszt jednostkowy, PLN/IU		
				NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent	NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiole po 10 ml	9	0,01%	61,91	4,87	66,78	0,06	0,005	0,07
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkłpo 3 ml	16342	22,61%	93,66	4,00	97,66	0,06	0,003	0,07
Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkłpo 3 ml	16109	22,29%	93,66	6,01	99,67	0,06	0,004	0,07
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	5480	7,58%	93,23	4,00	97,23	0,06	0,003	0,06
Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkłpo 3 ml	6197	8,57%	93,23	4,00	97,23	0,06	0,003	0,06
Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkłpo 3 ml	27985	38,72%	93,66	9,26	102,92	0,06	0,006	0,07
Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkłpo 3 ml	155	0,21%	93,66	9,05	102,71	0,06	0,006	0,07
Insulina NPH - koszt średni ważony udziałem w rynku* · PLN/IU (PLN/dzień*)							0,06 (2,50)	0,004 (0,17)	0,07 (2,67)

* zużycie insuliny przyjęto na 40 IU na dzień zgodnie z DDD wg WHO.

Tab. 2. Porównanie kosztów insuliny NPH wykorzystanych w analizie z kosztami oszacowanymi zgodnie z danymi ze wskazanego komunikatu DGL z a wrzesień 2018.

	Koszt jednostkowy, PLN/IU		Koszt jednostkowy, PLN/dzień (40UI)		Koszt roczny, PLN	
	NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent	NFZ	NFZ+pacjent
Dane wykorzystane w raporcie	0,0624	0,0667	2,4958	2,6695	910,96	974,38
Dane ze wskazanego komunikatu DGL za wrzesień 2018	0,0624	0,0667	2,4957	2,6690	910,95	974,17
Różnica	0,0000	0,0000	0,0001	0,0005	0,01	0,21

2 Uwaga nr 2

Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie klinicznej nie przedstawiono danych epidemiologicznych w postaci współczynników zapadalności i rozpowszechnienia, ani też informacji, że takich współczynników nie odnaleziono.

Wg danych z International Diabetes Federation Diabetes Atlas rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2017 wynosiło 7,6%.¹

Zgodnie z raportem World Health Organization za 2016 rok, rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce (niezależnie od typu) wynosiło 9,5%, z czego 9,8% w populacji mężczyzn a 9,3% w populacji kobiet. Zapadalność (na 100 000 osób na rok) w Polsce szacuje się na ~200. Wiek zachorowania: na ogół >30 rż., zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem do 70. rż., później się zmniejsza. Umieralność: w Polsce ~15 na 100 000 osób (> 75. rż. ->120), 70% zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.²

3 Uwaga nr 3

Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia). Technologią opcjonalną jest schemat trójlekowy zawierający insulinę + metforminę + pochodną sulfonilomocznika, nie zaś tylko insulina, stąd brak opisu pozostałych składowych terapii trójlekowej tj. MET+SU.

Poniżej przedstawiono sposób i poziom finansowania refundowanych preparatów metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, aktualny na dzień złożenia wniosku.³

Tab. 3 Preparaty metforminy i pochodnej sulfonylomocznika finansowane ze środków publicznych w Polsce na dzień złożenia wniosku.³

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
15.0. Doustne leki przeciw cukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina									
Metformini hydrochloridum	Etform, tabletki powlekane, 1000 mg	120 tabl.	5909991352417	21,49	22,56	28,60	28,60	ryczałt	6,40
Metformini hydrochloridum	Etform, tabletki powlekane, 1000 mg	60 tabl.	5909991352400	10,75	11,29	15,15	14,81	ryczałt	3,54
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	30 tabl.	5909991271756	12,61	13,24	15,51	7,41	ryczałt	11,30
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	5909991271763	25,23	26,49	30,35	14,81	ryczałt	18,74
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl.	5909991271695	6,31	6,63	7,81	3,70	ryczałt	7,31
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 tabl.	5909991271701	12,61	13,24	15,51	7,41	ryczałt	11,30
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl.	5909991271732	9,46	9,93	11,70	5,55	ryczałt	9,35
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 tabl.	5909991271749	18,92	19,87	23,02	11,11	ryczałt	15,11
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (3 blistko 10 szt.)	5909990765423	5,50	5,78	8,05	7,41	ryczałt	3,84
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (6 blistko 10 szt.)	5909990765430	11,23	11,79	15,65	14,81	ryczałt	4,04
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (3 blistko 10 szt.)	5909990765379	2,86	3,00	4,18	3,70	ryczałt	3,68
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blistko 10 szt.)	5909990765386	5,62	5,90	8,17	7,41	ryczałt	3,96
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blistko 10 szt.)	5909990765393	4,47	4,69	6,69	6,29	ryczałt	3,60
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blistko 10 szt.)	5909990765409	9,55	10,03	13,53	12,59	ryczałt	4,14

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blistero 10 szt.)	5909990698141	5,62	5,90	8,17	7,41	ryczałt	3,96
Metforminum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blistero 10 szt.)	5909990698172	8,42	8,84	12,00	11,11	ryczałt	4,09
Metforminum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blistero 10 szt.)	5909990698257	7,99	8,39	11,89	11,89	ryczałt	3,20
Metforminum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blistero 10 szt.)	5909990698271	11,99	12,59	17,10	17,10	ryczałt	4,08
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909990078974	5,66	5,94	8,21	7,41	ryczałt	4,00
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909990078974	5,66	5,94	8,21	7,41	30%	3,02
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (6 blistero 10 szt.)	5909990078981	11,87	12,46	16,32	14,81	ryczałt	4,71
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (6 blistero 10 szt.)	5909990078981	11,87	12,46	16,32	14,81	30%	5,95
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt. (9 blistero 10 szt.)	5909990078998	17,14	18,00	23,04	22,22	ryczałt	5,62
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt. (9 blistero 10 szt.)	5909990078998	17,14	18,00	23,04	22,22	30%	7,49
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909990078943	3,22	3,38	4,56	3,70	ryczałt	4,06
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909990078943	3,22	3,38	4,56	3,70	30%	1,97
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blistero 10 szt.)	5909990078950	6,42	6,74	9,01	7,41	ryczałt	4,80
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blistero 10 szt.)	5909990078950	6,42	6,74	9,01	7,41	30%	3,82
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blistero 10 szt.)	5909990078967	8,56	8,99	12,14	11,11	ryczałt	4,23
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blistero 10 szt.)	5909990078967	8,56	8,99	12,14	11,11	30%	4,36
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909990079001	4,75	4,99	6,99	6,29	ryczałt	3,90
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blistero 10 szt.)	5909990079025	9,50	9,98	13,48	12,59	ryczałt	4,09
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blistero 10 szt.)	5909990079032	14,58	15,31	19,82	18,88	ryczałt	5,02
Metforminum	Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	5909990789306	9,55	10,03	13,53	12,59	ryczałt	4,14

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Glucophage 1000 mg, tabl. powł. 1000 mg	30 szt. (2 blister po 15 szt.)	5909990717248	5,71	6,00	8,27	7,41	ryczałt	4,06
Metforminum	Glucophage 500 mg, tabl. powł. 500 mg	30 szt.	5909990789276	3,99	4,19	5,37	3,70	ryczałt	4,87
Metforminum	Glucophage 850 mg, tabl. powł. 850 mg	30 szt.	5909990789290	5,72	6,01	8,00	6,29	ryczałt	4,91
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	5909990864461	31,53	33,11	36,97	14,81	ryczałt	25,36
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blister po 15 szt.)	5909990624751	7,87	8,26	9,44	3,70	ryczałt	8,94
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blister po 15 szt.)	5909990624768	15,76	16,55	18,82	7,41	ryczałt	14,61
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt. (2 blister po 15 szt.)	5909990213429	11,77	12,36	14,13	5,55	ryczałt	11,78
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt. (4 blister po 15 szt.)	5909990213436	23,64	24,82	27,97	11,11	ryczałt	20,06
Metforminum	Metfogamma 1000, tabl. powł. 1000 mg	30 szt. (2 blister po 15 szt.)	5909990654598	5,40	5,67	7,94	7,41	ryczałt	3,73
Metforminum	Metfogamma 850, tabl. powł. 850 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909991032913	4,00	4,20	6,20	6,20	ryczałt	3,20
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł. 1000 mg	120 szt.	5909991252069	22,14	23,25	29,29	29,29	ryczałt	6,40
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł. 1000 mg	30 szt.	5909990053056	5,72	6,01	8,27	7,41	ryczałt	4,06
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł. 1000 mg	60 szt.	5909990933181	11,38	11,95	15,80	14,81	ryczałt	4,19
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł. 1000 mg	90 tabl.	5909990933198	16,84	17,68	22,72	22,22	ryczałt	5,30
Metforminum	Metformax 500, tabl. 500 mg	30 szt.	5909990126316	3,40	3,57	4,75	3,70	ryczałt	4,25
Metforminum	Metformax 500, tabl. 500 mg	30 szt.	5909990126316	3,40	3,57	4,75	3,70	30%	2,16

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Metformax 500, tabl, 500 mg	60 szt.	5909990935253	5,69	5,97	8,24	7,41	ryczałt	4,03
Metforminum	Metformax 500, tabl, 500 mg	60 szt.	5909990935253	5,69	5,97	8,24	7,41	30%	3,05
Metforminum	Metformax 850, tabl, 850 mg	30 szt.	5909990450718	5,29	5,55	7,55	6,29	ryczałt	4,46
Metforminum	Metformax 850, tabl, 850 mg	60 szt.	5909990935260	9,69	10,17	13,67	12,59	ryczałt	4,28
Metforminum	Metformax 850, tabl, 850 mg	90 szt.	5909990935277	14,31	15,03	19,54	18,88	ryczałt	4,74
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5909990652112	7,88	8,27	9,45	3,70	ryczałt	8,95
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	5909990933167	15,61	16,39	18,66	7,41	ryczałt	14,45
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	5909990933174	23,38	24,55	27,70	11,11	ryczałt	19,79
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł. 1000 mg	30 szt.	5909990705894	4,05	4,25	6,53	6,53	ryczałt	3,20
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł. 500 mg	30 szt.	5909990705474	2,05	2,15	3,33	3,33	ryczałt	3,20
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł. 850 mg	30 szt.	5909990705726	3,02	3,17	5,18	5,18	ryczałt	3,20
Metforminum	Metformin Galena, tabl. 500 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990462018	2,81	2,95	4,13	3,70	ryczałt	3,63
Metforminum	Metformin Galena, tabl. 850 mg	30 szt. (2 blister po 15 szt.)	5909990928019	4,75	4,99	6,99	6,29	ryczałt	3,90
Metforminum	Metifor, tabl. 500 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990495115	2,81	2,95	4,13	3,70	ryczałt	3,63
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł. 1000 mg	120 szt. (8 blister po 15 szt.)	5909990221028	22,46	23,58	29,62	29,62	ryczałt	6,40
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł. 1000 mg	30 szt. (2 blister po 15 szt.)	5909990220984	5,62	5,90	8,17	7,41	ryczałt	3,96
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł. 1000 mg	60 szt. (4 blister po 15 szt.)	5909990220991	11,23	11,79	15,65	14,81	ryczałt	4,04
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł. 1000 mg	90 szt. (6 blister po 15 szt.)	5909990221004	16,85	17,69	22,73	22,22	ryczałt	5,31

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 szt. (12 blister po 10 szt.)	5909990457236	11,23	11,79	15,65	14,81	ryczałt	4,04
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (2 blister po 15 szt.)	5909990457212	3,24	3,40	4,58	3,70	ryczałt	4,08
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blister po 10 szt.)	5909990457229	5,62	5,90	8,17	7,41	ryczałt	3,96
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	4013054024331	8,42	8,84	12,00	11,11	ryczałt	4,09
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 szt. (8 blister po 15 szt.)	5909990457335	19,09	20,04	25,55	25,18	ryczałt	5,81
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (2 blister po 15 szt.)	5909990457311	4,77	5,01	7,01	6,29	ryczałt	3,92
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 tabl.	5909990457328	9,45	9,92	13,43	12,59	ryczałt	4,04
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	4013054024348	14,32	15,04	19,55	18,88	ryczałt	4,75
16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylmochnika									
Gliclazidum	Glazicon, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909991267155	9,72	10,21	12,58	8,23	ryczałt	7,55
Gliclazidum	Glazicon, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991267162	9,72	10,21	12,58	8,23	ryczałt	7,55
Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 szt. (2 blister po 20 szt.)	5909990359912	9,18	9,64	11,30	5,49	ryczałt	9,01
Gliclazidum	Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909990795093	14,15	14,86	17,23	8,23	ryczałt	12,20
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt. (2 blister po 30 szt.)	5909990443017	21,55	22,63	25,00	8,23	ryczałt	19,97
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909990774746	21,38	22,45	24,82	8,23	ryczałt	19,79
Gliclazidum	Diazidan, tabl., 80 mg	60 szt. (3 blister po 20 szt.)	5909990911127	13,82	14,51	16,89	8,23	ryczałt	11,86

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	120 tabl.	5909991200237	25,81	27,10	31,09	16,46	ryczałt	21,03
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909990647224	14,42	15,14	17,51	8,23	ryczałt	12,48
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 szt.	5909990647231	21,60	22,68	25,99	12,35	ryczałt	18,44
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991056100	14,04	14,74	17,11	8,23	ryczałt	12,08
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	5909991056131	28,08	29,48	33,47	16,46	ryczałt	23,41
Gliclazidum	Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	30 tabl.	5909991267230	19,39	20,36	23,67	12,35	ryczałt	16,12
Gliclazidum	Glicdastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909991004002	9,57	10,05	12,42	8,23	ryczałt	7,39
Gliclazidum	Glicdastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl.	5909991004026	17,82	18,71	22,02	12,35	ryczałt	14,47
Gliclazidum	Gliclazide Zentiva, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991205867	9,67	10,15	12,52	8,23	ryczałt	7,49
Gliclazidum	Glikaron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991256548	9,18	9,64	12,01	8,23	ryczałt	6,98
Gliclazidum	Glikaron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	5909991263171	18,36	19,28	23,27	16,46	ryczałt	13,21
Gliclazidum	Oziclid MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909991226299	12,92	13,57	15,93	8,23	ryczałt	10,90

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gliclazidum	Ozichide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	5909991226305	25,84	27,13	31,12	16,46	ryczałt	21,06
Gliclazidum	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909991267186	8,91	9,36	11,73	8,23	ryczałt	6,70
Gliclazidum	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	5909991267193	17,82	18,71	22,70	16,46	ryczałt	12,64
Gliclazidum	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990828340	14,04	14,74	17,11	8,23	ryczałt	12,08
Gliclazidum	Symazide MR 60, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909991257392	9,57	10,05	12,42	8,23	ryczałt	7,39
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl. 1 mg	30 szt.	5909990744817	4,61	4,84	6,09	4,12	ryczałt	5,17
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl. 2 mg	30 szt.	5909990744916	7,78	8,17	10,53	8,23	ryczałt	5,50
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl. 3 mg	30 szt.	5909990745012	12,96	13,61	16,92	12,35	ryczałt	9,37
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl. 4 mg	30 szt.	5909990745111	11,88	12,47	16,46	16,46	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Avar on, tabl. 1 mg	30 szt. (2 blistero 15 szt.)	5909991090715	3,19	3,35	4,60	4,12	ryczałt	3,68
Glimepiridum	Avar on, tabl. 2 mg	30 szt. (2 blistero 15 szt.)	5909991090814	6,75	7,09	9,45	8,23	ryczałt	4,42
Glimepiridum	Avar on, tabl. 3 mg	30 szt. (2 blistero 15 szt.)	5909991090913	9,99	10,49	13,80	12,35	ryczałt	6,25
Glimepiridum	Avar on, tabl. 4 mg	30 szt. (2 blistero 15 szt.)	5909991091019	13,93	14,63	18,62	16,46	ryczałt	8,56
Glimepiridum	Diaril, tabl. 1 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909990566082	4,10	4,31	5,56	4,12	ryczałt	4,64
Glimepiridum	Diaril, tabl. 2 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909990566105	6,70	7,04	9,41	8,23	ryczałt	4,38
Glimepiridum	Diaril, tabl. 3 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909990566129	9,61	10,09	13,40	12,35	ryczałt	5,85
Glimepiridum	Diaril, tabl. 4 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909990566143	11,83	12,42	16,41	16,41	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl. 1 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909991097615	3,89	4,08	5,33	4,12	ryczałt	4,41
Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl. 2 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909991097516	7,86	8,25	10,62	8,23	ryczałt	5,59
Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl. 3 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909991097417	11,56	12,14	15,45	12,35	ryczałt	7,90
Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl. 4 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909991097318	13,82	14,51	18,51	16,46	ryczałt	8,45
Glimepiridum	Glidiamid, tabl. 2 mg	30 szt. (3 blistero 10 szt.)	5909990430543	6,64	6,97	9,34	8,23	ryczałt	4,31

Substancja czynna	Nazwa postaci dawki	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Glidiamid, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990430567	13,35	14,02	18,01	16,46	ryczałt	7,95
Glimepiridum	Glime Hexal 1, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990337453	3,24	3,40	4,65	4,12	ryczałt	3,73
Glimepiridum	Glime Hexal 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990337521	6,48	6,80	9,17	8,23	ryczałt	4,14
Glimepiridum	Glime Hexal 3, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990338078	9,72	10,21	13,52	12,35	ryczałt	5,97
Glimepiridum	Glime Hexal 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990338146	12,96	13,61	17,60	16,46	ryczałt	7,54
Glimepiridum	Glime Hexal 6, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990338207	20,52	21,55	26,79	24,69	ryczałt	11,70
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990718566	2,48	2,60	3,85	3,85	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990719501	4,97	5,22	7,59	7,59	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990719570	7,18	7,54	10,85	10,85	ryczałt	4,80
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990719648	8,64	9,07	13,06	13,06	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 1 mg	30 szt.	5909991075378	2,72	2,86	4,11	4,11	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 2 mg	30 szt.	5909991075590	5,44	5,71	8,08	8,08	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 3 mg	30 szt.	5909991075798	8,10	8,51	11,82	11,82	ryczałt	4,80
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 4 mg	30 szt.	5909991075996	10,80	11,34	15,33	15,33	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Glimorion, tabl., 1 mg	30 szt.	5909991325282	2,43	2,55	3,80	3,80	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Glimorion, tabl., 2 mg	30 szt.	5909991325305	4,59	4,82	7,19	7,19	ryczałt	3,20
Glimepiridum	Glimorion, tabl., 3 mg	30 szt.	5909991325312	6,91	7,26	10,57	10,57	ryczałt	4,80
Glimepiridum	Glimorion, tabl., 4 mg	30 szt.	5909991325329	8,64	9,07	13,06	13,06	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990085903	3,12	3,28	4,53	4,12	ryczałt	3,61
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990085927	5,69	5,97	8,34	8,23	ryczałt	3,31
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990085934	8,61	9,04	12,35	12,35	ryczałt	4,80
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990085941	11,56	12,14	16,13	16,13	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Synglic, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990570348	3,02	3,17	4,43	4,12	ryczałt	3,51

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Glimepiridum	Symglic, tabl, 2 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990570355	5,70	5,99	8,36	8,23	ryczałt	3,33
Glimepiridum	Symglic, tabl, 3 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990570362	7,68	8,06	11,37	11,37	ryczałt	4,80
Glimepiridum	Symglic, tabl, 4 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990573196	10,80	11,34	15,33	15,33	ryczałt	6,40
Glimepiridum	Symglic, tabl, 6 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990570379	17,82	18,71	23,95	23,95	ryczałt	9,60
Glipizidum	Glipizide BP, tabl, 5 mg	30 szt. (3 blister po 10 szt.)	5909990791712	5,35	5,62	6,87	4,12	ryczałt	5,95

4 Uwaga nr 4

Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4. ust.1 pkt 3 Rozporządzenia). Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie spełnia kryteriów definicyjnych przeglądu systematycznego, określonych w pkt 6. § 3. Rozporządzenia, jako że nie określono w nim kryteriów selekcji w wyszukiwaniu badań dla porównania pośredniego ani dla badań skuteczności praktycznej.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia dla porównania bezpośredniego, porównania pośredniego i badań skuteczności praktycznej.

Badania efektywności eksperymentalnej:

Kryteria włączenia:

Populacja (P):

- dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonilomocznika.¹

Interwencja (I):

- dapagliflozyna w dawce 10 mg/d, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jako:
 - składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Komparatory (C):

- insulina bazowa (insulina NPH lub insulina długodziałająca) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Punkty końcowe (O):

- ocena skuteczności, m.in.:
 - zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c),
 - odsetek chorych osiągających HbA1c < 7,0%,
 - zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG),

¹ Ze względu na niepewny dostęp do badań przeprowadzonych w ściśle zdefiniowanej populacji chorych, jaką jest populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem (dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c ≥ 8%), w pierwszym etapie wyszukiwano badania przeprowadzone w populacji szerszej, tj. w populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika, a w drugim etapie z wstępnie wybranych badań, wyszukiwano badań o kryteriach jak najbardziej spójnych z celem analizy.

- zmiana masy ciała,
- zmiana obwodu talii,
- zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP).
- ocena bezpieczeństwa, m.in.:
 - zdarzenia niepożądane ogółem,
 - epizody hipoglikemii,
 - zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ w którymkolwiek ramieniu badania.

Rodzaj badań (S):

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone, jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną,
- z okresem stosowania terapii ≥ 12 tygodni.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Kryteria wykluczenia:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki tego samego leku.

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających **porównanie pośrednie**.

Badania efektywności eksperymentalnej umożliwiające porównanie pośrednie:

Kryteria włączenia:

- w zakresie populacji, punktów końcowych i rodzaju badań i języka publikacji: spójne z kryteriami włączenia przedstawionymi powyżej;
- interwencja/komparator: dapagliflozyna w dawce 10 mg/d jako składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) lub insulina bazowa (insulina NPH lub insulina długodziałająca) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) porównane z dowolnym komparatorem.

Kryteria wykluczenia: spójne z kryteriami przedstawionymi powyżej.

Badania efektywności praktycznej:

Kryteria włączenia:

- populacja: chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika;
- interwencja: dapagliflozyna w dawce 10 mg/d jako składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika;
- rodzaj badań: badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Kryteria wykluczenia:

- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

5 Uwaga nr 5

Analiza kliniczna nie zawiera kryteriów selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych w zakresie charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (§ 4. ust.1 pkt 4 lit b Rozporządzenia) – w przeglądzie nie określono kryteriów selekcji badań dla porównania pośredniego ani dla badań skuteczności praktycznej.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia dla porównania bezpośredniego, porównania pośredniego i badań skuteczności praktycznej.

Badania efektywności eksperymentalnej:

Kryteria włączenia:

Populacja (P):

- dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonilomocznika.²

Interwencja (I):

- dapagliflozyna w dawce 10 mg/d, zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego, jako:
 - składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Komparatory (C):

- insulina bazowa (insulina NPH lub insulina długodziałająca) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

Punkty końcowe (O):

- ocena skuteczności, m.in.:
 - zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c),
 - odsetek chorych osiągających HbA1c < 7,0%,
 - zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG),
 - zmiana masy ciała,
 - zmiana obwodu talii,
 - zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP).

² Ze względu na niepewny dostęp do badań przeprowadzonych w ściśle zdefiniowanej populacji chorych, jaką jest populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem (dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c ≥ 8%), w pierwszym etapie wyszukiwano badania przeprowadzone w populacji szerszej, tj. w populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika, a w drugim etapie z wstępnie wybranych badań, wyszukiwano badań o kryteriach jak najbardziej spójnych z celem analizy.

- ocena bezpieczeństwa, m.in.:
 - zdarzenia niepożądane ogółem,
 - epizody hipoglikemii,
 - zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 2\%$ w którymkolwiek ramieniu badania.

Rodzaj badań (S):

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone, jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną,
- z okresem stosowania terapii ≥ 12 tygodni.

Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Kryteria wykluczenia:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania porównujące różne dawki tego samego leku.

W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających **porównanie pośrednie**.

Badania efektywności eksperymentalnej umożliwiające porównanie pośrednie:

Kryteria włączenia:

- w zakresie populacji, punktów końcowych i rodzaju badań i języka publikacji: spójne z kryteriami włączenia przedstawionymi powyżej;
- interwencja/komparator: dapagliflozyna w dawce 10 mg/d jako składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) lub insulina bazowa (insulina NPH lub insulina długodziałająca) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) porównane z dowolnym komparatorem.

Kryteria wykluczenia: spójne z kryteriami przedstawionymi powyżej.

Badania efektywności praktycznej:

Kryteria włączenia:

- populacja: chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika;
- interwencja: dapagliflozyna w dawce 10 mg/d jako składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika;
- rodzaj badań: badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Kryteria wykluczenia:

- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

6 Uwaga nr 6

Przeegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Definicja populacji docelowej przeglądu wskazuje na następującą populację: „dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 – nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonilomocznika” (AKL, str. 21), zaś treść wskazania z wniosku to „cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$ ”.

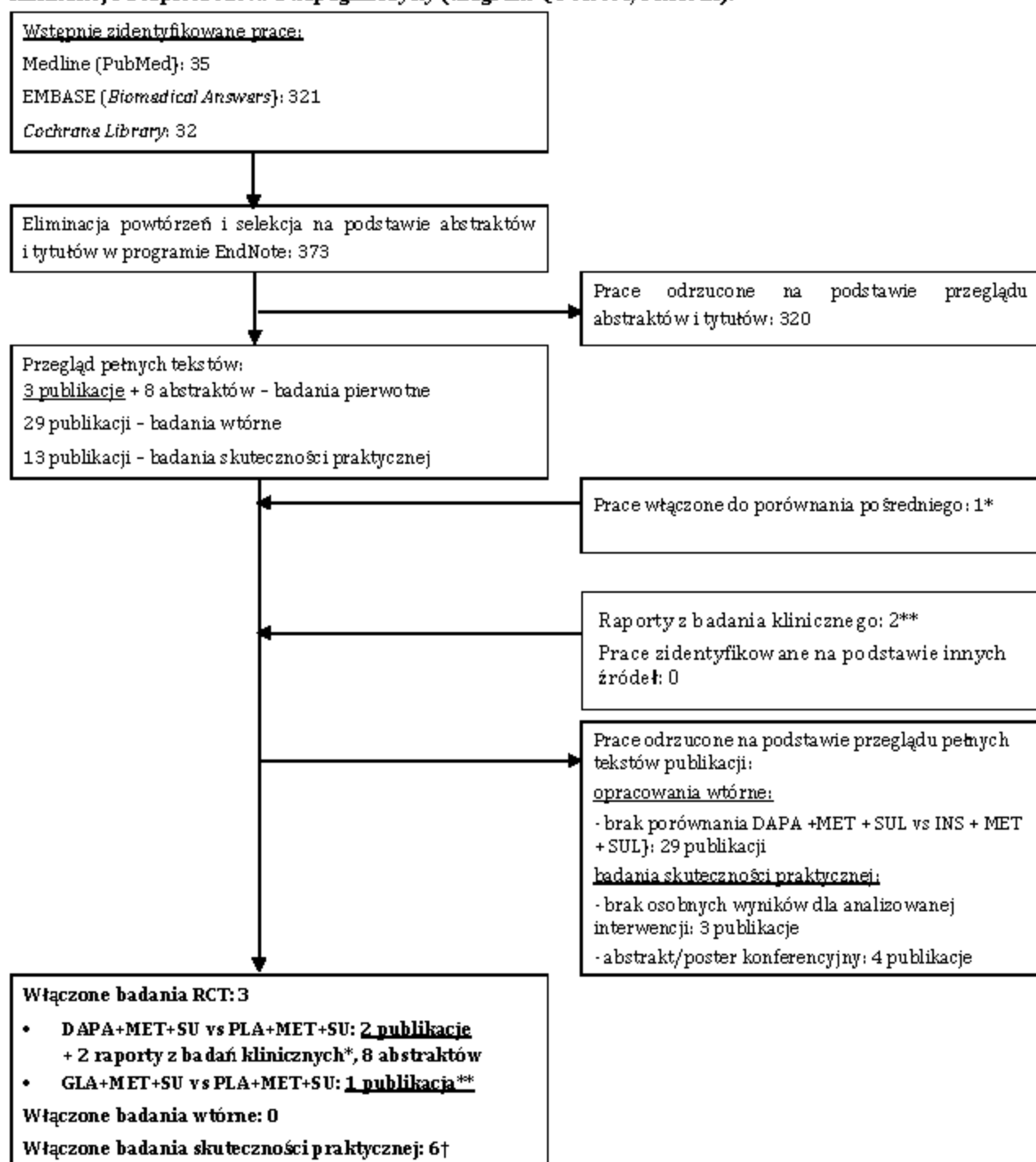
Ze względu na niepewny dostęp do badań przeprowadzonych w ściśle zdefiniowanej populacji chorych, jaką jest populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem (dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$), w pierwszym etapie wyszukiwano badania przeprowadzone w populacji szerszej, tj. w populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika, a w drugim etapie z wstępnie wybranych badań, wyszukiwano badań o kryteriach jak najbardziej spójnych z celem analizy.

7 Uwaga nr 7

Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera nieprawidłowy opis selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).

Poniżej przedstawiono opis selekcji badań, w tym liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji, oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa a dapagliflozyny (diagram QUOROM/PRISMA).

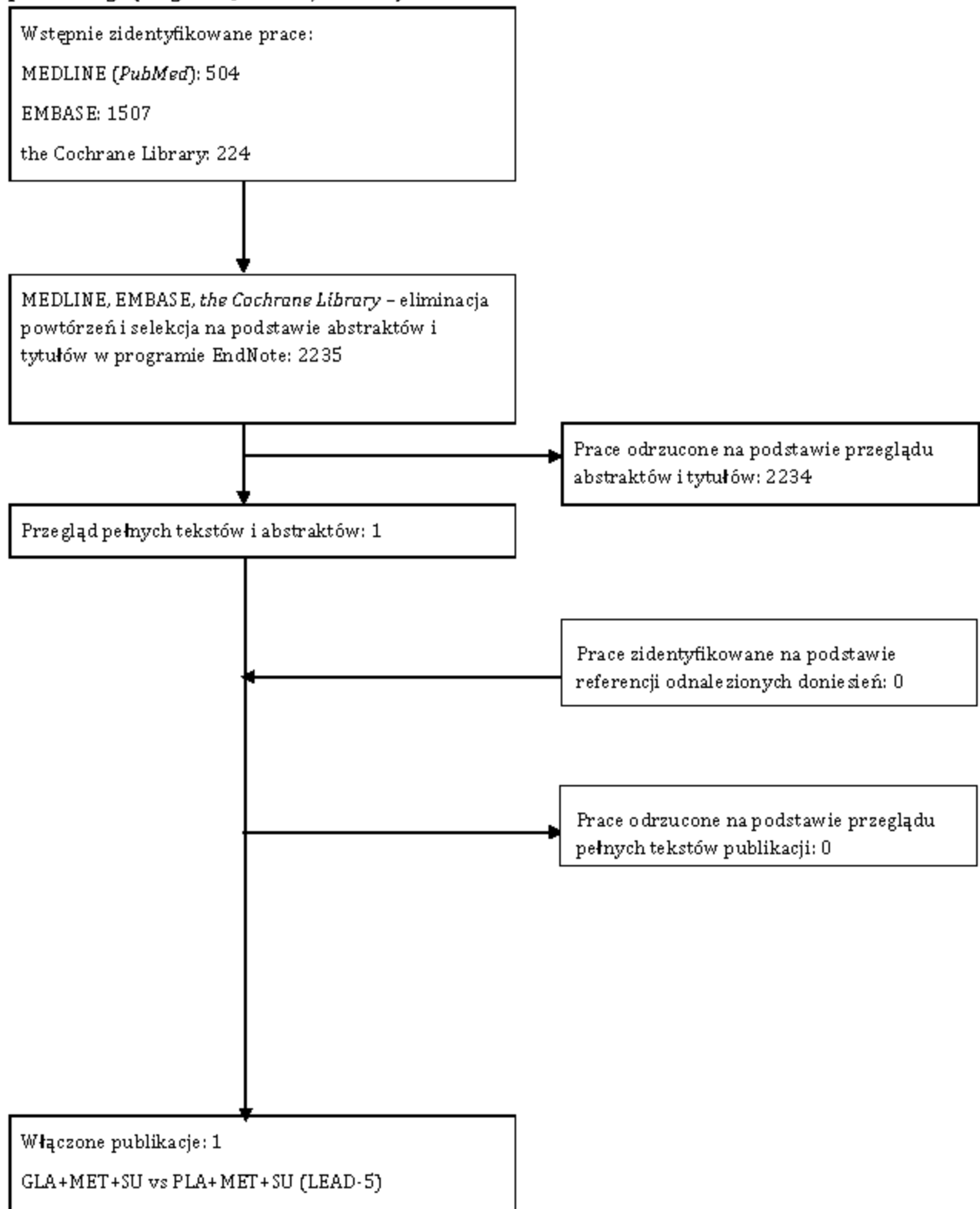


* schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono na rysunku poniżej.

** wykorzystano pełne raporty z badań klinicznych (wyniki badania podstawowego i przedłużonej obserwacji) dostarczone przez Wnioskodawcę;

† badania włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych skuteczności praktycznej.

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań włączonych do porównania pośredniego (diagram QUOROM/PRISMA).



8 Uwaga nr 8

Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia) – w szczególności brak jest dawkowania pozostałych składowych schematu trójleckowego, tj. MET+SU.

Poniżej przedstawiono charakterystykę randomizowanych badań pierwotnych włączonych do analizy, wraz z dawkowaniem pozostałych składowych schematu trójleckowego.

Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do opracowania – badania randomizowane.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje (N)
Terapia skojarzona po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika							
Matthaei 2015 (2 publikacje)	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III b z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	46 ośrodków w 6 krajach (w tym w Polsce)	219##	24/52 tygodnie*	chorzy z T2DM, nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonilomocznika	<ul style="list-style-type: none"> • DAPA 10 mg/d + MET \geq 1500 mg/d + SU maksymalna tolerowana dawka, ^ n=109 • PLA + MET \geq 1500 mg/d + SU maksymalna tolerowana dawka, ^ n=109
LEAD-5 (1 publikacja)	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby**	równoległe	107 ośrodków w 17 krajach	581	26 tygodni#	chorzy z T2DM, nieskutecznie leczeni metforminą i pochodną sulfonilomocznika	<ul style="list-style-type: none"> • liraglutyd 1,8 mg/d + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=232 • GLA średnio 24 IU/ml/d + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=234 • PLA + MET 1g/2xd + glimepiryd 4 mg/d, n=115

T2DM – cukrzyca typu 2; DAPA – dapagliflozyna; PLA – placebo; MET – metformina; SU – pochodna sulfonilomocznika; GLA – insulina glargine; IU – jednostka międzynarodowa (ang. *international unit*); INS – insulina; OADs – doustne leki przeciw cukrzycowe (ang. *oral anti-diabetic drugs*);

* do 3 tygodni okresu kwalifikacji, 8 tygodni podawania placebo, 24 tygodnie leczenia, 28 tygodni obserwacji po zakończeniu leczenia (przedłużona faza badania);

** badanie przeprowadzone bez zaślepienia w ramieniu insuliny glargine;

2 tygodnie okresu kwalifikacji; 3 tygodnie okresu utrzymywania, 26 tygodni leczenia, 1 tydzień obserwacji po zakończeniu leczenia;

1 chory nie otrzymał ani jednej dawki leku;

^ co najmniej połowa maksymalnej dawki stosowanej lokalnie.

9 Uwaga nr 9

Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. ust. 8 Rozporządzenia). Przegląd systematyczny wnioskodawcy nie spełnia kryteriów definicyjnych przeglądu systematyczny.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) 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 przegląd systematyczny to „badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań” (Rozporządzenie MZ: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000388/O/D20120388.pdf>).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 r. systematyczny przegląd w zakresie użyteczności stanów zdrowia „powinien obejmować przeszukanie przynajmniej jednej bazy informacji medycznej spośród MEDLINE i EMBASE” (Wytyczne AOTMiT: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).

Przegląd użyteczności w analizie ekonomicznej został przeprowadzony w bazie MEDLINE, co jest zgodne z Wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 r. (Wytyczne AOTMiT). Strategia wyszukiwania oraz schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dostępne są w aneksie 2 do analizy ekonomicznej, podczas gdy kryteria włączenia i wykluczenia oraz opis wyników znajdują się w rozdz. 12.2 analizy ekonomicznej. Wykonany przegląd użyteczności spełnia niniejszym kryteria przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

Co więcej, w przypadku analizy minimalizacji kosztów wartości użyteczności uwzględniane są w analizie w celu wyliczenia współczynników kosztów-użyteczności technologii wnioskowanej i alternatywnych jedynie w związku z wymogiem formalnym przedstawionym w minimalnych wymaganiach MZ (Rozporządzenie MZ: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000388/O/D20120388.pdf>). Mając na uwadze, że w przypadku analizy minimalizacji kosztów, efekt zdrowotny wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej jest taki sam, jedynymi wartościami różnicującymi wymagane szacunki ilorazu kosztu i efektu, są koszty wnioskowanej

technologii i technologii opcjonalnej. Stąd oszacowanie efektu zdrowotnego (tj. użyteczności) i ewentualny błąd tego oszacowania nie wpływa na wnioskowanie, szczególnie w zakresie kalkulacji 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. (ceny progowej).

10 Uwaga nr 10

Analiza wpływu na budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzji o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia). Dodatkowo, zwraca uwagę, iż pomimo faktu deklarowania, iż obecnie dapagliflozyną jest leczonych 14 000 pacjentów w Polsce (BIA, str. 26) to w perspektywie pacjenta w scenariuszu istniejącym (str. 66, 69 i 72 BIA) wydatki pacjenta ponoszone na zakup dapagliflozyny nie są wyszczególnione i wydają się być zerowe, co stoi w sprzeczności z wcześniejszymi założeniami.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Forxiga® (ChPL Forxiga: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf) dapagliflozyna jest wskazana w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów w wieku powyżej 18 lat:

- w monoterapii - jeśli dieta i wysiłek fizyczny nie pozwalają na właściwą kontrolę glikemii u pacjentów, u których stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji;
- w leczeniu skojarzonym - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną, jeśli ich stosowanie, wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym, nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja (dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8% w okresie 6 miesięcy) jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ograniczenie to zostało wypracowane w celu zapewnienia dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania dapagliflozyny. Z kolei populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (tj. [REDAKTOWANE]; rozdz. 3.1.3 w analizie wpływu na budżet) dotyczy stosowania dapagliflozyny w innych wskazaniach niż rozpatrywane wskazanie i w związku z tym nie została uwzględniona w obliczeniach.

Ponadto należy zauważyć, że we [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] decyzji refundacyjnej (Zlecenie nr 133/2013: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlc-144-2013/144-2013-zlc>; Zlecenie nr 240/2014: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/3538-240-2014-zlc>).

11 Uwaga nr 11

Analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności analiz, ekspertyz i opinii – str. 26 BIA „zgodnie z danymi Wnioskodawcy 84% pacjentów zarówno w I jak i II roku analizy będzie skłonnych zakupić preparat Forxiga (...)” (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia). Nie jest jasne, skąd wynika założony odsetek.

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy [REDACTED] zarówno w I jak i II roku analizy będzie skłonnych zakupić preparat Forxiga [REDACTED] Wartość skłonności do współpłacenia określono na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bibliografia

¹ The IDF Diabetes Atlas, 8th Edition,

<https://reports.instantatlas.com/report/view/704ee0e6475b4af885051bcec15f0e2c/POL> [dostęp 21.03.2019 r.]

² World Health Organization - Diabetes country profiles, 2016.

https://www.who.int/diabetes/country-profiles/pol_en.pdf [dostęp 21.03.2019 r.]

Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r.

<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r>

⁴ 