



Forxiga[®] (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2020

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel. /fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Zamawiający

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Ul. Postępu 14,

02-676 Warszawa

tel. +48 22 2457300

fax. +48 22 4853007

www.astrazeneca.pl

Słowa kluczowe

dapagliflozyna, cukrzyca typu 2, analiza ekonomiczna

Spis treści

Słowa kluczowe	4
Spis treści	5
Skróty i akronimy	8
Streszczenie	10
1 Cel raportu	17
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	20
3 Perspektywa	21
4 Horyzont czasowy	22
5 Technika analityczna	23
5.1 Metody.....	23
5.2 Opis modelu	26
5.2.1 Struktura modelu Cardiff	29
5.2.2 Populacja docelowa	33
5.2.3 Skuteczność i bezpieczeństwo	35
5.2.3.1 Skuteczność	36
5.2.3.2 Bezpieczeństwo	38
5.2.4 Umieralność	39
5.2.5 Użyteczności.....	39
5.2.6 Parametry kosztowe.....	46
5.2.6.1 Koszty w ramieniu interwencji i komparatora	46
5.2.6.1.1 Struktura standardowej terapii	46
5.2.6.1.2 Dawkowanie leków.....	47
5.2.6.1.3 Koszt zakupu dapagliflozyny oraz uzasadnienie grupy limitowej i ceny 48	
5.2.6.1.4 Koszt nabycia pozostałych substancji czynnych	51
5.2.6.1.5 Koszty podania leków.....	52
5.2.6.1.6 Koszty monitorowania poziomu glukozy	54
5.2.6.1.7 Podsumowanie.....	57
5.2.6.2 Koszty leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych	58
5.2.6.3 Koszty związane z przyrostem masy ciała	62
5.2.7 Dyskontowanie	63
5.3 Walidacja modelu.....	63

5.3.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	69
5.3.1.1	Strategia wyszukiwania	69
5.3.1.2	Wyniki przeglądu.....	72
5.3.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	74
5.3.2.1	Strategia wyszukiwania	74
5.3.2.2	Wyniki przeglądu.....	75
5.4	Analiza wrażliwości.....	84
5.4.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	84
5.4.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	87
5.5	Analiza progowa.....	87
6	Wyniki	89
6.1	Analiza █████	90
6.1.1	Perspektywa NFZ.....	90
6.1.2	Perspektywa łączna NFZ i pacjenta	95
6.1.3	Deterministyczna analiza wrażliwości	98
6.1.4	Analiza progowa.....	100
6.2	Analiza █████	102
6.2.1	Perspektywa NFZ.....	102
6.2.2	Perspektywa łączna NFZ i pacjenta	105
6.2.3	Deterministyczna analiza wrażliwości	109
6.2.4	Analiza progowa.....	111
7	Wariant dodatkowy z uwzględnieniem zdarzeń nerkowych	114
7.1	Parametry wariantu nerkowego	115
7.2	Wyniki wariantu nerkowego	116
7.2.1	Analiza █████	116
7.2.1.1	Perspektywa NFZ.....	116
7.2.1.2	Perspektywa łączna NFZ i pacjenta	117
7.2.1.3	Analiza progowa.....	117
7.2.2	Analiza █████	118
7.2.2.1	Perspektywa NFZ.....	118
7.2.2.2	Perspektywa łączna NFZ i pacjenta	119
7.2.2.3	Analiza progowa.....	119
8	Ograniczenia i dyskusja	121

9	Wyniki końcowe	128
10	Wnioski	131
11	Aneksy	134
	Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych - spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy.....	134
	Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy.....	134
	Aneks 3. Tablice trwania życia	139
	Aneks 4. Czynniki ryzyka.....	143
	Aneks 5. Preparaty refundowane w cukrzycy.....	148
	Aneks 6. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	170
	Spis tabel	174
	Spis rycin	177
	Piśmiennictwo	178

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>coronary artery bypass graft</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CHF	zastoinowa niewydolność serca a(ang. <i>congestive heart failure</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i>)
CSR	raport z wynikami badania klinicznego (ang. <i>Clinical Study Results</i>)
CV	sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular</i>)
DAPA	dapagliflozyna
DBP	rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol
ESRD	schyłkowa niewydolności nerek (ang. <i>end-stage renal disease</i>)
GI	zakażenia narządów płciowych (ang. <i>genital infection, GI</i>)
HAP	hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej (ang. <i>hospitalisation for angina pectoris</i>)
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i>)
HDL-C	cholesterol o wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein- cholesterol</i>)
HF	niewydolność serca (ang. <i>hospitalisation for heart failure</i>)
HHF	hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. <i>hospitalisation for heart failure</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utilities ratio</i>)
IHD	choroba niedokrwienna serca (ang. <i>ischaemic heart disease</i>)
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i>)
LDL-C	cholesterol o niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein- cholesterol</i>)
LEAD	<i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes</i>

LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MACE	ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowego (ang. <i>major adverse cardiac events</i>)
MET	metformina
MI	zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i> , MI)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPH	insulina izofanowa (ang. <i>neutral protamine Hagedorn</i>)
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral antidiabetic drugs</i>)
PLA	placebo
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i>)
PLD	dane z poziomu pacjenta (ang. <i>patient-level data</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
■	■
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SBP	ciśnienie skurczowe krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SGLT-2	kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. <i>sodium-glucose linked transporter 2</i>)
SU	po pochodna sulfonilomocznika
T2DM	cukrzyca typu 2 (ang. <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>)
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
UTI	zakażenia dróg moczowych (ang. <i>urinary tract infection</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca AB; DAPA) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Analizowane wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny. Rozszerzenie polega na:

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych),
- możliwości dodania dapagliflozyny do terapii insuliną (a nie ograniczenie do pacjentów przed włączeniem insuliny) oraz
- na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA_{1c} $\geq 8\%$ i przyjęcie $\geq 7\%$).

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią wytycznych European Society of Cardiology (ESC) i European Association for the Study of Diabetes (EASD) z 2019 r.¹, jako klasa leków są rekomendowane jako terapia pierwszego wyboru u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym **na każdym etapie leczenia cukrzycy**.

Najwyższa rekomendacja (1A) jest związana z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych - w tym w szczególności w badaniu DECLARE-TIMI 58 dla dapagliflozyny, które jako jedyne badanie dla flozyn badało najbardziej liczną grupę pacjentów (17 tys.) i w największym odsetku badało skuteczność i bezpieczeństwo w populacji pacjentów z czynnikami ryzyka (60%) przez co najwierniej odzwierciedla populację pacjentów z codziennej praktyki klinicznej.

Dodatkowo, dapagliflozyna jest pierwszym inhibitorem SGLT-2, który wykazał istotne korzyści u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w dedykowanym badaniu obejmującym zarówno pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i pacjentów bez cukrzycy (badanie DAPA-CKD; *Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease*). Uświadomiło to klinicystów o dużym efekcie płynącym z efektów nerkowych, który ma istotne znaczenie dla chorych i który został również wykazany w badaniu DECLARE w odniesieniu do złożonych punktów końcowych. Ponadto, w listopadzie 2019 r. opublikowano abstrakt konferencyjny z wynikami badania DECLARE w odniesieniu do punktów opartych na eGFR, które według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków oraz Europejskiej Agencji Leków, uważane są za surogaty (punkty zastępcze) dla twardych punktów końcowych (tj. uznany jest ich wpływ na twarde punkty końcowe).¹⁰⁴

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (co najmniej HbA1c 8%), jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż **HbA1c 7% (≤ 53 mmol/mol)**.

Komparator dla dapagliflozyny we wnioskowanej populacji w warunkach polskich, bez względu na etap leczenia (tj. w terapii podwójnej, np. z metforminą lub insuliną i terapii potrójnej), stanowi placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).

Dotychczas dostępne terapie (oprócz inhibitorów SGLT-2) nie mają udowodnionego działania kardioprotekcyjnego ani nefroprotekcyjnego w oparciu o duże badania kliniczne² i w myśl rekomendacji klinicznych, u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym powinny być stosowane dopiero w kolejnych liniach leczenia (w przypadku braku kontroli cukrzycy, pomimo stosowania inhibitora SGLT-2). Brak innej alternatywnej refundowanej opcji leczenia nakierowanej na chorych z CVD w tej populacji, którą dapagliflozyna mogłaby by zastąpić w praktyce klinicznej oznacza, że najbardziej odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny jest kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).

Strategia analityczna

W analizie kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę - *Cardiff T2DM Model* stworzony pierwotnie w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*.²¹ Uwzględniona w niniejszej analizie wersja oparta jest, zgodnie z analizowanym problemem decyzyjnym, na równaniach wg badania *DECLARE-TIMI 58*. Model *Cardiff* jest od wielu lat wykorzystywany w analizach ekonomicznych dla cukrzycy, w tym do oceny kosztowej efektywności dapagliflozyny (zweryfikowany przez AOTM w 2013 r. i 2014 r.) i saksagliptyny (zweryfikowany przez AOTM w 2010 r. oraz 2012 r.) oraz był wielokrotnie publikowany w recenzowanych czasopismach naukowych, co uwiarygadnia założenia modelu i daje podstawy do prawidłowego wnioskowania.

W pierwotnej wersji modelu z równaniami opartymi na badaniu *DECLARE* w związku z udowodnioną przewagą dapagliflozyny nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, uwzględniono wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe. Przyjęto podejście konserwatywne, bez uwzględnienia wpływu na zdarzenia nerkowe, pomimo udowodnionego korzystnego wpływu dapagliflozyny na te zdarzenia w badaniu *DECLARE* opublikowanym w listopadzie 2018 r., w którym wykazano istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny nad placebo zarówno w odniesieniu do złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych (drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *DECLARE*), jak i złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek. W listopadzie 2019 r. opublikowano abstrakt konferencyjny z wynikami badania *DECLARE* w odniesieniu do punktów opartych na eGFR, które według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków oraz Europejskiej Agencji Leków, uważane są za surogaty (punkty zastępcze) dla

twardych punktów końcowych (tj. uznany jest ich wpływ na twarde punkty końcowe).¹⁰⁴ Ponadto, 30 marca br. zostało zakończone przed czasem badanie DAPA-CKD ze względu na wysokie korzyści kliniczne zaobserwowane wcześniej niż to zakładano (pierwszorzędowy punkt końcowy badania to pogorszenie czynności nerek, zdefiniowane jako punkt złożony, na który składały się: zmniejszenie eGFR o $\geq 50\%$, wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych). Uświadomiło to klinicystów o dużym efekcie płynącym z efektów nerkowych, który ma istotne znaczenie dla chorych. Przewlekła choroba nerek (CKD) jest poważnym, postępującym stanem związanym ze zmniejszoną czynnością nerek (wykazaną m.in. przez zmniejszone eGFR).³ Do najczęstszych przyczyn CKD należy cukrzyca.⁴ CKD wiąże się ze znaczną zachorowalnością pacjenta i zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych⁵, takich jak HF i przedwczesny zgon.⁶ W najcięższej postaci, znanej jako ESRD, uszkodzenie nerek i pogorszenie czynności nerek dochodzą do etapu, w którym wymagane są kosztochłonne dializy lub przeszczep nerki.⁷ Większość pacjentów z CKD umrze z przyczyn sercowo-naczyniowych przed osiągnięciem ESRD.^{8,102} Model nieuwzględniający korzyści nerkowych nie doszacowuje zatem efektu dapagliflozyny w populacji DECLARE, w której wykazano istotne korzyści nerkowe. Dlatego więc, w związku z udowodnionymi nerkowymi korzyściami klinicznymi w badaniu DECLARE oraz ich potwierdzeniem w badaniu DAPA-CKD, opracowano model z rozszerzeniem o moduł nerkowy, pozwalający na śledzenia postępu eGFR poprzez stadia przewlekłej choroby nerek (CKD 2, 3a, 3b, 4 i 5, patrz rozdz. 7.1), związane z utratą użyteczności i kosztami leczenia, przez co wpływają istotnie na wynik analizy. Po dostarczeniu przez Wnioskodawcę model ten został wykorzystany w niniejszym raporcie dodatkowo, w celu pokazania pełnych korzyści, jakie niesie za sobą stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo. Korzyści nerkowe, uwzględnione w sposób dedykowany w modelu z modułem nerkowym, są addytywne w odniesieniu do korzyści uwzględnionych w pierwotnej wersji modelu, w związku z czym nie ma ryzyka podwójnego liczenia którychś z korzyści. Kompleksowy wariant z uwzględnieniem również przewag nerkowych stanowi zatem wariant dodatkowy w stosunku do analizy podstawowej, która może być uznana za podejście konserwatywne.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta łącznie w dożywotnim (40-letnim) horyzoncie czasowym.

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z opublikowanych badań klinicznych dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*⁴¹ (tj. w oparciu o badanie DECLARE) oraz niektórych (brakujących) parametrów użyteczności. Pozostałe parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff.

W związku z tym, że analizowane wskazanie dotyczy dapagliflozyny jako terapii dodanej do obecnej terapii standardowej u chorego, nie powodującej wystarczającej kontroli glikemii, w tym zarówno do metforminy (MET), kilku doustnych leków przeciwcukrzycowych (ang. *oral antidiabetic drugs*) czy insuliny \pm OADs, analogicznie do badania DECLARE, w modelu przyjęto jedną linię leczenia, odpowiadającą wynikom badania DECLARE, w którym DAPA lub

PLA dodawane były właśnie do standardowej terapii, na którą składały się różne leki. W tym celu ustawiono w modelu ustalony czas trwania terapii, odpowiadający długości horyzontu czasowego.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: zakupu terapii (dapagliflozyny oraz leków wchodzących w skład standardowej terapii), podania substancji czynnych i monitorowania poziomu glukozy (efektów leczenia), leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych.

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) dapagliflozyny w postaci preparatu Forxiga® (30 tabl. po 10 mg) wynosi

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

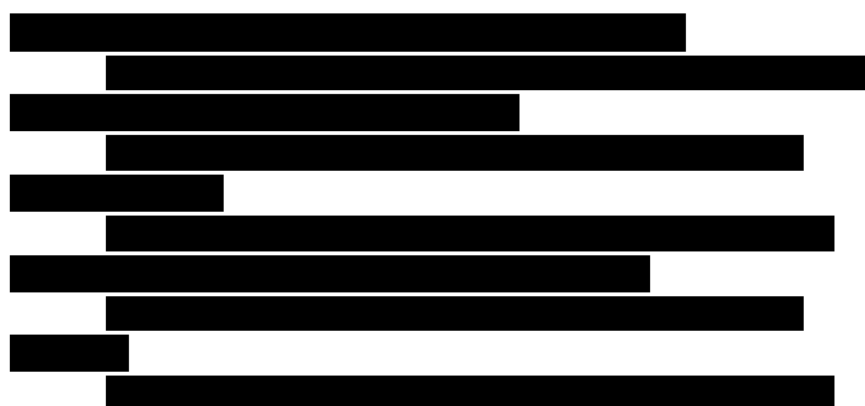
Koszty terapii standardowej oraz koszty podania leków i monitorowania poziomu glikemii zostały oszacowane w oparciu o założenia przyjęte w *Analizie wpływu na budżet*.

Koszty leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych oszacowano w oparciu o średnią z najnowszych opublikowanych danych dotyczących Polski i najnowszych zleceń AOTMiT.

Dla oszacowania niepewności parametrów przyjętych w modelu przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki dla dapagliflozyny (DAPA) dodanej do standardowej terapii w porównaniu z kontynuacją standardowej terapii w docelowej populacji chorych:

Liczba unikniętych zdarzeń makronaczyniowych na 1000 pacjentów wymodelowana w horyzoncie dożywotnim:



Ponadto uwzględnienie w modelu korzyści nerkowych w ramach kompleksowego wariantu nerkowego przekłada się na uniknięcie u [redacted] chorych schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) w kohorcie 1000 pacjentów.

Wyniki analizy ekonomicznej (wyniki analizy [redacted]) - analiza podstawowa

- perspektywa NFZ:

[Redacted text block]

- perspektywa łączna NFZ i pacjenta:

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej (wyniki analizy [Redacted]) - analiza z uwzględnieniem korzyści nerkowych:

- perspektywa NFZ:

[Redacted text block]

- perspektywa łączna NFZ i pacjenta:

[Redacted text block]

Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że leczenie dapagliflozyną pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jest efektywne kosztowo (opłacalne).

Uzyskanie dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu poprzez leczenie dapagliflozyną w porównaniu z placebo wiąże się z większymi kosztami całkowitymi terapii, ale współczynnik

ICUR jest zdecydowanie poniżej limitu progu opłacalności, niezależnie od analizowanego scenariusza, który wynosi 147 042 PLN/QALY (3-krotność PKB *per capita* w Polsce). **W wariantach podstawowym analizie wynik był poniżej 1-krotności PKB *per capita*, a w wariantach konserwatywnych analizie wrażliwości wszystkie wyniki były poniżej 2-krotności PKB *per capita*.** Wskazuje to na bardzo wysoką efektywność kosztową terapii dapagliflozyną z perspektywy płatnika. W przypadku uwzględnienia wszystkich korzyści klinicznych, w tym korzyści nerkowych, dapagliflozyna stanowi **terapię dominującą**, tj. związaną z mniejszymi kosztami i większymi efektami zdrowotnymi (tabela poniżej).

Tabela 1. Zestawienie wyników konserwatywnej analizie podstawowej i kompleksowego wariantu dodatkowego. Analiza [redacted] z perspektywy NFZ.

Parametr	DAPA vs PLA	
	BEZ NERKOWYCH	Z NERKOWYMI
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]
Efekty, QALY	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY	[redacted]	[redacted]

W przypadku perspektywy płatnika należy zaznaczyć, że zmniejszenie ryzyka powikłań wpłynie na zmniejszenie kosztów leczenia (takich jak koszty opieki nad chorym w postaci kosztów hospitalizacji i wizyt specjalistycznych), w tym kosztów odległych i pośrednich (m.in. związanych ze zwolnieniami lekarskimi, rentami, przedwczesnymi emeryturami, opieką sprawowaną nad chorymi przez bliskich oraz utratą produktywności z powodu przedwczesnego zgonu lub niezdolności do pracy). Co więcej, wyniki analizie w docelowej populacji wskazują, iż koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oraz pozostałych korzyści wymienionych powyżej jest niewielki, a w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich mógłby ulec dalszemu obniżeniu.

Dapagliflozyna (jak przedstawiciel grupy inhibitorów SGLT-2) jest aktualnie wskazywana w wytycznych *European Society of Cardiology (ESC)* i *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* z 2019 r. jako standard terapeutyczny u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy.

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej wysokiej skuteczności, w tym w odniesieniu do twardych punktów końcowych, i dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, skierowanej do szerokiej populacji chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi. Dapagliflozyna ma już ugruntowaną pozycję w leczeniu cukrzycy typu 2 - jest rekomendowana przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), agencje oceny technologii medycznych i jest refundowana w większości krajów Unii Europejskiej. Potwierdzone badaniem DECLARE-TIMI 58 dodatkowe korzyści kardiologiczne i nerkowe, tylko wzmacniają wartość kliniczną leku.

Dostęp do terapii dapagliflozyną będzie stanowić opcję istotną i oczekiwaną przez chorych, którzy aktualnie nie mają dostępu do nowoczesnego leczenia w związku z zawężonym wskazaniem refundacyjnym. Umożliwi lekarzom indywidualizację i intensyfikację u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, co jest zgodne z najnowszymi zaleceniami klinicznymi.

W kontekście najwyższej w Europie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ponad trzykrotnie częstszych hospitalizacji z powodu niewydolności serca niż średnia europejska (726 hospitalizacji na 100 tys. ludności, w porównaniu do średniej europejskiej na poziomie 233 na 100 tys.⁹), dapagliflozyna przez 27% redukcję częstości hospitalizacji stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno w wymiarze klinicznym jak i ekonomicznym.

Dla warunków określonych w modelu dapagliflozyna jest lekiem, który przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wskazuje, że w warunkach polskich leczenie dapagliflozyną jest znacznie poniżej granicy opłacalności procedur medycznych wyznaczonej przez 3-krotność produktu krajowego brutto *per capita* dla porównania z placebo w przypadku obu rozpatrywanych perspektyw. **Dapagliflozyna stanowi zatem terapię wysoce kosztowo-efektywną, nawet w wariancie konserwatywnym analizy. Uwzględnienie wszystkich korzyści klinicznych (w tym korzyści nerkowych) wskazuje na dominację dapagliflozyny, tj. jednoczesne korzyści kliniczne i oszczędności dla płatnika.**

1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca AB; DAPA) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Analizowane wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny. Rozszerzenie polega na:

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych),
- możliwości dodania dapagliflozyny do terapii insuliną (a nie ograniczenie do pacjentów przed włączeniem insuliny) oraz
- na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie $HbA_{1c} \geq 8\%$ i przyjęcie $\geq 7\%$).

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią wytycznych *European Society of Cardiology (ESC)* i *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* z 2019 r.¹ - inhibitory SGLT-2 jako klasa leków są rekomendowane jako terapia pierwszego wyboru u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym **na każdym etapie leczenia cukrzycy**.

Najwyższa rekomendacja (1A) jest związana z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych - w tym w szczególności w badaniu DECLARE-TIMI 58 dla dapagliflozyny, które jako jedyne badanie dla flozyn badało najbardziej liczną grupę pacjentów (17 tys.) i w największym odsetku badało skuteczność i bezpieczeństwo w populacji pacjentów z czynnikami ryzyka (60%) przez co najwierniej odzwierciedla populację pacjentów z codziennej praktyki klinicznej.

Ponadto, dapagliflozyna jest pierwszym inhibitorem SGLT-2, który wykazał znaczące korzyści u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w badaniu obejmującym zarówno pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i pacjentów bez cukrzycy (badanie DAPA-CKD; pierwszorzędowy punkt końcowy badania to pogorszenie czynności nerek, zdefiniowane jako punkt złożony, na który składały się: zmniejszenie eGFR o $\geq 50\%$, wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych).¹⁰² Uświadomiło to klinicystów o dużym efekcie płynącym z efektów nerkowych, który ma istotne znaczenie dla chorych i który został również wykazany w badaniu DECLARE. W badaniu DECLARE wykazano istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny nad placebo zarówno w odniesieniu do złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych (drugorzędowy punkt końcowy w badaniu DECLARE), jak i złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z

powodu niewydolności nerek. Ponadto, w listopadzie 2019 r. opublikowano abstrakt konferencyjny z wynikami badania DECLARE w odniesieniu do punktów opartych na eGFR, które według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków oraz Europejskiej Agencji Leków, uważane są za surogaty (punkty zastępcze) dla twardych punktów końcowych (tj. uznany jest ich wpływ na twarde punkty końcowe).¹⁰⁴

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomom hemoglobiny glikowanej (co najmniej HbA1c 8%), jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż **HbA1c 7% (≤ 53 mmol/mol)**.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (patrz niżej). Szczegółową analizę problemu decyzyjnego oraz uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.¹⁰

Komparator dla dapagliflozyny we wnioskowanej populacji w warunkach polskich, bez względu na etap leczenia (tj. w terapii podwójnej, np. z metforminą lub insuliną i terapii potrójnej), stanowi placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).

Dotychczas dostępne terapie (oprócz inhibitorów SGLT-2) nie mają udowodnionego działania kardioprotekcyjnego ani nefroprotekcyjnego w oparciu o duże badania kliniczne¹¹ i w myśl rekomendacji klinicznych, u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym powinny być stosowane dopiero w kolejnych liniach leczenia (w przypadku braku kontroli cukrzycy, pomimo stosowania inhibitora SGLT-2). Brak innej alternatywnej refundowanej opcji leczenia nakierowanej na chorych z CVD w tej populacji, którą dapagliflozyna mogłaby by zastąpić w praktyce klinicznej oznacza, że najbardziej odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny jest kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia).

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych terapii przyjęto na podstawie badania klinicznego DECLARE bezpośrednio porównującego terapie, odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.⁴¹

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

Tabela 2. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.
interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) dodana do dotychczasowego leczenia hipoglikemizującego
komparator	kontynuacja dotychczasowego leczenia (placebo)
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> • płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); • połączona perspektywa płatnika publicznego i chorego
horyzont czasowy	dożywotni horyzont analizy (40 lat)
parametry	<p>skuteczność i bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • na podstawie badania klinicznego (patrz <i>Analiza kliniczna</i>); <p>użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • użyteczności początkowe oraz ich zmiany związane z wystąpieniem powikłań lub działań niepożądanych, lub ze zmianą BMI <p>koszty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty medyczne: zakupu terapii, leczenia powikłań i ZN
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> • koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)

ZN - zdarzenia niepożądane; QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu przedstawiono w rozdz. 5.2.6.1.1.

3 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1)⁹⁸ oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych⁹⁹ „analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

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

Z tego względu analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, czyli perspektywy NFZ i pacjenta łącznie.

Uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie, ze względu na wiek chorych (zgodnie z badaniem DECLARE wiek początkowy wynosił ok. 60 lat, przy średnim wieku chorych w badaniu 64 lata) i braku wiarygodnych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności związanych bezpośrednio z cukrzycą oraz jej odległymi konsekwencjami.

4 Horyzont czasowy

Cukrzyca jest chorobą przewlekłą, zwykle wykrywaną u chorych między 55. a 65. rokiem życia, dlatego horyzont czasowy ustalono na 40 lat, tak aby uwzględnić wszystkie koszty i korzyści związane z leczeniem (dożywotni horyzont czasowy analizy). Ze względu na niepewny charakter parametru, w ramach analizy wrażliwości testowano 20-letni horyzont czasowy, zgodnie z dokumentacją do złożoną NICE dla DAPA w leczeniu cukrzycy typu 2.⁵⁹

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych. W analizie konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

5 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności.

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY; tj. inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utilities ratio*, ICUR).

5.1 Metody

W analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę - *Cardiff T2DM Model*, który jest zwalidowanym modelem mikrosymulacji rozwoju cukrzycy pozwalającym ocenić efektywności kosztów leczenia cukrzycy typu 2 w dożywotnim horyzoncie czasowym, tak aby uwzględnić wszystkie efekty zdrowotne i koszty.

Model Cardiff jest wykorzystywany w analizach ekonomicznych dla cukrzycy, w tym do oceny kosztowej efektywności dapagliflozyny (patrz rozdz. 5.3.1.2) i saksagliptyny oraz był wielokrotnie publikowany w recenzowanych czasopismach naukowych, co uwiarygadnia założenia modelu i daje podstawy do prawidłowego wnioskowania.^{12,13,14,15,16,17,18,19,20}

Model Cardiff został pierwotnie stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania UKPDS (najpierw UKPDS 68, potem UKPDS 82),^{21, 22} i został zwalidowany wewnętrznie i zewnętrznie jako część *Mount Hood Challenges*^{23,87} a także skontrolowany w ramach recenzowanych publikacji^{24,25,26,27,28,29,30,31,45,32} i ocen technologii medycznych (NICE^{54,33}, AOTMiT).

Model Cardiff został wcześniej wykorzystany w ramach wniosków złożonych do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących:

- porównania dapagliflozyny w połączeniu z metforminą z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z metforminą; Prezes Agencji wydał wówczas negatywną rekomendację w odniesieniu do refundacji leku w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, ponieważ dapagliflozyna uznana została za bardziej kosztowną niż terapia alternatywna oraz ze względu na jeszcze niedokładnie poznany profil bezpieczeństwa w tamtym czasie;³⁴
- porównania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m² oraz dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m² z insuliną \pm OAD; Prezes Agencji wydał wówczas negatywną rekomendację ze względu na brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (brak w tamtym czasie publikacji badania DECLARE);³⁵

- porównania saksagliptyny w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika z terapią skojarzoną insuliną + metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika; Rada Konsultacyjna uznała wówczas za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością;³⁶
- porównania saksagliptyny w skojarzeniu z: metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe, metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację w odniesieniu do refundacji leku w tych wskazaniach pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.³⁷

W 2019 roku opublikowano wyniki badania DECALRE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*).³⁸ Badanie to objęło 17 160 uczestników z T2DM i zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular*, CV), a jego celem było ustalenie bezpieczeństwa CV i potencjalnych korzyści CV leczenia dapagliflozyną. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy dapagliflozyny (w dawce 10 mg) lub do grupy placebo, w dodaniu do standardowej terapii cukrzycy typu 2. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiac events*, MACE) oraz złożony punkt końcowy ze zgonu CV lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (ang. *hospitalisation for heart failure*, HHF). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały złożony „nerkowy” punkt końcowy ($\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych) i zgon niezależnie od przyczyny. Wyniki badania DECLARE wykazały zmniejszenie HHF w przypadku stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo w perspektywie krótkoterminowej.

Dowody z badania DECLARE i innych badań sercowo-naczyniowych (CVOT)^{39,40} sugerują, że inhibitory SGLT-2 są związane z korzyściami CV, których nie przewiduje się poprzez modyfikację tradycyjnych czynników ryzyka zawartych w równaniach ryzyka UKPDS.

W związku z powyższym w niniejszej analizie użyto zaktualizowanej wersji modelu Cardiff ze zintegrowanymi równaniami ryzyka na podstawie badania DECLARE. W ramach analizy wrażliwości testowano przyjęcie równań UKPDS82 i UKPDS 68.^{21,22}

W pierwotnej wersji modelu z równaniami opartymi na badaniu DECLARE w związku z udowodnioną przewagą dapagliflozyny nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, uwzględniono wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe. Przyjęto podejście konserwatywne, bez uwzględnienia wpływu na zdarzenia nerkowe, pomimo udowodnionego korzystnego wpływu dapagliflozyny na te zdarzenia w badaniu DECLARE opublikowanym w listopadzie 2018 r., w którym wykazano istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny nad placebo zarówno w odniesieniu do złożonego „nerkowego” punktu

końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych (drugorzędowy punkt końcowy w badaniu DECLARE), jak i złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek. W listopadzie 2019 r. opublikowano abstrakt konferencyjny z wynikami badania DECLARE w odniesieniu do punktów opartych na eGFR, które według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków oraz Europejskiej Agencji Leków, uważane są za surogaty (punkty zastępcze) dla twardych punktów końcowych (tj. uznany jest ich wpływ na twarde punkty końcowe).¹⁰⁴ Ponadto, 30 marca br. zostało zakończone przed czasem badanie DAPA-CKD ze względu na wysokie korzyści kliniczne zaobserwowane wcześniej niż to zakładano (pierwszorzędowy punkt końcowy badania to pogorszenie czynności nerek, zdefiniowane jako punkt złożony, na który składały się: zmniejszenie eGFR o $\geq 50\%$, wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych). Uświadomiło to klinicystów o dużym efekcie płynącym z efektów nerkowych, który ma istotne znaczenie dla chorych. Przewlekła choroba nerek (CKD) jest poważnym, postępującym stanem związanym ze zmniejszoną czynnością nerek (wykazaną m.in. przez zmniejszone eGFR).³ Do najczęstszych przyczyn CKD należy cukrzyca.⁴ CKD wiąże się ze znaczną zachorowalnością pacjenta i zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych⁵, takich jak HF i przedwczesny zgon.⁶ W najcięższej postaci, znanej jako ESRD, uszkodzenie nerek i pogorszenie czynności nerek dochodzą do etapu, w którym wymagane są kosztochłonne dializy lub przeszczep nerki.⁷ Większość pacjentów z CKD umrze z przyczyn sercowo-naczyniowych przed osiągnięciem ESRD.^{8,102} Model nieuwzględniający korzyści nerkowych nie doszacowuje zatem efektu dapagliflozyny w populacji DECLARE, w której wykazano istotne korzyści nerkowe. Dlatego więc, w związku z udowodnionymi nerkowymi korzyściami klinicznymi w badaniu DECLARE oraz ich potwierdzeniem w badaniu DAPA-CKD, opracowano model z rozszerzeniem o moduł nerkowy, pozwalający na śledzenia postępu eGFR poprzez stadia przewlekłej choroby nerek (CKD 2, 3a, 3b, 4 i 5, patrz rozdz. 7.1), związane z utratą użyteczności i kosztami leczenia, przez co wpływają istotnie na wynik analizy. Po dostarczeniu przez Wnioskodawcę model ten został wykorzystany w niniejszym raporcie dodatkowo, w celu pokazania pełnych korzyści, jakie niesie za sobą stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo. Korzyści nerkowe, uwzględnione w sposób dedykowany w modelu z modułem nerkowym, są addytywne w odniesieniu do korzyści uwzględnionych w pierwotnej wersji modelu, w związku z czym nie ma ryzyka podwójnego liczenia którychś z korzyści. Kompleksowy wariant z uwzględnieniem również przewag nerkowych, opisany w rozdz. 7, stanowi zatem wariant dodatkowy w stosunku do analizy podstawowej bez uwzględnienia korzyści nerkowych, która może być uznana za podejście konserwatywne.

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z opublikowanych badań klinicznych dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*⁴¹ oraz niektórych parametrów użyteczności. Pozostałe parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych kosztowych i tablic długości trwania życia, wprowadzenia skuteczności terapii i demografii, weryfikacji

założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych i interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności.

Pierwotne wartości użyteczności dotyczące jakości życia określono na podstawie wyników badania UKPDS i uzupełniono o brakujące wartości utraty użyteczności dla części stanów oraz związane ze zwiększaniem masy ciała i relacje pomiędzy obawą przed hipoglikemią i użytecznościami związanymi ze zdrowiem.^{42,43,57,44} Wartości użyteczności walidowano w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny literatury (patrz rozdz. 5.3.2).

Odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analizy ekonomiczne dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 zebrano w rozdz. 5.3.1.2. Wartości liczbowe do modelu w postaci liczb dziesiętnych należy wpisywać z kropką nie przecinkiem.

5.2 Opis modelu

Do przeprowadzenia analizy kosztów-efektywności leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 wykorzystano *Cardiff T2DM Model*. Model ten wykorzystuje metodę mikrosymulacji Monte Carlo na poziomie pacjenta ze stałym przyrostem czasu. Model symuluje postęp choroby u poszczególnych pacjentów w szeregu dyskretnych okresów w horyzoncie czasowym.

Wyjściowa populacja pacjentów (1 000 chorych) została wygenerowana według odpowiednich czynników demograficznych i profilu czynników ryzyka dla pacjentów z cukrzycą typu 2 na podstawie badań klinicznych. Każdy pacjent w obrębie modelowanej kohorty jest identyczny pod względem podstawowych cech (np. wiek i HbA_{1c}), z wyjątkiem wartości binarnych (np. płeć i historia zdarzeń). Profil czynników ryzyka został skorygowany tak, aby odzwierciedlał wpływ leczenia na zmianę wskaźnika masy ciała, całkowitego cholesterolu (ang. *total cholesterol*, TC), cholesterolu o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein-cholesterol*, HDL-C), skurczowego ciśnienia krwi (ang. *systolic blood pressure*, SBP), rozkurczowego ciśnienia krwi (ang. *diastolic blood pressure*, DBP), hematokrytu, zmienności glikemii i/lub HbA_{1c} dla grupy kontrolnej.⁴⁵ Każdy chory z wygenerowanej kohorty przechodzi przez model w 6-miesięcznych cyklach. Na początku każdego okresu (cyklu) czynniki ryzyka ulegają progresji zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby:

- dla SBP, cholesterolu (TC i HDL-C), w oparciu o równania z badania UKPDS 68;
- HbA_{1c} i masa ciała patrz rozdz. 5.2.3.1;
- dla pozostałych czynników ryzyka przyjęto utrzymywanie na stałym poziomie (tj. brak zmian tych parametrów w czasie ze względu na brak opublikowanych wiarygodnych danych).

Każdy czynnik ryzyka wpływa na prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń klinicznych.* Następuje weryfikacja pod kątem wystąpienia wszystkich zdefiniowanych zdarzeń zakończonych i niezakończonych zgonem. Do przewidywanych zdarzeń klinicznych należą: zdarzenia makro- i mikronaczyniowe, hipoglikemia, umieralność ogólna i działania niepożądane. Powikłania związane z cukrzycą zależą od wyjściowej charakterystyki

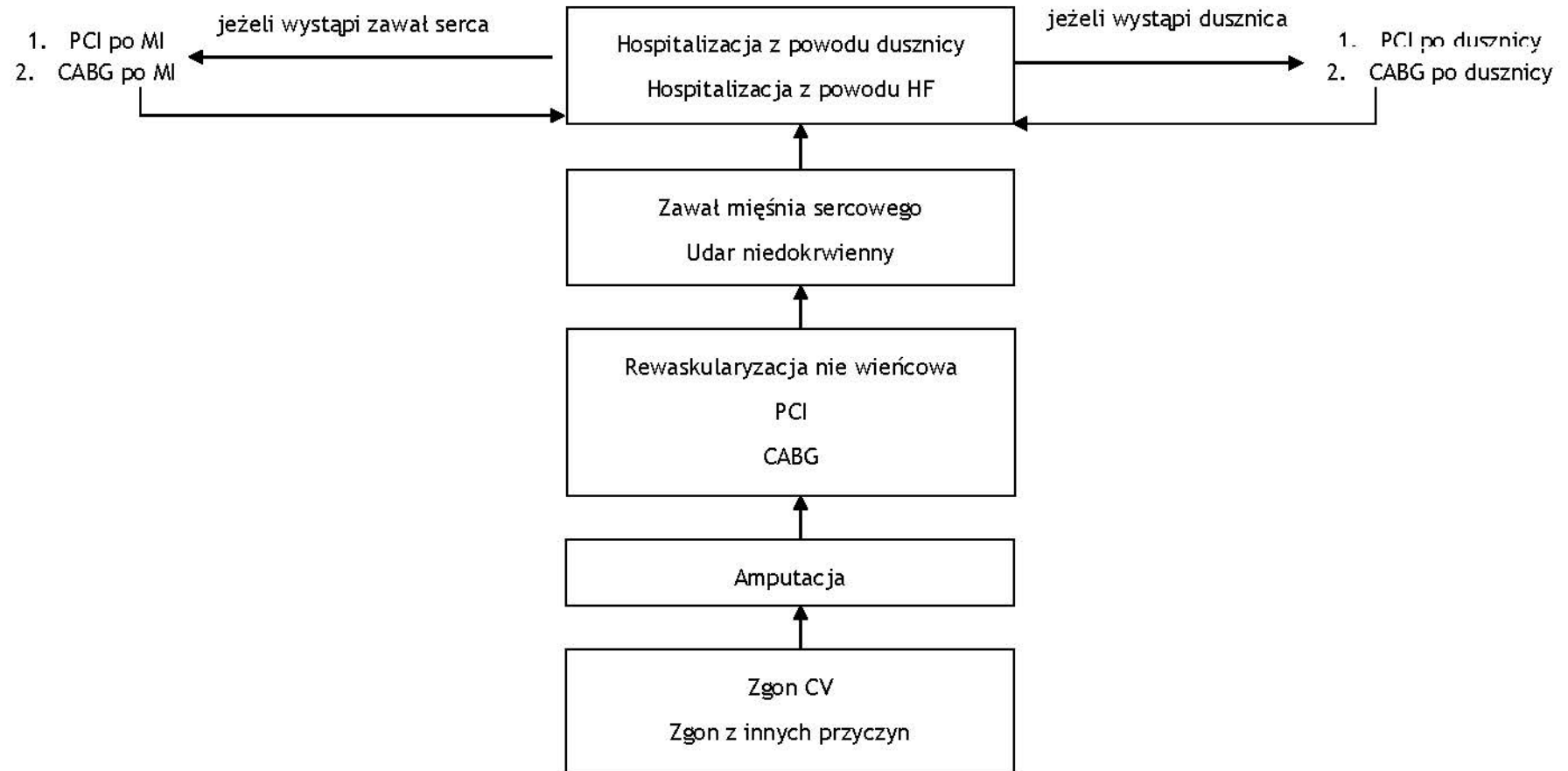
* stosowanie niektórych terapii może być bezpośrednio związane ze zwiększonym ryzykiem części zdarzeń, jednakże ze względu na brak danych odnośnie zwiększonego ryzyka dla analizowanych grup, prawdopodobieństwa wystąpienia po raz pierwszy zdarzeń klinicznych będących powikłaniami długotrwałych zaburzeń gospodarki węglowodanowej przyjęto na poziomie 1 (wartość neutralna).

pacjentów, efektu terapii (spadek poziomu glukozy we krwi, HbA_{1c}) i zdarzeń niepożądanych (przez wpływ na czynniki ryzyka).⁴⁶ W przypadku równań DECLARE kolejność, w jakiej model sprawdza wystąpienie każdego zdarzenia przedstawiono na poniższym wykresie.[†] Odpowiedni koszt przypisany do zdarzenia jest łączony z innymi kosztami związanymi z powikłaniami, leczeniem i trwaniem terapii. Proces symulacji jest powtarzany do momentu zakończenia wszystkich cykli (40 lat) lub zgonu chorego (w przypadku zdarzenia zakończonego zgonem wszystkie koszty, liczba lat życia oraz jakość życia są kumulowane i następuje zakończenie symulacji dla tego chorego). Następnie wybierana jest kolejna osoba i proces rozpoczyna się od początku. Gdy wszyscy chorzy zakończą symulację, proces zostaje zakończony i gromadzone są wszystkie zbiorcze statystyki. Symulacja przeprowadzana jest 1 000 razy. Model jest uruchamiany dwukrotnie przy użyciu dokładnie tej samej kohorty pacjentów, ale z zastosowaniem odpowiednich efektów leczenia raz dla komparatora i raz dla dapagliflozyny.

Wyniki analizy raportowano w postaci liczby zdarzeń klinicznych (makro- i mikronaczyniowych) i zgonów w zadanym horyzoncie czasowym, liczby lat życia, QALY oraz kosztu całkowitego i jego składowych. Oczekiwane średnie koszty i wyniki zdrowotne dla obu strategii terapeutycznych są przedstawiane za pomocą inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR).

[†] W przypadku wykorzystania równań UKPDS68 i UKPDS82 kolejność wystąpienia tych zdarzeń jest losowa.

Rysunek 1. Kolejność oceny w przypadku uwzględnienia równań w oparciu o badanie DECLARE (kolejność w poszczególnych ramkach jest losowa).



5.2.1 Struktura modelu Cardiff

Interfejs modelu jest połączony z repozytorium danych, które pozwala użytkownikom przechowywać wiele profili wejściowych modelu. Podstawowa interakcja użytkowników z modelem jest kontrolowana za pomocą formularzy użytkownika w ramach pojedynczego arkusza programu Excel („Simulation”), w których wartości dziesiętne należy wpisywać z użyciem kropki, nie przecinka, żeby zapobiec błędowi.

Schemat struktury działania modelu przedstawiono na poniższym rysunku.

Równania ryzyka występowania zdarzeń klinicznych

Występowanie zdarzeń klinicznych związanych z cukrzycą, w tym makro- i mikronaczyniowych powikłań, jest modelowane w ciągu zadanego horyzontu czasowego zgodnie z oszacowaniami ryzyka, które zależą od takich czynników ryzyka, jak np.: wiek pacjenta, HbA_{1c} i wcześniejsze zdarzenia. W modelu istnieje możliwość wyboru trzech zestawów równań ryzyka występowania zdarzeń klinicznych związanych z cukrzycą - w oparciu o badania UKPDS 68²¹ i UKPDS 82²² oraz w oparciu o badanie DECLARE.³⁸ Modelowane zdarzenia związane z T2DM w zależności od wyboru równań ryzyka zestawiono w poniższej tabeli.

W przypadku badania UKPDS 68²¹ do opisu powikłań związanych z cukrzycą wykorzystano serię siedmiu równań oszacowanych z wykorzystaniem rozkładu proporcjonalnego ryzyka Weibulla w oparciu o kohortę 5 102 chorych z cukrzycą w Wielkiej Brytanii w wieku od 25 do 65 lat. W modelu zdefiniowano następujące powikłania:

- choroba niedokrwienna serca,
- zawał mięśnia sercowego,
- zastoinowa niewydolność serca,
- udar,
- amputacja,
- niewydolność nerek,
- utrata wzroku.

Równania z badania UKPDS 68 były powszechnie stosowane w modelowaniu chorych z cukrzycą i wielokrotnie zwalidowane. Przy uwzględnieniu tych równań w modelu istnieje możliwość wystąpienia pojedynczego ze zdarzeń z każdej z 7 powyższych kategorii (czyli maksymalnie 7 różnych zdarzeń) i nie ma możliwości modelowania bezpośrednio wystąpienia kolejnych zdarzeń tego samego typu. Należy jednak zaznaczyć w przypadku tego ograniczenia, że 1) takie wielokrotne zdarzenia były stosunkowo rzadkie w badaniu UKPDS; 2) kolejne zdarzenia zakończone zgonem w poszczególnych kategoriach powikłań związanych z cukrzycą są uwzględnione w ramach równania dla umieralności związanej z cukrzycą.

Równania w oparciu o badanie UKPDS 82²² powstały później, na podstawie długoterminowych obserwacji tej samej populacji co w UKPDS 68. Dotyczą one tych samych siedmiu powikłań co UKPDS 68 oraz 4 dodatkowych: drugi zawał mięśnia sercowego, drugi udar, druga amputacja i owrzodzenie. Równania te uwzględniają również większą liczbę prognostycznych czynników ryzyka, takich jak LDL-C (cholesterol o niskiej gęstości, ang. *low-density lipoprotein-cholesterol*) i eGFR (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej,

ang. *glomerular filtration rate*), pozwalających przewidzieć prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń klinicznych.

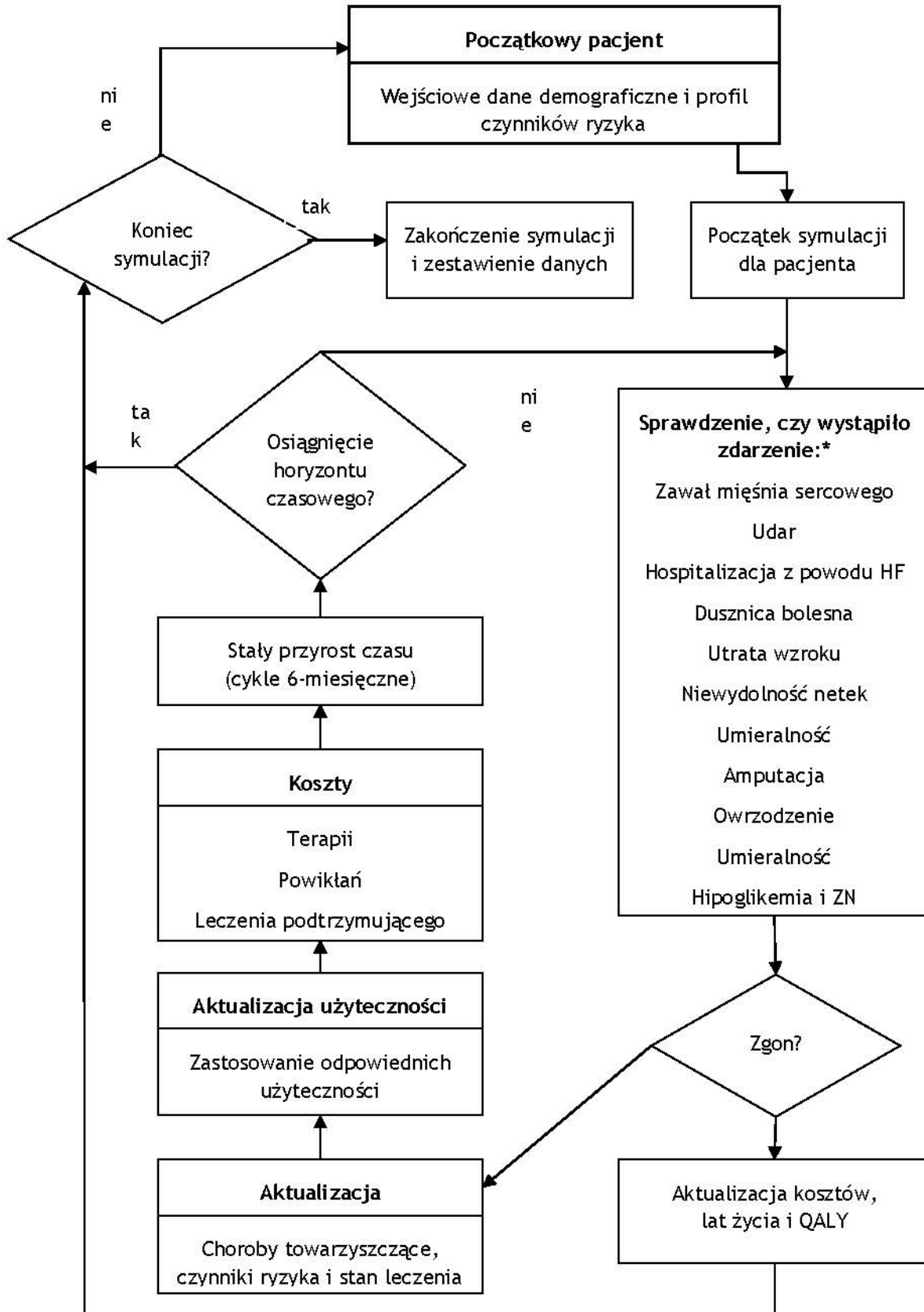
Równania DECLARE opracowano na podstawie danych dotyczących czasu do wystąpienia zdarzenia z poziomu pacjenta (ang. *patient-level time-to-event data*) z badania DECLARE-TIMI 58, które objęło 17 160 pacjentów z T2DM z ustaloną chorobą sercowo-naczyniową lub wieloma czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, w średnim okresie obserwacji 4,2 roku. Opracowano równania ryzyka dla występowania zawału mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*, MI), udaru niedokrwinnego, hospitalizacji z powodu niewydolności serca (ang. *hospitalisation for heart failure*, HHF), hospitalizacji z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej (ang. *hospitalisation for angina pectoris*, HAP), rewaskularyzacji poza wieńcowej, przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. *percutaneous coronary intervention*, PCI), pomostowania aortalno-wieńcowego (ang. *coronary artery bypass graft*, CABG), amputacji, zgonu z przyczyn sercowych (ang. *cardiovascular*, CV) i zgonu z przyczyn innych niż CV. Opracowano cztery dodatkowe równania logistyczne (PCI po dusznicy bolesnej, PCI po MI, CABG po dusznicy bolesnej, CABG po MI), aby uchwycić ryzyko PCI i CABG bezpośrednio po zdarzeniu HAP lub MI ze względu na wzorzec takich zdarzeń w DECLARE. Równania ryzyka DECLARE przewidują tylko pierwsze wystąpienie każdego zdarzenia.

W związku z analizowanym problemem decyzyjnym w analizie podstawowej wykorzystano równania w oparciu o badanie DECALRE, a równania z badań UKDPS 68 i UKPDS 82 uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Struktura leczenia

W związku z tym, że analizowane wskazanie dotyczy dapagliflozyny jako terapii dodanej do obecnej terapii standardowej u chorego, nie powodującej wystarczającej kontroli glikemii, w tym zarówno do metforminy (MET), kilku doustnych leków przeciwcukrzycowych (ang. *oral antidiabetic drugs*) czy insuliny ± OADs, analogicznie do badania DECLARE, w modelu przyjęto jedną linię leczenia, odpowiadającą wynikom badania DECLARE, w którym DAPA lub PLA dodawane były właśnie do standardowej terapii, na którą składały się różne leki. W tym celu ustawiono w modelu ustalony czas trwania terapii, odpowiadający długości horyzontu czasowego.

Rysunek 2. Struktura modelu Cardiff.



* w przypadku wyboru równań w oparciu o badanie UKPDS 68: zawał mięśnia sercowego, udar, zastoinowa niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, utrata wzroku, niewydolność nerek,

umieralność a w przypadku wyboru równań w oparciu o badanie UKPDS 82 również amputacja i owrzodzenie; poza tym hipoglikemia i zdarzenia niepożądane (ZN).

Table 1. Zdarzenia związane z cukrzycą typu 2 modelowane w modelu Cardiff T2DM na podstawie wybranych równania ryzyka.

Zdarzenie	Skrót	Wybrane równanie ryzyka		
		UKPDS 68	UKPDS 82	DECLARE
Choroba niedokrwienna serca (ang. <i>ischaemic heart disease</i>)	IHD/ChNs	✓	✓	*
Zawal mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i>)	MI	✓	✓	✓
Kolejny zawal serca (ang. <i>second myocardial infarction</i>)	MI 2	*	✓	✓
Zastoinowa niewydolność serca a(ang. <i>congestive heart failure</i>)	CHF	✓	✓	*
Udar (ang. <i>stroke</i>)		✓	✓	✓ (niedokrwienny)
Kolejny udar (ang. <i>second stroke</i>)		*	✓	✓ (UKPDS 82)
Hospitalizacja z powodu dusznicy	HAP	*	*	✓
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	HHF	*	*	✓
Przezsłonna interwencja wieńcowa (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i>)	PCI	*	*	✓
Pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>coronary artery bypass graft</i>)	CABG	*	*	✓
Rewaskularyzacja nie wieńcowa (ang. <i>noncoronary revascularisation</i>)	NCR	*	*	✓
Utrata wzorku (ang. <i>blindness</i>)		✓	✓	✓ (UKPDS 82)
Schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end-stage renal disease</i>)	ESRD	✓	✓	✓ (UKPDS 82)
Amputacja	Amp	✓	✓	✓
Kolejna amputacja	Amp 2	*	✓	✓ (UKPDS 82)
Owrzodzenie		*	✓	✓ (UKPDS 82)
Umieralność		✓	✓	✓

W tabelach w aneksie (patrz Aneks 4. Czynniki ryzyka) przedstawiono podsumowanie, które czynniki wpływają odpowiednio na każde równanie - UKPDS 68, UKPDS 82 i DECLARE.

W przypadku równań ryzyka w oparciu o UKPDS 68 jest możliwość uwzględnienia dodatkowych mnożników ryzyka, jednakże w związku z tym, że UKPDS 68 stosowane jest jedynie w ramach analizy wrażliwości, nie uwzględniano tych mnożników w analizie.

5.2.2 Populacja docelowa

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca AB; DAPA) we wskazaniu cukrzycy typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Analizowane wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny. Rozszerzenie polega na:

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych),
- możliwości dodania dapagliflozyny do terapii insuliną (a nie ograniczenie do pacjentów przed włączeniem insuliny) oraz
- na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie $HbA_{1c} \geq 8\%$ i przyjęcie $\geq 7\%$).

Wnioskowane wskazanie refundacyjne oparto na badaniu DECLARE TIMI-58 - porównanie wskazania refundacyjnego i populacji badania DECLARE TIMI-58 patrz tab. 2 w *Analizie klinicznej*.⁴¹ Wnioskowane wskazanie w znacznej mierze pokrywa się z populacją całkowitą badania DECLARE TIMI-58, stąd charakterystykę wejściową pacjentów do modelu wraz z czynnikami ryzyka oparto na charakterystyce początkowej pacjentów z badania DECLARE (w oparciu o dane Wnioskodawcy z raportu technicznego do modelu Cardiff⁴⁷, w związku z tym, że są pełniejsze od tych przedstawionych w publikacji z badania).³⁸ Z badania DECLARE przyjęto również parametry skuteczności i bezpieczeństwa terapii (patrz rozdz. 5.2.3).

W przypadku braku danych w odpowiednich badaniach klinicznych dotyczących analizowanych porównań przyjęto wartości z badań UKPDS 33⁴⁸ i UKPDS 82²², zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu.

Demografię wejściowej populacji przedstawiono w postaci tabelarycznej w poniższej tabeli.

Tabela 3. Charakterystyka chorych wraz z czynnikami ryzyka - dane wejściowe, średnia (SE).⁴⁷

Parametr	Średnia (SE)	Źródło
charakterystyka chorych		
wiek, lata	██████████	DECLARE PLD
odsetek kobiet	██████████	
czas trwania cukrzycy, lata	██████████	
wzrost, m	██████████	
odsetek AC	██████████	
odsetek Indian	0,05 (0,01*)	UKPDS 33 ⁴⁸
odsetek Azjatów	██████████	DECLARE PLD
odsetek osób hiszpańskojęzycznych	██████████	
odsetek palących	██████████	
czynniki ryzyka		
HbA1c (%)	██████████	DECLARE PLD
cholesterol całkowity (mg/dl)	██████████	
HDL (mg/dl)	██████████	
LDL (mg/dl)	██████████	
SBP (mmHg)	██████████	
DBP (mmHg)	██████████	
masa ciała (kg)	██████████	
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	██████████	
hemoglobina (g/dl)	██████████	
albuminuria (mg/l)	47,00 (9,4*)	UKPDS 82 ²²
liczba białych krwinek (x10 ⁶ /ml)	6,80 (1,36*)	
częstotliwość rytmu serca (bpm)	██████████	DECLARE PLD
zmienność glikemii	██████████	
hematokryt (%)	██████████	
historia powikań		
migotanie przedsionków (AF)	██████████	DECLARE PLD
choroba naczyń obwodowych (PVD)	██████████	
HAP	██████████	
MI	██████████	
HHF	██████████	
udar niedokrwienny (IS)	██████████	

Parametr	Średnia (SE)	Źródło
amputacja	██████████	
utrata wzroku	██████████	
ESRD	██████████	
CABG	██████████	
zwężenie tętnicy szyjnej	██████████	
stent wieńcowy	██████████	
PCI	██████████	
retinopatia	██████████	
rewaskularyzacja nie wieńcowa	██████████	
hospitalizacja z powodu hipoglikemii	██████████	
okluzyjna choroba tętnic obwodowych (PAOD)	██████████	
stosowane leki		
insulina	██████████	DECLARE PLD
leki przeciwzakrzepowe / przeciwplatekcyjne	██████████	
Beta blokery	██████████	
blokery kanału wapniowego	██████████	
leki moczopędne	██████████	
statyny	██████████	
inne leki przeciwnadciśnieniowe	██████████	

AC - Afrokaraibowie (ang. *afro-Caribbean*); PLD - dane z poziomu pacjenta (ang. *patient-level data*) - dane wewnętrzne Wnioskodawcy; * jako SE przyjęto 20% wartości średniej (założenie) - parametr potrzebny do porobabilistycznej analizy wrażliwości.

5.2.3 Skuteczność i bezpieczeństwo

Modelowane wyniki zależą od wywołanych przez leczenie zmian poziomów czynników ryzyka i ich konsekwentnego wpływu na ryzyko zdarzenia. Kluczowe efekty terapii oceniane w modelu to zmiana w HbA_{1c}, zmiana masy ciała i pojawienie się hipoglikemii.

Parametry skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowano na podstawie badania klinicznego DECLARE dotyczącego analizowanego porównania (patrz kolejne podrozdziały). Wartości wprowadzane do modelu powinny dotyczyć rocznego okresu obserwacji (w modelu wartości te przeliczane są na cykle 6-miesięczne). Jednakże badanie DECLARE obejmowało ocenę skuteczności/bezpieczeństwa w innym okresie, w związku z czym parametry pozostawiono bez zmian, ponieważ nie jest możliwe przyjęcie proporcjonalnych zmian, a w związku z tym wiarygodne oszacowanie tych parametrów, co potwierdzają wyniki w różnych okresach.

Wartości przedstawiono w postaci średniej i błęd standardowego (ang. *standard error*, SE) - w przypadku braku wartości SE w badaniach, SE obliczano w oparciu o dostępne dane (tj. odchylenie standardowe lub przedział ufności), a jeżeli nie było to możliwe z powodu braku

jakichkolwiek danych, przyjmowano 20% wartości średniej (zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu ; patrz probabilistyczna analiza wrażliwości, rozdz. 5.4.2).

5.2.3.1 Skuteczność

Skuteczność porównywanych terapii (DAPA + standardowa terapia vs PLA + standardowa terapia) przyjęto, tak jak charakterystykę początkową pacjentów, z badania DECLARE (dane dla HbA_{1c}, masy ciała, SBP i DBP z załącznika do głównej publikacji z badania, a pozostałe parametry skuteczności, dla których brak danych w publikacji, w oparciu o dane Wnioskodawcy z raportu technicznego do modelu Cardiff) - patrz tabela poniżej.^{38,47}

Tabela 4. Parametry skuteczności przyjęte w modelu w oparciu o badanie DECLARE, średnia (SE).^{38,47}

Parametr	DAPA - średnia (SE*)	PLA - średnia (SE*)	Źródło
zmiana zawartości HbA _{1c} (%)	-0,45 [#] (0,09)	-0,21 ^{##} (0,042)	Wiviott 2018 ³⁸ (dane odczytane z wykresu ^{**})
zmiana skurczowego ciśnienia krwi (mmHg)	-2,64 (0,528)	0,07 (0,014)	
zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi (mmHg)	-1,97 (0,394)	-1,12 (0,224)	
zmiana stężenia cholesterolu całkowitego (mmol/l)	██████████	██████████	DECLARE PLD ⁴⁷ (dane wewnętrzne Wnioskodawcy ^{***})
zmiana stężenia cholesterolu HDL (mmol/l)	██████████	██████████	
zmiana zmienności glikemii	██████████	██████████	
zmiana hematokrytu	██████████	██████████	
zmiana masy ciała (kg)	-3,88 (0,776)	-1,65 (0,33)	Wiviott 2018 ³⁸ (dane odczytane z wykresu ^{**})

PLD - dane z poziomu pacjenta (ang. *patient-level data*); * 20% średniej; ** różnica między wartością końcową (po 48 mies.) a początkową; *** nie podano jakiego okresu dotyczy; # cały efekt osiągniany w pierwszym roku (w oparciu o badanie DECLARE, patrz opis poniżej); ## 5/7 efektu osiągniane w pierwszym roku (w oparciu o badanie DECLARE, patrz opis poniżej).

Zgodnie z wartościami zebranymi w powyższej tabeli DAPA i PLA powodują obniżenie parametrów skuteczności w odniesieniu do wartości wyjściowych. Następnie czynniki ryzyka ulegają progresji zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby:

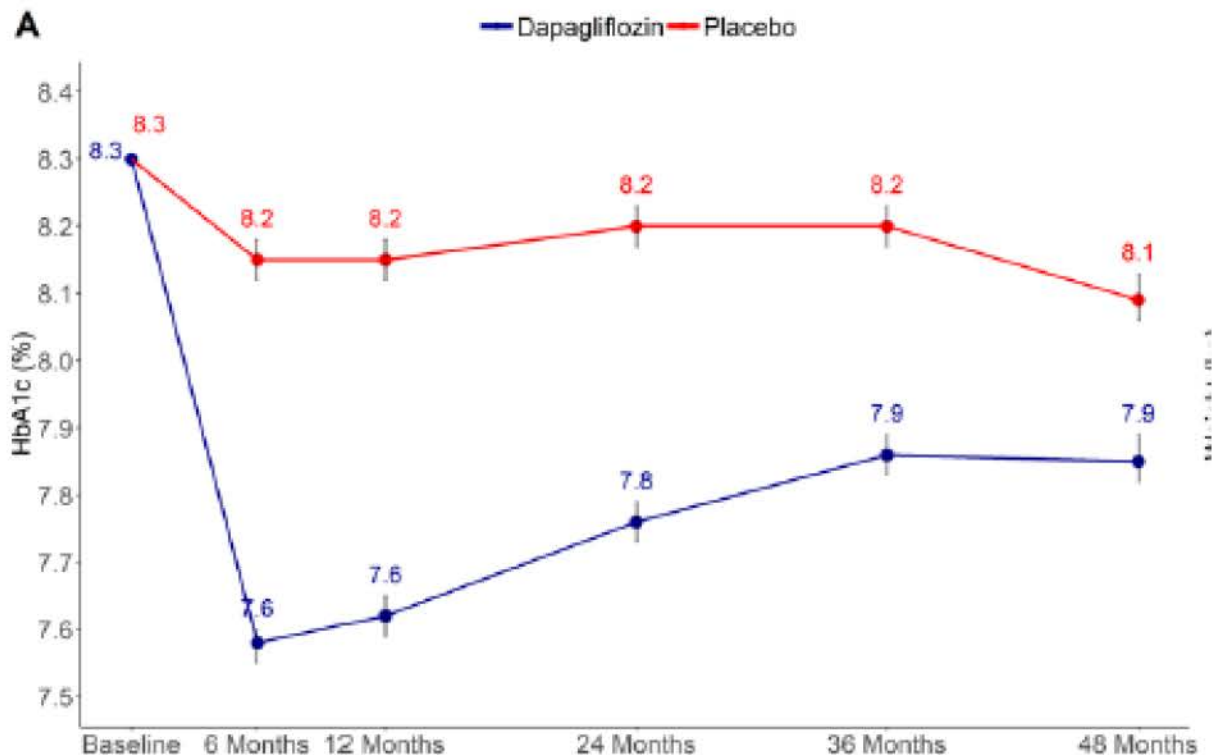
- dla SBP, cholesterolu (TC i HDL-C), w oparciu o równania z badania UKPDS 68;
- HbA_{1c} i masa ciała patrz niżej;
- dla pozostałych czynników ryzyka przyjęto utrzymywanie na stałym poziomie (tj. brak zmian tych parametrów w czasie ze względu na brak opublikowanych wiarygodnych danych).

HbA_{1c} i masa ciała

W związku z tym, że w niniejszej analizie brak jest zmian terapii i rozpatrywany jest średni efekt DAPA/PLA w dodaniu do standardowej terapii, zarówno w postaci samej metforminy, kilku doustnych leków przeciwcukrzycowych, jak i insuliny, w analizie przyjęto wyniki dla HbA_{1c} i masy ciała z najdłuższego dostępnego okresu z badania DECLARE, a następnie brak ich zmiany w czasie (założenie upraszczające przyjęte w związku z rozpatrywaniem długofalowej mieszanej linii leczenia).

W przypadku HbA_{1c}, model zakłada, że pełny efekt terapeutyczny w postaci zmiany poziomu HbA_{1c} uzyskiwany jest w ciągu 2 pierwszych lat. Na to, jaka część efektu zostanie uwzględniona w pierwszym roku wskazuje parametr dotyczący rozwoju korzyści terapeutycznych. W przypadku dapagliflozyny jego wartość przyjęto na 12 m-cy, co oznacza, że część efektu terapeutycznego przypadająca na pierwszy rok leczenia nie jest zmniejszona (tj. u chorych następuje stały spadek poziomu HbA_{1c} w ciągu 2 pierwszych lat aż do osiągnięcia założonej zmiany). W przypadku placebo parametr ten ustalono na 9 miesięcy, co oznacza, że ok. 5/7 efektu zostanie osiągniętych w pierwszym roku a reszta w kolejnym. Założenia te przyjęto na podstawie wartości HbA_{1c} osiąganych po roku leczenia DAPA/PLA w badaniu DECALRE (patrz wykres poniżej).³⁸

Rysunek 3. Skorygowany średni poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) w czasie - badanie DECLARE-TIMI 58 (MD).



5.2.3.2 Bezpieczeństwo

Głównym parametrem bezpieczeństwa terapii jest częstość występowania epizodów hipoglikemii (w tym ciężkiej).

Zgodnie z tabelą 2 w publikacji głównej z badania DECLARE (Wiviott 2018) istotność statystyczną wykazano dodatkowo dla następujących zdarzeń niepożądanych: cukrzycowa kwasica ketonowa, zakażenia narządów płciowych, ostre uszkodzenie nerek, rak pęcherza, jednakże 2 ostatnie występowały rzadziej w ramieniu DAPA i pominięto je dla uproszczenia w analizie (założenie konserwatywne).³⁸

Model uwzględnia również możliwość wprowadzenia odsetka chorych, którzy przerwali leczenie. W związku z tym, że przyjęta skuteczność i bezpieczeństwo pochodzą z badania klinicznego DECLARE, w analizie przyjęto również przerwanie terapii z badania DECLARE. W analizie wrażliwości analizowano brak przerywania terapii.

Parametry użyte w analizie zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 5. Parametry skuteczności przyjęte w modelu w oparciu o badanie DECLARE, średnia (SE*).³⁸

Parametr	DAPA - średnia (SE*)	PLA - średnia (SE*)	Komentarz
Roczna liczba zdarzeń hipoglikemii			
objawowych	██████ ██████	██████ ██████	brak danych, przyjęto jak dla ciężkich
nocnych	0 (0)	0 (0)	brak danych, założenie
ciężkich	██████ ██████	██████ ██████	odsetki z badania (DAPA 0,68% i PLA 0,97%) podzielone przez średnią długość obserwacji ██████████ ██████████ ██████████
Roczne prawdopodobieństwo ZN			
zakażeń narządów płciowych	0,0022 (0,0004)	0,0003 (0,0001)	odsetki z badania (DAPA 0,89% i PLA 0,11%) przekształcone na p-stwo roczne
cukrzycowej kwasicy ketonowej	0,0008 (0,0002)	0,0004 (0,0001)	odsetki z badania (DAPA 0,31% i PLA 0,14%)
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia	0,211 w BC/0 w SA	0,251 w BC/0 w SA	stosowane w pierwszym cyklu

* 20% średniej (założenie jak w pozostałej części modelu).

5.2.4 Umieralność

W analizie podstawowej, tj. w przypadku równań ryzyka w oparciu o badanie DECLARE umieralność jest modelowana przy użyciu równań w oparciu o badanie DECLARE dotyczących zgonu dla zgonu CV i zgonu z innych przyczyn.

Aby zapewnić wiarygodność obliczeń długoterminowych prognoz umieralności (dokładniej trafność fasadową, ang. *face validity*), równania DECLARE są uzupełniane danymi z tabel życia. Dostosowane do wieku prawdopodobieństwa umieralności określone w tabelach życia są stosowane w modelu, jeśli przekraczają one całkowite przewidywane prawdopodobieństwo z równań zgonu w oparciu o badanie DECLARE. Zdarzenia są proporcjonalnie przypisywane do umieralności CV i z innych przyczyn zgodnie z prawdopodobieństwami z badania DECLARE.

Umieralność ogólną przyjęto w oparciu o tablice życia dla populacji Polski zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego na rok 2018⁴⁹ (patrz Aneks 3. Tablice trwania życia⁴⁹).

W przypadku równań ryzyka w oparciu o badanie UKPDS 68 w modelu umieralność modelowana jest w postaci: odsetka zgonów związanych ze zdarzeniami (ang. *event fatality*; zależnego od wieku chorego w momencie wystąpienia zdarzenia i poziomu HbA_{1c}), umieralności związanej z cukrzycą (zależnej od wieku chorego, poziomu cholesterolu i historii wcześniejszych zdarzeń) oraz umieralności z innych przyczyn. Ta ostatnia może być modelowana w oparciu o równania UKPDS 68 (zależne od wieku chorego i statusu palenia papierosów) lub w oparciu o tablice życia (zależne od wieku i płci; ten wariant wybrany został w przypadku uwzględnienia w analizie wrażliwości równań UKPDS 68). Aby uniknąć podwójnego liczenia ryzyka umieralności z powodu cukrzycy i częstości występowania zdarzeń związanych z cukrzycą, prawdopodobieństwa oszacowane przez równania UKPDS 68 odejmuje się od prawdopodobieństwa umieralności z jakiegokolwiek przyczyny uzyskanej z tablic ogólnych.

W przypadku badania UKPDS 82 w modelu uwzględniono 4 równania: umieralność w latach, w których nie wystąpiło żadne zdarzenie kliniczne oraz nie było historii wcześniejszych zdarzeń klinicznych, umieralność w pierwszym roku wystąpienia zdarzenia klinicznego, umieralność w latach, w których wystąpiło zdarzenie kliniczne wcześniej (tj. miało ono miejsce w poprzednich latach, ale nie w danym roku) oraz umieralność w kolejnych latach.

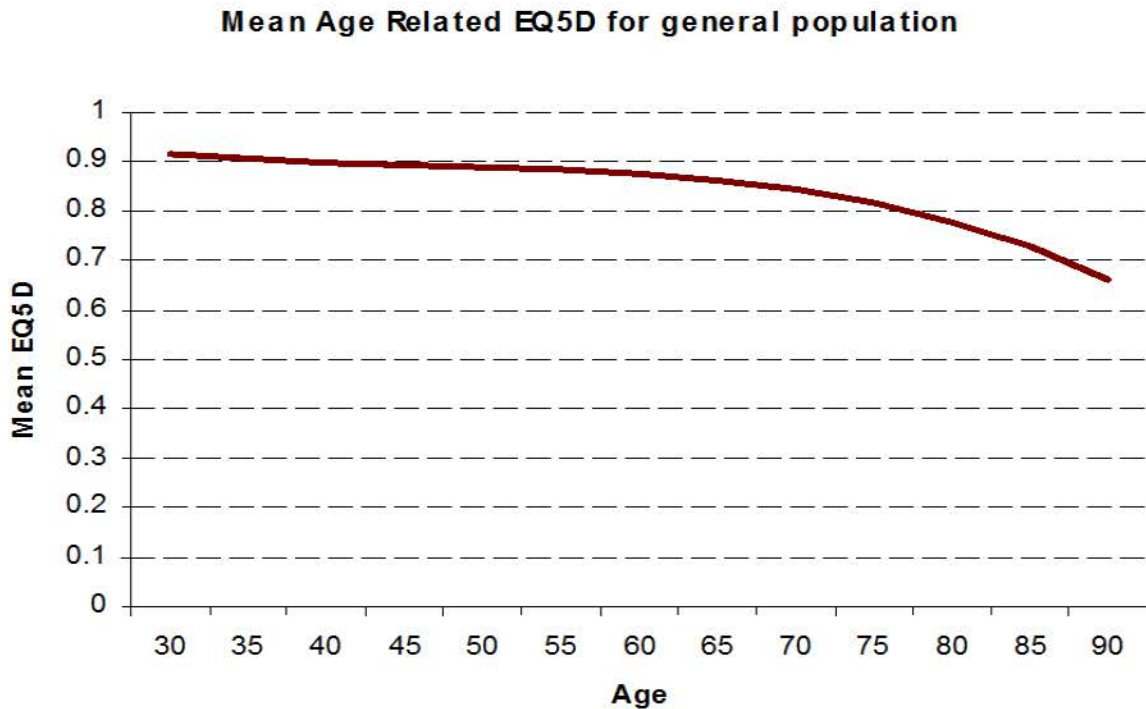
5.2.5 Użyteczności

Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2

Liczba QALY w modelu jest oparta na założeniu, że każdy pacjent ma początkowo (przed wystąpieniem powikłań) określony poziom użyteczności, który zmniejsza się wraz z wiekiem. Początkowa użyteczność jest modelowana przy użyciu kwestionariusza EQ5D (kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol) w grupie pacjentów bez poważnych powikłań, na podstawie *Health Survey for England* (HSE) z 2003 roku.⁵⁰ Do oszacowania początkowej użyteczności w zależności od wieku wykorzystano równanie uzyskane z poniższego wykresu:

$$\text{użyteczność} = -0,00000257 * \text{wiek}^3 + 0,00036822 * \text{wiek}^2 - 0,01838271 * \text{wiek} + 1,20659185.$$

Rysunek 4. Wyjściowe użyteczności w zależności od wieku pacjenta na podstawie *Health Survey for England*.



Mean age related EQ-5D for general population - średnie wartości EQ-5D zależne od wieku dla populacji ogólnej; *mean EQ-5D* - średnia wartość EQ-5D, *age* - wiek.

Początkową wartość użyteczności oszacowaną zgodnie z powyższym równaniem dla wieku chorych w momencie wejścia do modelu ██████████ (patrz rozdz. 5.2.2), tj. 0,86481, przyjęto w analizie podstawowej - patrz tabela poniżej.

Zgodnie z wynikami polskiego badania Golicki 2015⁵¹ użyteczność zdrowia pacjentów z cukrzycą w grupie wiekowej od 55 do 64 lat wyniosła 0,809 w ocenie wg kwestionariusza EQ-5D - wartość tę przyjęto w analizie wrażliwości.

W analizie wrażliwości przyjęto również wartość 0,785 jako najczęstszą wartość podstawową dla TDM2 w oparciu o przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności w cukrzycy typu 2 (patrz rozdz. 5.3.2).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przyjęto zestaw użyteczności z modelu CORE, zgodnie z wartościami użytymi w ostatnim zleceniu dla cukrzycy typu 2, tj. Zleceniu nr 56/2019⁷³ (patrz niżej).

Tabela 6. Wartość początkowa użyteczności.

Porównanie	Wartość użyteczności	Uwagi
zależna od wieku na podstawie równań HSE 2003 ⁵⁰	0,865	dla wieku początkowego z badania DECLARE (patrz rozdz. 5.2.2)
w oparciu o polskie badanie użyteczności u chorych z T2DM	0,809	Golicki 2015 ⁵¹
w oparciu o przegląd systematyczny	0,785	najczęstsza wartość w wykonanym przeglądzie, patrz rozdz. 5.3.2.2
w oparciu o Zlecenie nr 56/2019 ⁷³	0,814	razem ze zmianą pozostałych użyteczności z tego zlecenia - patrz niżej

Wraz z rozwojem powikłań i/lub skutków ubocznych leczenia, użyteczność stanu zdrowia zmniejsza się o wartości przedstawione w poniższych tabelach. W przypadku, gdy u pacjenta rozwija się kilka powikłań, sumowane są wartości obniżenia użyteczności dla tych powikłań. Zdefiniowano wartości obniżenia użyteczności dla trzech grup zdarzeń: powikłania makro- i mikronaczyniowe związane z cukrzycą, hipoglikemią i zmianą wskaźnika masy ciała.

Zdarzenia makro- i mikronaczyniowe

Nie zidentyfikowano opublikowanych, specyficznych dla populacji polskiej danych dotyczących obniżenia użyteczności związanej z powikłaniami cukrzycy. Stąd w modelu przyjęto wartości zgodnie z badaniem *United Kingdom Prospective Diabetes Study 62* (UKPDS 62 - publikacja Clarke 2002),⁴³ z wyjątkiem wartości dla hospitalizacji z powodu dusznicy bolesnej, którą przyjęto z publikacji Sullivan 2011⁵², wartości dla schyłkowej niewydolności nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) i utraty wzroku, które przyjęto z bazy *the Health Outcomes Data Repository* (HODaR, publikacja Currie 2005⁵³), wartości dla owrzodzenia, którą przyjęto z badania CODE-2 (w publikacji Bagust 2005⁵⁴ raportowano wyniki w oparciu o kwestionariusze aż od 4 641 chorych z cukrzycą typu 2 z 5 krajów europejskich) oraz wartości dla PCI/CABG/rewaskularyzacji nie wieńcowej, które przyjęto z Shao 2018⁵⁵. Zestawienie wartości redukcji użyteczności (ang. *disutilities*) przedstawiono w poniższej tabeli. Wartości testowano w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), gdzie przyjęto błąd standardowy wielkości 20% wartości średniej (patrz rozdz. 5.4.2).

Tabela 7. Wartości obniżenia użyteczności dla zdarzeń makro- i mikronaczyniowych uwzględnionych w modelu - analiza podstawowa (zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu).

Zdarzenie	Spadek użyteczności				Źródło
	Rok wystąpienia zdarzenia		Kolejne lata		
	Średnia	SE	Średnia	SE	
HAP	0,042	0,008	0,042	0,008	Sullivan 2011 ⁵²
IHD*	0,090	0,009	0,090	0,009	UKPDS 62 ⁴³
MI	0,055	0,006	0,055	0,006	UKPDS 62 ⁴³
kolejny MI	0,055	0,006	0,055	0,006	UKPDS 62 ⁴³
CHF*	0,108	0,031	0,108	0,031	UKPDS 62 ⁴³
HHF	0,108	0,031	0,108	0,031	Założono taką jak dla CHF
udar	0,164	0,030	0,164	0,030	UKPDS 62 ⁴³
kolejny udar	0,164	0,030	0,164	0,030	UKPDS 62 ⁴³
amputacja	0,280	0,053	0,280	0,053	UKPDS 62 ⁴³
kolejna amputacja	0,280	0,053	0,280	0,053	UKPDS 62 ⁴³
utrata wzroku	0,074	0,007	0,074	0,007	Currie 2005 ⁵³
ESRD	0,263	0,019	0,263	0,019	Currie 2005 ⁵³
owrzodzenie	0,170	0,019	0,170	0,019	Bagust 2005 ⁵⁴
PCI	0,038	0,008	0,016	0,003	Shao 2018 ⁵⁵
CABG	0,038	0,008	0,016	0,003	Shao 2018 ⁵⁵
rewaskularyzacja nie wieńcowa	0,038	0,008	0,016	0,003	Shao 2018 ⁵⁵

* nie dotyczy równań w oparciu o DECLARE (tylko o UKPDS - wykorzystane w związku z tym w przypadku deterministycznej analizy wrażliwości opartej na równaniach UKPDS).

W ramach analizy wrażliwości przyjęto zestaw użyteczności z modelu CORE, zgodnie z wartościami użytymi w ostatnim zleceniu dla cukrzycy typu 2, tj. Zleceniu nr 56/2019⁷³ (patrz niżej).

Hipoglikemia i inne działania niepożądane oraz przerwanie leczenia

Wpływ obawy przed hipoglikemią na zmiany w użytecznościach związanych ze zdrowiem dotyczy pierwszego cyklu, w którym wystąpiła hipoglikemia i oparty jest na badaniu Beaudet 2014.⁵⁶

W analizie wrażliwości wyzerowano te wartości. W takim przypadku użyteczności związane z hipoglikemią oparte są na danych ankietowych (połączone dane z dwóch ankiet; ang. *the Hypoglycemia Fear Survey*, HFS) od 1 305 pacjentów w Wielkiej Brytanii.⁵⁷ W badaniu tym

obawę przed hipoglikemią oceniano za pomocą specjalnej ankiety dotyczącej obawy przed hipoglikemią (ang. *the fear of hypoglycaemia survey*, FHS; 8 pytań na skali dotyczącej obawy) i użyteczności związanej ze zdrowiem zgodnie z kwestionariuszem EQ-5D. Zostały opracowane modele statystyczne wiążące obawę przed hipoglikemią ze zmianami w użytecznościach związanych ze zdrowiem uwarunkowanych ciężkością i częstością występowania zdarzeń hipoglikemicznych. Opublikowane równania charakteryzujące relacje pomiędzy obawą przed hipoglikemią i użytecznościami związanymi ze zdrowiem przy użyciu EQ-5D zostały zakodowane w modelu przez pierwotnych autorów,⁵⁷ w związku z czym użyteczności dla hipoglikemii odpowiadają domyślnym wartościom w modelu (patrz tabela poniżej).

Ze względu na brak danych odnośnie utraty użyteczności w przypadku zakażenia narządów płciowych i cukrzycowej kwasicy ketonowej przypisano tym zdarzeniom zmniejszenie wartości użyteczności o 0,0028 jak dla zakażeń dróg moczowych z publikacji Barry 1997 dotyczące zakażeń dróg moczowych u kobiet leczonych w warunkach ambulatoryjnych (zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu).^{88,†}

W przypadku przerwania terapii założono brak utraty wartości użyteczności zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu.

Tabela 8. Wartości obniżenia użyteczności dla hipoglikemii i innych działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Źródło/uwagi
hipoglikemia*		
ciężka hipoglikemia	0,0470 (w SA 0**)	Beaudet 2014 ⁵⁶ /Currie 2006 ⁵⁷
objawowa hipoglikemia	0,0142 (w SA 0**)	Beaudet 2014 ⁵⁶ / Currie 2006 ⁵⁷
inne DN		
zakażenia narządów płciowych	0,00283 (w SA 0**)	Barry 1997 (jak dla zakażeń dróg moczowych; wartości z badania przekształcone na QALY)
cukrzycowa kwasica ketonowa	0,00283 (w SA 0**)	Barry 1997 (jak dla zakażeń dróg moczowych; wartości z badania przekształcone na QALY)
przerwanie terapii	0	założenie (za pierwotnymi autorami modelu)

* pominięto nocną hipoglikemię, ponieważ nie była analizowana w badaniu; DN - działania niepożądane; ** założenie.

Wzrost masy ciała

W analizie podstawowej wzrost wskaźnika masy ciała (BMI) o 1 jednostkę ma większy wpływ (negatywny) na jakość życia niż wpływ (pozytywny) zmniejszenia BMI o 1 jednostkę, zgodnie z wynikami badania Lane 2014, stanowiącym najnowsze doniesienie na temat oceny na wpływu BMI na użyteczność zdrowia u chorych z cukrzycą typu 2. Badanie to miało na celu

† Wartości z badania raportowane w miesiącach życia skorygowanych o jakość (ang. *quality adjusted life months*, QALM) przekształcono na lata życia skorygowane o jakość (QALY).

ocenę wpływu na użyteczność zmian masy ciała u chorych na cukrzycę typu 2 w Kanadzie, przy użyciu metody handlowania czasem (ang. *time trade-off*, TTO). Należy zauważyć, że badanie to dotyczyło precyzyjnej oceny wpływu oddzielnie dla zwiększenia i zmniejszenia BMI na użyteczność zdrowia, podczas gdy w innych badaniach analizowano jedynie wpływ zwiększenia BMI na użyteczność. Dodatkowo, wartości te zostały użyte w opublikowanym badaniu ekonomicznym dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 (badanie Haalen 2014¹⁵) oraz w raporcie Zleceniodawcy złożonym do NICE.

Ze względu na niepewny charakter parametru w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywną wartość tego parametru (w oparciu o badanie Bagust 2005 - patrz opis poniżej).

Evidence Review Group (ERG) oceniające dokumentację złożoną do *the National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) dla dapagliflozyny w cukrzycy typu 2⁵⁹ sugeruje zamiast wartości z badania Lane 2014 użycie wartości w oparciu o badanie Bagust 2005. W publikacji Bagust 2005 raportowano wyniki badania CODE-2 w oparciu o kwestionariusze *EuroQol EQ-5D* od 4 641 chorych z cukrzycą typu 2 z 5 krajów europejskich, przy użyciu skali wizualno-analogowej (ang. *visual analogue scale*, VAS) i metody handlowania czasem (TTO).⁵⁴ Należy jednakże zauważyć, że w momencie oceny dokumentacji złożonej do NICE, dane z badania Lane 2014 dostępne były jedynie w ramach doniesienia konferencyjnego, co obniżało ich wiarygodność. Zmniejszenie użyteczności związane ze wzrostem BMI o 1 jednostkę oszacowano w publikacji Bagust 2005 na 0,0061. Wartość tę przyjęto w ramach analizy wrażliwości, w której założono również, nieoceniany bezpośrednio w publikacji, wzrost użyteczności wraz ze zmniejszeniem BMI o 1 jednostkę na 0,0061 (należy zauważyć, że wartość dla zwiększenia BMI uzyskano w badaniu Bagust 2005 w oparciu o wyniki zastosowanej regresji liniowej).⁵⁹ Należy zauważyć, że obok wartości przyjętych w analizie podstawowej wartość 0,0061 na 1 jednostkę BMI jest najczęstszą używaną wartością pojawiającą się w publikacjach - patrz przegląd użyteczności w rozdz. 5.3.2.2.

Tabela 9. Zmiana wartości użyteczności związana ze zmianami BMI.

Zdarzenie	Zmiana wartości użyteczności	Źródło
analiza podstawowa		
BMI - zwiększenie o 1 jednostkę	-0,047	Lane 2014
BMI - zmniejszenie o 1 jednostkę	+0,017	Lane 2014
analiza wrażliwości		
BMI (zwiększenie / zmniejszenie) o 1 jednostkę	0,0061	Bagust 2005 (CODE)

BMI - wskaźnik masy ciała.

Podsumowanie

Wykorzystane w analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, jako najbardziej wiarygodne dane oraz dane, które umożliwiają odniesienie się do innych wyników oszacowanych w modelu. Wartości te są zbieżne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach wykonanego przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 5.3.2.2).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono zestaw użyteczności zestaw użyteczności z modelu CORE, zgodnie z wartościami użytymi w ostatnim zleceniu dla cukrzycy typu 2, tj. Zleceniu nr 56/2019⁷³ (patrz tabela poniżej).

Tabela 10. Wartości użyteczności przyjęte w ramach analizy wrażliwości w oparciu o Zlecenie nr 56/2019⁷³.

Parametr	Wartosci użyteczności ^{##} - rok wystąpienia/kolejne lata
wartość bazowa T2DM	0,814
HAP*	-0,132
MI	-0,0129/-0,078**
kolejny MI***	-0,0129/-0,078**
HHF#	-0,181
udar	-0,181/-0,269**
kolejny udar***	-0,181/-0,269**
amputacja	-0,538/-0,412**
kolejna amputacja***	-0,538/-0,412**
utrata wzroku	-0,144
ESRD	-0,159####
owrzodzenie	-0,064
PCI	-0,038/-0,016^
CABG	-0,038/-0,016^
rewaskularyzacja nie wieńcowa	-0,038/-0,016^
ciężka hipoglikemia	-0,03715^^
objawowa hipoglikemia	-0,006^^^
zakażenia narządów płciowych	-0,0028^
cukrzycowa kwasica ketonowa	-0,0028^
przerwanie terapii	0^
BMI +1/-1 j.	-0,047/+0,017^

pominięto nocną hipoglikemię, ponieważ nie była analizowana w badaniu * jak dla choroby wieńcowej; ** pierwszy rok/kolejne lata; *** jak pierwsze zdarzenie (zakończenie); # jak dla niewydolności serca; ## w przypadku gdy w Zleceniu nr 56/2019⁷³ podano wartość użyteczności spadki obliczono poprzez jej różnicę od wartości bazowej cukrzycy; #### średnia z przeszczepu nerki, hemodializy i dializy zaotrzewnowej; ^ nie rozpatrywano w Zleceniu nr 56/2019⁷³ - pozostawiono jak w analizie podstawowej; ^^ wartość średnia dla hipoglikemii ciężkiej dziennej wymagającej pomocy niemedycznej, ciężkiej nocnej wymagającej pomocy niemedycznej, ciężkiej dziennej wymagającej pomocy medycznej i ciężkiej nocnej wymagającej pomocy medycznej; ^^ ^ wartość średnia dla hipoglikemii nieciężkiej dziennej i nieciężkiej nocnej.

5.2.6 Parametry kosztowe

W niniejszej analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne: zakupu terapii (dapagliflozyny oraz leków wchodzących w skład standardowej terapii), podania substancji czynnych i monitorowania poziomu glukozy (efektów leczenia), leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych.

Oszacowane koszty podane są w PLN i są aktualne na styczeń 2020 r. i oszacowane są przy założeniu, że rok ma 365,25 dnia.

W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co oznacza, że całkowite koszty leczenia chorych z cukrzycą mogą być niedoszacowane.

5.2.6.1 Koszty w ramieniu interwencji i komparatora

W modelu w ramach kosztu terapii rocznej uwzględniono koszt standardowej (oraz DAPA w ramieniu interwencji) terapii oraz koszty podania leków i monitorowania poziomu glikemii (koszty te zostały oszacowane w oparciu o założenia przyjęte w *Analizie wpływu na budżet*). Opis szacowania tych kosztów przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

5.2.6.1.1 Struktura standardowej terapii

Strukturę standardowej terapii przyjęto w oparciu o założenia przyjęte w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. W rzeczywistej praktyce klinicznej w przypadku ramienia interwencji DAPA będzie dodawana do wcześniejszego leczenia (z ewentualną redukcją dawek lub pominięciem leków), podczas gdy w przypadku ramienia komparatora terapia standardowa będzie intensyfikowana poprzez dodanie innych leków. Struktura terapii jest dodatkowo zróżnicowana w zależności od tego, po nieskuteczności jakich leków będzie dodawana DAPA/PLA, tj. po nieskuteczności 1 doustnego leku przeciwcukrzycowego (ang. *oral antidiabetic drug*, OAD), kilku doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) czy insuliny (INS). Strukturę w ramach tych grup przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Założenia odnośnie składu terapii w przypadku ramienia interwencji i komparatora.~

Nieskuteczność	Ramię komparatora	Ramię interwencji
1 OAD		
MET: 85%*	MET+SU	MET+DAPA
SU: 15%*	SU**	DAPA
OADs***		
MET+SU - chorzy, którzy następnie dostaną INS: ■	MET+SU+INS	MET+SU+DAPA
MET+SU - chorzy wstrzymujący się od włączenia INS: ■	MET+SU	MET+DAPA (50%####) lub MET+SU+DAPA (50%###)
INS^		
MET+INS: 75,8%^	MET+INS	MET+INS zmniejszona dawka^^^+DAPA
MET+SU+INS: 24,2%##	MET+SU+INS	MET+SU+INS zmniejszona dawka^^^+DAPA

~ odpowiednio scenariusz nowy i istniejący (patrz rozdz. 3.4 w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*); * w oparciu o wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy⁶⁰; ** niezaawansowani chorzy, więc nie będą chcieli przechodzić na INS; *** upraszczająco przyjęto schemat MET+SU w oparciu o wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy⁶⁰ (stanowił 93% z schematów OADs, pozostałe miały pomijalny udział); # odsetek chorych, u których do OADs (dla HbA1c między 7 a 8%) dodawana jest INS (██████████); ## dopiętnienie do 100%; ### odsetek chorych (z chorych, u których nie byłaby dodawana INS), u których po dodaniu DAPA będzie można zrezygnować z SU - założenie arbitralne (brak danych); ^ upraszczająco przyjęto schematy MET+INS i MET+SU+INS w oparciu o wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy⁶⁰ (stanowiły odpowiednio 71% i 23% ze schematów INS z OAD/OADs, pozostałe miały pomijalny udział); ^^ udział MET+INS w MET+INS i MET+SU+INS w oparciu o wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy⁶⁰; ^^^ patrz rozdz. 5.2.6.1.2.

Odsetek poszczególnych grup (OAD, OADs, INS) związany ze zużyciem różnych zasobów (tj. różnego leczenia jak w tabeli powyżej [koszty jednostkowe leków patrz rozdz. 5.2.6.1.3 i 5.2.6.1.4], różnych kosztów podania leków i monitorowania leczenia innych dla OAD i INS, patrz odpowiednio rozdz. 5.2.6.1.5 i 5.2.6.1.6) określono na podstawie *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia* w oparciu o liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji (rozdz. 3.1.4 w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*) - patrz tabela poniżej.

Odsetki te i strukturę terapii w poszczególnych grupach użyto w celu oszacowania kosztu rocznego terapii standardowej, podania i monitorowania uwzględnionych w modelu - patrz rozdz. .

Tabela 12. Założenia w przypadku ramienia interwencji i komparatora.~

Grupa/nieskuteczność	Liczebność populacji*		Odsetek w łącznej populacji		
	I rok**	II rok**	I rok**	II rok**	Średnia***
1 OAD	174 663	181 289	80,4%	80,4%	80,4%
OADs	26 299	27 297	12,1%	12,1%	12,1%
INS	16 284	16 902	7,5%	7,5%	7,5%
SUMA	217 246	225 488	100%	100%	100%

* opis szacowania populacji wraz ze źródłami i założeniami patrz rozdz. 3.1.2 i 3.1.4 w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*; ** dotyczy analizowanych lat w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*; *** przyjęta do szacowania kosztów do *Analizy ekonomicznej*.

5.2.6.1.2 Dawkowanie leków

Dawki leków przyjęto zgodnie ze zdefiniowanymi dawkami dobowymi według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)⁶⁵ - patrz tabela poniżej. Podejście do kosztów oparte na DDD jest zgodne z Ustawą refundacyjną.⁶³ Ponadto zgodnie z uwagami analityków AOTMiT dla innego niedawno ocenionego leku w terapii cukrzycy typu 2, z tej samej grupy leków tj. SGLT-2 (empagliflozyna, Jardiance®, Zlecenie MZ nr 29/2017), koszty leku powinny zostać obliczone przy zastosowaniu DDD według WHO.⁶⁵ Zgodnie z badaniem randomizowanym Wilding 2014 w grupie przyjmujących DAPA 10 mg + INS w porównaniu do chorych leczonych PLA+INS obserwowano zmniejszenie dawki obserwowano mniejszą średnio o 11,2 jednostek dawkę INS (po 48 tyg.).⁶¹ W związku z tym w scenariuszu nowym przyjęto zmniejszenie dawki INS o 11,2 jednostek.

Tab. 1. Dawkowanie leków w oparciu o zdefiniowane dawki dobowe wg WHO⁶⁵.

Lek	DDD	Jednostka
dapagliflozyna (DAPA)	10	mg
metformina (MET)	2000	mg
insulina (INS)	40 (-11,2*)	U
pochodne sulfonilomocznika (SU)**		
gliklazyd	60	mg
glimepiryd	2	mg
glipizyd	10	mg

* zmniejszenie dawki w scenariuszu nowym w grupie chorych leczonych wcześniej INS, przyjęte zgodnie z badaniem Wilding 2014; ** uwzględniono substancje refundowane w leczeniu cukrzycy.

Dodatkowo, w przypadku podstawowej dawki INS (40 U) należy zauważyć, że dawka ta została również przyjęta we wcześniejszym zleceniu dla dapagliflozyny i poparta opinią prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Strojka oraz wnioskami z przeprowadzonego przeglądu literatury pod kątem zidentyfikowania dawek INS i ich zmian w czasie (patrz Zlecenie nr 36/2019⁶²).

5.2.6.1.3 Koszt zakupu dapagliflozyny oraz uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest aktualnie refundowana (od 01.11.2019 r.) w Polsce we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość”. Refundowana jest ona w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.

Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) w ramach istniejącej grupy limitowej (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej⁶³),

Wnioskowane wskazanie refundacyjne brzmi:

cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:

- 1) wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet,
- 2) dyslipidemia,
- 3) nadciśnienie tętnicze,
- 4) palenie tytoniu,
- 5) otyłość.

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

1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;

4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 18 września 2019 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2020 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2020 roku ustalono na 2 600 PLN.⁶⁴

⁶⁴ Zdefiniowana dawka dobową (DDD) dla dapagliflozyny wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*) wynosi 10 mg.

[Redacted content]

Tabela 13. Wnioskowana cena dapagliflozyny (Forxiga®, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.).

Preparat	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN/opak.	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, NFZ, PLN/opak.	Koszt PLN/opak.
Forxiga 10 mg, 30 tabl. EAN 5909990975884	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

[Redacted content]

Tabela 14. Proponowana cena dapagliflozyny (Forxiga®, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.)

Preparat	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN/opak.	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN/opak.	Kwota zwrotu do NFZ, PLN/opak.	Koszt NFZ, PLN/opak.
Forxiga 10 mg, 30 tabl. EAN 590999097588 4								

Koszt terapii rocznej

Dawkę dapagliflozyny przyjęto na 10 mg/d, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Forxiga® oraz zdefiniowaną dawką dobową według Światowej Organizacji Zdrowia.⁶⁵ Oszacowanie kosztu terapii rocznej dapagliflozyny (koszt zakupu substancji czynnej) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Koszt terapii rocznej dapagliflozyny, PLN.

Analiza	NFZ	NFZ+pacjent

5.2.6.1.4 Koszt nabycia pozostałych substancji czynnych

Koszty preparatów refundowanych leków wymienionych w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r.^{66,**}) przypisano w oparciu o ceny rzeczywiste zgodnie z najnowszymi danymi sprzedażowymi (sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2019 r.⁶⁷; w Komunikatach DGL na temat sprzedaży leków refundowanych od dłuższego czasu dostępne są dane jedynie o wielkości refundacji a nie o liczbie sprzedanych opakowań⁶⁸) patrz Aneks 5. Preparaty refundowane w cukrzycy (Tabela 79).

Koszty jednostkowe i roczne leków zebrano w poniższych tabelach. Zużycie leków przyjęto zgodnie z DDD wg WHO (patrz rozdz. 5.2.6.1.2).⁶⁵

** w przypadku insuliny przyjęto wszystkie refundowane preparaty, jako że włączenie DAPA może odbywać się nie tylko na początkowych etapach przyjmowania insuliny, ale i na dalszych

Tabela 16. Pozostałe leki - koszty jednostkowe, PLN.

Lek	NFZ	pacjent	NFZ+pacjent	Jednostka
metformina (MET)	0,0002	0,0001	0,0003	mg
insulina (INS)	0,07	0,01	0,08	U
gliklazyd	0,005	0,005	0,010	mg
glimepiryd	0,10	0,05	0,15	mg
glipizyd	0,02	0,02	0,05	mg
pochodne sulfonilomocznika (SU)*	0,24	0,16	0,40	DDD

* koszt średni ważony preparatów SU przy uwzględnieniu ich udziału w rynku wg danych sprzedażowych NFZ (gliklazyd 31,2%, glimepiryd 68,7%, glipizyd 0,2%)⁶⁷.

Tabela 17. Pozostałe leki - koszt terapii rocznej, PLN.

Analiza	NFZ	pacjent	NFZ+pacjent
metformina	150,61	81,21	231,81
SU	88,10	57,72	145,82
insulina w standardowej dawce	1012,17	177,37	1189,54
insulina w zmniejszonej dawce*	728,76	127,71	856,47

* zmniejszona o 11,2 jednostki zgodnie z badaniem Wilding 2014 (patrz rozdz. 5.2.6.1.2)⁶¹.

5.2.6.1.5 Koszty podania leków

W przypadku leków podawanych doustnie przyjęto zerowe koszty podania tych leków (dotyczy dapagliflozyny, metforminy i pochodnych sulfonilomocznika). W związku z podawaniem insuliny we wstrzyknięciach podskórnych w analizie uwzględniono koszty podania insuliny w postaci kosztu zakupu igieł służących do podawania insuliny.

Koszt igieł przyjęto na podstawie danych z apteki internetowej diabetyk 24⁶⁹, jako średniej z kosztów poszczególnych preparatów. Koszty jednostkowe igieł do podawania insuliny zebrano w poniższej tabeli.

Zużycie igieł służących do podawania insuliny przyjęto na poziomie 1 sztuki dziennie.

Tabela 18. Koszty jednostkowe zakupu igieł służących do podania insuliny.*

Nazwa	Liczba sztuk	Koszt, PLN/opak.	Koszt PLN/igłę**
Igły do penów Clickfine, 29 G, 0.33 × 12 mm - 100 sztuk	100	60,00	0,60
Igły do penów Clickfine, 29G, 0.33 × 10 mm - 100 sztuk	100	60,00	0,60
Igły do penów INSUPEN 33G 0,20mm × 4mm - 100 sztuk	100	79,99	0,80
2 opakowania Igły do penów Verifine 33G 0,20mm × 4mm	200	140,00	0,70
Igły do penów Verifine 33G 0,20mm × 4mm - 100 sztuk	100	70,00	0,70
Igły do penów Clickfine, 32G, 0.23 × 4 mm - 100 sztuk	100	60,00	0,60
Igły do penów Clickfine, 32G, 0.23 × 4 mm - 5 sztuk	5	3,99	0,80
Igły do penów Droplet® 32G 4mm × 0.23mm - 100 sztuk	100	55,00	0,55
Igły do penów INSUPEN 32G 0,23mm × 4mm - 100 sztuk	100	59,90	0,60
2 opakowania Igły do penów Verifine 32G 0,23mm × 4mm	200	110,00	0,55
Igły do penów Verifine 32G 0,23mm × 4mm - 100 sztuk	100	55,00	0,55
Igły do penów Droplet® 32G 5mm × 0.23mm - 100 sztuk	100	49,00	0,49
2 opakowania Igły do penów Verifine 32G 0,23mm × 5mm	200	98,00	0,49
Igły do penów Verifine 32G 0,23mm × 5mm - 100 sztuk	100	49,00	0,49
Igły do penów BD Micro Fine Plus 31g (0,25mm × 5mm) - 100 szt.	100	55,00	0,55
Igły do penów Clickfine, 31G, 0.25 × 5 mm - 100 sztuk	100	60,00	0,60
Igły do penów Droplet® 31G 5mm × 0.25mm - 100 sztuk	100	49,00	0,49
Igły do penów INSUPEN 31G 0,25mm × 5mm - 100 sztuk	100	59,90	0,60
Igły do penów Droplet® 32G 6mm × 0.23mm - 100 sztuk	100	49,00	0,49
2 opakowania Igły do penów Verifine 32G 0,23mm × 6mm	200	98,00	0,49
Igły do penów Verifine 32G 0,23mm × 6mm - 100 sztuk	100	49,00	0,49
Igły do penów Clickfine, 31G, 0.25 × 6 mm - 100 sztuk	100	60,00	0,60
Igły do penów Droplet® 31G 6mm × 0.25mm - 100 sztuk	100	49,00	0,49
Igły do penów INSUPEN 31G 0,25mm × 6mm - 100 sztuk	100	56,90	0,57
Igły do penów INSUPEN 32G 0,23mm × 6mm - 100 sztuk	100	59,90	0,60
Igły do penów NovoFine 31G, 0,25 × 6mm - 7 sztuk	7	6,70	0,96
2 opakowania Igły do penów Verifine 31G 0,25mm × 6mm	200	58,00	0,29
Igły do penów Verifine 31G 0,25mm × 6mm - 100 sztuk	100	29,90	0,30
Igły do penów Droplet® 32G 8mm × 0.23mm - 100 sztuk	100	39,00	0,39
Igły do penów Droplet® 31G 8mm × 0.25mm - 100 sztuk	100	39,00	0,39
Igły do penów INSUPEN 32G 0,23mm × 8mm - 100 sztuk	100	58,90	0,59
Igły do penów Clickfine, 31G, 0.25 × 8 mm - 100 sztuk	100	60,00	0,60
Igły do penów INSUPEN 31G 0,25mm × 8mm - 100 sztuk	100	59,90	0,60
Igły do penów BD Micro-Fine Plus 30G 0,30 × 8 mm - 100 sztuk	100	55,00	0,55
Igły do penów INSUPEN 30G 0,30mm × 8mm - 100 sztuk	100	55,00	0,55
Igły do penów NovoFine 30G, 0,30 × 8mm - 7 sztuk	7	6,70	0,96
Igły do penów Droplet® 29G 10mm × 0.33mm - 100 sztuk	100	39,00	0,39
Igły do penów Droplet® 29G 12mm × 0.33mm - 100 sztuk	100	39,00	0,39
Igły do penów INSUPEN 29G 0,33mm × 12mm - 100 sztuk	100	55,90	0,56
Koszt średni na dzień# - NFZ/pacjent/NFZ+pacjent		0,00 / 0,56 / 0,56	

* na podstawie danych z apteki internetowej diabetyk 24⁶⁹; ** koszt ponoszony jedynie przez chorego (igły nie są refundowane); # zużycie przyjęto na 1 igłę na dzień.

W poniższej tabeli zebrano koszty roczne podania leków.

Tabela 19. Koszt podania leków w ciągu roku, PLN.

Terapia	NFZ	NFZ+pacjent
OADs (DAPA, MET, SU)	0,00	0,00
INS	0,00	205,98

5.2.6.1.6 Koszty monitorowania poziomu glukozy

Chorzy z cukrzycą wykonują codziennie pomiary glikemii, co jest związane z kosztami zakupu nakłuwaczy i pasków diagnostycznych wykorzystywanych w celu badania glukozy we krwi.

Koszty pasków diagnostycznych wymienionych w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r.), analogicznie jak w przypadku substancji czynnych (patrz rozdz. 5.2.6.1.4), przypisano w oparciu o ceny rzeczywiste zgodnie z najnowszymi danymi sprzedażowymi (sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2019 r.) - patrz Aneks 5. Preparaty refundowane w cukrzycy (Tabela 80).

Koszty jednostkowe pasków przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Paski diagnostyczne - koszty jednostkowe, PLN.

Koszt za 1 pasek	NFZ	pacjent	NFZ+pacjent
paski	0,61	0,17	0,77

Koszty nakłuwaczy przyjęto na podstawie danych z apteki internetowej diabetyk 24⁶⁹, jako średniej z kosztów poszczególnych preparatów - patrz tabela poniżej.

Tabela 21. Koszty jednostkowe nakłuwaczy.*

Nazwa	Liczba sztuk	Koszt, PLN/opak.	Koszt PLN/lancet
Accu Chek Fastclix - lancety	24	10,50	0,44
Kolorowe lancety uniwersalne Mylife (30G)	200	26,90	0,13
Lancety Accu-Chek FastClix 204 sztuki	204	70,00	0,34
Lancety Accu-Chek Softclix 200 sztuk	200	47,00	0,24
Lancety Accu-Chek Softclix 25 sztuk	25	8,99	0,36
Lancety CoaguChek Softclix 50 sztuk	50	32,00	0,64
Lancety Digitest 200 sztuk w opakowaniu	200	25,00	0,13
Lancety do nakłuwacza Multilet 50 sztuk	50	28,00	0,56
Lancety Droplet 28G (0,36mm) uniwersalne op. 100 sztuk	100	14,50	0,15
Lancety Droplet 28G (0,36mm) uniwersalne op. 200 sztuk	200	21,90	0,11
Lancety Droplet 30G (0,31mm) uniwersalne op. 100 sztuk	100	14,90	0,15
Lancety Droplet 30G (0,31mm) uniwersalne op. 200 sztuk	200	22,90	0,11
Lancety Glucosense - iXell 100 sztuk	100	26,50	0,27
Lancety MICROLET 200 sztuk	200	44,50	0,22
Lancety MICROLET 25 sztuk	25	19,90	0,80
Lancety OneTouch® Ultrasoft 100 sztuk	100	13,00	0,13
Lancety OneTouch®Delica® Plus 100 sztuk	100	21,00	0,21
Lancety OPTILETS 100 sztuk	100	25,50	0,26
Lancety OPTILETS 200 sztuk	200	42,00	0,21
Lancety OPTILETS 50 sztuk	50	18,00	0,36
Lancety Pronto Digitest 25 sztuk + waciki	25	7,50	0,30
Lancety uniwersalne Mylife (30G) - 200 sztuk	200	23,90	0,12
Lancety Verifine 30G (0,31mm) uniwersalne op. 200 sztuk	200	23,90	0,12
Lancety Evercare 25 sztuk	25	11,00	0,44
Lancety Thin (Optium Xido) 200 sztuk	200	54,99	0,27
Lancety Thin (Optium Xido) 50 sztuk	50	16,99	0,34
Lancety Droplet 33G (0,20mm) uniwersalne op. 100 sztuk	100	15,90	0,16
Lancety Droplet 33G (0,20mm) uniwersalne op. 200 sztuk	200	24,90	0,12
Koszt średni za szt. - NFZ/pacjent/NFZ+pacjent		0,00 / 0,27 / 0,27	

* na podstawie danych z apteki internetowej diabetyk 24⁶⁹; ** koszt ponoszony jedynie przez chorego (nakłuwacze nie są refundowane).

Zużycie pasków i nakłuwaczy w scenariuszu istniejącym przyjęto w oparciu o średnie zużycie wskazane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2019 r.⁷⁰

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego chorym stosującym doustne leki przeciwcukrzycowe i/lub analogi GLP zalecany jest raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i pogłównych posiłkach) oraz codziennie 1 badanie o różnych porach dnia,

a w przypadku chorych leczonych stałymi dawkami insuliny^{††} zalecane są 1-2 pomiary glikemii codziennie, raz w tygodniu skrócony profil glikemii (4 pomiary: na czczo i po głównych posiłkach) oraz raz w miesiącu pełny profil glikemii (8 pomiarów: na czczo, przed każdym głównym posiłkiem, 2 godziny po każdym głównym posiłku, przed snem).⁷⁰

W związku z powyższym oszacowano, że chorzy stosujący leki doustne zużywają średnio 1,43 pasków diagnostycznych i nakłuwaczy dziennie, natomiast insuliną w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi - 1,99 pasków diagnostycznych i nakłuwaczy dziennie - patrz tabela poniżej. W przypadku leczenia skojarzonego INS i OADs uwzględniano monitorowanie jak w INS.

Tabela 22. Częstość stosowania pasków i nakłuwaczy do oznaczania glukozy we krwi wg PTD 2019.⁷⁰

Profil (PTD 2019 ⁷⁰)	Liczba pasków (PTD 2019 ⁷⁰)	Liczba pasków na rok [*]	Liczba pasków na miesiąc	Liczba pasków na dzień
OADs				
1 codziennie	1	313,07	26,09	0,86
1 krótki profil w tygodniu	4	208,71	17,39	0,57
Łącznie		521,79	43,48	1,43
Insulina^{**}				
1-2 codziennie	1,5	469,61	39,13	1,29
1 krótki profil w tygodniu	4	160,71	13,39	0,44
1 pełny profil w miesiącu	8	96,00	8,00	0,26
Łącznie		726,32	60,53	1,99

* 365,25 dni; ** przyjęto profil dla chorych na cukrzycę typu 2 leczonych stałymi dawkami insuliny a nie za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć (założenie konserwatywne).

W poniższej tabeli zebrano koszty roczne monitorowania poziomu glukozy.

Tabela 23. Koszt roczne monitorowania poziomu glukozy, PLN.

Terapia	NFZ	NFZ+pacjent
OADs (DAPA, MET, SU) [*]	316,75	547,06
INS ^{**}	440,92	761,50

* zużycie przyjęto na 1,43 nakłuwaczy na dzień (oszacowane w oparciu o PTD 2019⁷⁰); ** zużycie przyjęto na 1,99 nakłuwaczy na dzień (oszacowane w oparciu o PTD 2019⁷⁰).

^{††} przyjęto profil dla chorych na cukrzycę typu 2 leczonych stałymi dawkami insuliny a nie za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć (założenie konserwatywne)

5.2.6.1.7 Podsumowanie

Po uwzględnieniu struktury leczenia po nieskuteczności OAD/OADs/INS w przypadku ramienia interwencji i komparatora (patrz Tabela 11) oraz koszty roczne poszczególnych leków (z wyjątkiem DAPA; patrz Tabela 17), podania tych leków (patrz Tabela 19) i monitorowania poziomu glukozy (patrz rozdz. Tabela 23) oszacowano koszty roczne w poszczególnych grupach - patrz tabela poniżej.

Tabela 24. Koszty roczne nabycia substancji czynnych i ich podania oraz monitorowania poziomu glikemii w poszczególnych grupach, PLN.

Perspektywa	Nieskuteczność / grupa	Ramię komparatora			Ramię interwencji		
		leki	podanie	monitorowanie	leki*	podanie	monitorowanie
NFZ	1 OAD	216,12	0,0	316,75	128,02	0,0	316,75
	OADs	572,72	0,0	357,73	238,71	0,0	316,75
	INS+OAD	1 184,13	0,0	440,92	900,73	0,0	440,92
NFZ+pacjent	1 OAD	342,86	0,0	547,06	197,04	0,0	547,06
	OADs	770,18	67,97	617,82	377,64	0,0	547,06
	INS+OAD	1 456,70	205,98	761,50	1 123,63	205,98	761,50

* bez kosztu DAPA.

W kolejnej tabeli przedstawiono koszty roczne w ramieniu interwencji i komparatora po uwzględnieniu odsetków poszczególnych grup (tj. 1 OAD/OADs, INS, patrz Tabela 12).

Tabela 25. Koszty roczne nabycia substancji czynnych i ich podania oraz monitorowania poziomu glikemii w ramieniu komparatora i interwencji, PLN.

Perspektywa	Kategoria kosztu	Ramię komparatora	Ramię interwencji
NFZ	leki*	349,94	214,36
	podanie	0,00	0,00
	monitorowanie	333,07	328,23
	łącznie	683,01	542,59
NFZ+pacjent	leki*	498,76	306,18
	podanie	27,59	19,57
	monitorowanie	575,23	566,88
	łącznie*	1101,58	892,63

* bez kosztu DAPA.

Koszty roczne przyjęte w modelu, po uwzględnieniu kosztów z tabeli powyżej oraz kosztów rocznych zakupu DAPA (patrz Tabela 15) zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Koszty roczne w ramieniu komparatora i interwencji przyjęte w analizie, PLN.

Ramię	NFZ	NFZ+pacjent
Komparatora (PLA)	683,01	1 101,58

5.2.6.2 Koszty leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych

Koszty (roczne) leczenia powikłań zostały podzielone na koszty zdarzeń zakończonych zgonem i niezakończonych zgonem, które naliczane są w cyklu, w którym pojawi się zdarzenie. Koszty leczenia podtrzymującego naliczane są we wszystkich kolejnych latach życia chorych.

Koszty oszacowano jako średnią z kosztów (z uwzględnieniem inflacji wg danych GUS⁷¹) użytych w analizach złożonych do AOTMiT dla leków stosowanych w cukrzycy (ograniczono się do zleceń najnowszych - z lat 2019 i 2018 - Fiasp, Ozempic, Ryzodeg i Invokana) oraz w innych wskazaniach (tutaj ograniczono się roku 2019 - Repatha i Xarelto), oraz opublikowanej niedawno pracy na temat kosztów leczenia powikłań makro- i mikronaczyniowych u chorych z cukrzycą w krajach Europy, w tym w Polsce - Grelewska 2019.^{72,73,74,75,76,77,78} Szczegółowe wyliczenia przedstawiono w osobnym arkuszu kalkulacyjnym excel dołączonym do analizy. W przypadku braku konkretnych (lub zbliżonych) kategorii kosztowych w wymienionych źródłach korzystano z Zarządzeń NFZ i statystyk JGP^{79,80} (opis pod tabelą). Wartości przedstawiono w postaci średniej (uwzględnionej w analizie podstawowej) i błędu standardowego (uwzględnionego w probabilistycznej analizie wrażliwości) a także wartości minimalnych i maksymalnych (uwzględnionych w deterministycznej analizie wrażliwości) - w przypadku braku możliwości obliczenia wartości SE przyjmowano 20% wartości średniej (zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu). Koszty przyjęte w analizie zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 27. Koszty leczenia powikłań cukrzycy uwzględnione w modelu, PLN.

Parametr	Koszty z perspektywy NFZ, PLN				Koszty z perspektywy NFZ i pacjenta, PLN			
	Średnia (BC)	SE	Minimum (SA)	Maksimum (SA)	Średnia (BC)	SE	Minimum (SA)	Maksimum (SA)
Zdarzenia zakończone zgonem - pierwsze wystąpienie								
HAP/IHD	6305,25	1550,16	4185,00	9324,32	6305,25	1550,16	4185,00	9324,32
MI	10436,14	452,90	9845,18	11326,12	10436,14	452,90	9845,18	11326,12
HHF/HF	4003,08	181,93	3821,15	4185,00	4003,08	181,93	3821,15	4185,00
udar	5571,29	752,48	3873,97	8008,78	5571,29	752,48	3873,97	8008,78
amputacja	3821,15	764,23*	3056,92*	4585,38*	3821,15	764,23	3056,92	4585,38
utrata wzroku	na	na	na	na	na	na	na	na
ESRD	3821,15	764,23*	3056,92*	4585,38*	3821,15	764,23	3056,92	4585,38
owrzodzenie	na	na	na	na	na	na	na	na
PCI	5406,44	1081,29*	4325,15*	6487,73*	5406,44	1081,29	4325,15	6487,73
CABG	5406,44	1081,29*	4325,15*	6487,73*	5406,44	1081,29	4325,15	6487,73
rewaskularyzacja nie wieńcowa**	8379,20	3178,18	5348,00	13313,00	8379,20	3178,18	5348,00	13313,00
Zdarzenia zakończone zgonem - kolejne zdarzenia								
kolejny MI	na	na	na	na	na	na	na	na
kolejny udar	na	na	na	na	na	na	na	na
kolejna amputacja	na	na	na	na	na	na	na	na
Zdarzenia niezakończony zgonem - pierwsze wystąpienie								
HAP/IHD	4395,66	3253,33	889,53	14151,76	4427,52	3242,88	915,96	14151,76
MI	14201,59	759,65	11909,45	17237,97	14269,31	755,10	11909,45	17237,97
HHF/HF	7330,59	155,55	7101,75	7627,53	7343,07	155,59	7112,92	7639,52
udar	14448,40	816,67	11719,67	16944,37	14510,95	784,66	12039,69	16956,99
amputacja	11452,54	370,40	10489,41	12138,35	11452,54	370,40	10489,41	12138,35
utrata wzroku	2925,63	86,32	2760,73	3052,32	2925,63	86,32	2760,73	3052,32
ESRD	77286,63	1941,12	73425,66	79568,58	77389,53	1945,41	73520,54	79680,50

Parametr	Koszty z perspektywy NFZ, PLN				Koszty z perspektywy NFZ i pacjenta, PLN			
	Średnia (BC)	SE	Minimum (SA)	Maksimum (SA)	Średnia (BC)	SE	Minimum (SA)	Maksimum (SA)
owrzodzenie	1164,32	346,98	473,10	1563,21	1208,46	362,83	485,64	1625,29
PCI	21705,70	4341,14*	17364,56*	26046,84*	21705,70	4341,14	17364,56	26046,84
CABG	21705,70	4341,14*	17364,56*	26046,84*	21705,70	4341,14	17364,56	26046,84
rewaskularyzacja nie wieńcowa**	8379,20	3178,18	5348,00	13313,00	8379,20	3178,18	5348,00	13313,00
Zdarzenia niezakończone zgonem - kolejne zdarzenia								
kolejny MI#	14201,59	759,65	11909,45	17237,97	14269,31	755,10	11909,45	17237,97
kolejny udar#	14448,40	816,67	11719,67	16944,37	14510,95	784,66	12039,69	16956,99
kolejna amputacja#	11452,54	370,40	10489,41	12138,35	11452,54	370,40	10489,41	12138,35
Leczenie podtrzymujące w przypadku pierwszych wystąpień danego zdarzenia								
HAP/IHD	1042,25	168,31	449,40	1330,96	1070,26	172,05	462,02	1367,93
MI	2904,49	277,96	1957,79	3681,22	2983,80	290,52	1957,79	3736,65
HHF/HF	6124,86	1430,98	449,40	8183,12	6134,87	1430,05	462,02	8183,12
udar	495,11	49,35	350,39	626,04	505,65	52,11	350,39	642,57
amputacja	248,40	46,35	156,49	304,77	248,40	46,35	156,49	304,77
utrata wzroku	217,22	33,01	177,86	282,81	217,22	33,01	177,86	282,81
ESRD	58531,67	1167,37	55929,39	60884,45	58612,13	1179,94	56029,71	60998,24
owrzodzenie	548,10	307,95	198,35	1162,02	548,10	307,95	198,35	1162,02
PCI	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##
CABG	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##
rewaskularyzacja nie wieńcowa	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##
Leczenie podtrzymujące w przypadku kolejnych wystąpień danego zdarzenia								
kolejny MI	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##
kolejny udar	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##
kolejna amputacja	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##	0,00##
bezpieczeństwo								
zdarzenie hipoglikemii objawowej	0,00	na	0,00	0,00	0,00	na	0,00	0,00

Parametr	Koszty z perspektywy NFZ, PLN				Koszty z perspektywy NFZ i pacjenta, PLN			
	Średnia (BC)	SE	Minimum (SA)	Maksimum (SA)	Średnia (BC)	SE	Minimum (SA)	Maksimum (SA)
zdarzenie ciężkiej hipoglikemii	247,65	na	121,40	384,51	250,29	na	124,65	387,93
zakażenia narządów płciowych	34,00 [^]	na	27,20	40,80	34,00 [^]	na	27,20	40,80
cukrzycowa kwasica ketonowa	2661,70	na	2533,83	2731,08	2661,70	na	2533,83	2731,08
przerwanie terapii	0 ^{^^}	0 ^{^^}	0 ^{^^}	0 ^{^^}	0 ^{^^}	0 ^{^^}	0 ^{^^}	0 ^{^^}

na - nie dotyczy (ang. *not applicable*); nie analizowano nocnej hipoglikemii (patrz rozdz. 5.2.3.2); * SE 20% średniej (założenie przyjmowane w przypadku braku danych spójne z pozostałymi częściami analizy), wartość minimalna - średnia - SE, wartość maksymalna - średnia + SE; ** brak w analizowanych źródłach, wartość punktowa hospitalizacji wg Zarządzenia 184/2019/DSOZ⁸¹ dla grup JGP Q41, Q42G, Q44, Q45, Q46, Q47 - średnia ważona liczbą hospitalizacji (lub wartość minimalna/maksymalna w zależności od scenariusza; statystyki JGP za 2018 r.)⁸⁰; # wartości jak dla pierwszych wystąpień danego zdarzenia (założenie); ## założenie upraszczające (zgodne z pierwotnymi założeniami autorów modelu); ^ wartość wizyty specjalistycznej W11 (założenie; 34 PLN wg zarządzenia nr 182/2019/DSOZ)⁸²; ^^ założenie upraszczające konserwatywne.

5.2.6.3 Koszty związane z przyrostem masy ciała

Otyłość może być przyczyną wielu schorzeń, w tym powikłań sercowo-naczyniowych (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, niewydolność serca) i uszkodzenia nerek.

W związku z powyższym model umożliwia zastosowanie rocznych kosztów związanych z symulowanym w modelu BMI pacjenta stratyfikowanych według płci (głównie związane z leczeniem powikłań i chorób będących konsekwencją otyłości). Koszty są określone dla BMI w zakresie od 20 do 40 kg/m²; zakłada się, że pacjenci z BMI poniżej 20 kg/m² nie ponoszą żadnych dodatkowych kosztów, a pacjenci z BMI powyżej 40 ponoszą taki sam koszt jak pacjent z BMI 40 kg/m².

Z powodu braku specyficznych danych polskich oraz zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu pominięto te koszty w analizie.

Z kolei w ramach analizy wrażliwości, ze względu na brak danych w warunkach polskich, oszacowanie dodatkowych kosztów związanych z przyrostem masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2 oparto na wynikach badania wpływu BMI na koszty recept w warunkach służby zdrowia w Wielkiej Brytanii - *Counterweight Project Team 2008*,⁸³ przeprowadzonym na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej 3 400 dorosłych pacjentów z 23 ośrodków podstawowej opieki w Wielkiej Brytanii (w latach 2000-2002). Do uwzględnionych w badaniu leków należą leki związane z leczeniem chorób będących konsekwencją leczenia powikłań otyłości, m.in. symwastatyna, atorwastatyna, amlodypina i ramipryl. Podane w publikacji koszty na 2001 r. w GBP przeliczono wg średniego kursu walut z 2001 r. wg Narodowego Banku Polskiego (NBP)⁸⁴ i uwzględniono współczynniki inflacji wg Głównego Urzędu Statystycznego (GUS). Oszacowane koszty zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 28. Roczne koszt przepisywanych leków na receptę.[#]

BMI	Koszty na 2001 r., GBP ^a		Koszty na 2001 r., PLN ^{**}		Koszty na 2020 r. uwzględnione w modelu, PLN ^{***}	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
20	50,71	62,59	299,19	369,28	447,28	552,07
21	55,18	66,34	325,56	391,41	486,71	585,15
22	60,02	70,30	354,12	414,77	529,40	620,08
23	65,25	74,49	384,98	439,49	575,53	657,03
24	70,92	78,91	418,43	465,57	625,54	696,02
25	77,04	83,59	454,54	493,18	679,53	737,30
26	78,97	81,13	465,92	478,67	696,55	715,60
27	80,92	78,73	477,43	464,51	713,75	694,43
28	82,88	76,39	488,99	450,70	731,04	673,79
29	84,87	74,11	500,73	437,25	748,59	653,68
30	115,93	111,23	683,99	656,26	1 022,55	981,10
31	122,53	115,46	722,93	681,21	1 080,77	1 018,41

BMI	Koszty na 2001 r., GBP*		Koszty na 2001 r., PLN**		Koszty na 2020 r. uwzględnione w modelu, PLN***	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
32	129,45	119,84	763,76	707,06	1 141,80	1 057,04
33	136,72	124,37	806,65	733,78	1 205,93	1 097,00
34	144,36	129,06	851,72	761,45	1 273,32	1 138,36
35	152,36	133,91	898,92	790,07	1 343,88	1 181,14
36	160,77	138,92	948,54	819,63	1 418,06	1 225,33
37	169,58	144,10	1 000,52	850,19	1 495,77	1 271,02
38	178,82	149,46	1 055,04	881,81	1 577,27	1 318,30
39	188,50	155,00	1 112,15	914,50	1 662,65	1 367,17
≥ 40	198,66	160,73	1 172,09	948,31	1 752,27	1 417,71

m.in.: leki z grupy statyn (symwastatyna i atorwastatyna), prazoli (omeprazol, lanzoprazol) i inne (amlodypina, ramipryl, klopidogrel, wenlafaksyna); * dane dla Wielkiej Brytanii, źródło: *Counterweight Project Team 2008*;⁸³ po przeliczeniu wg średniego kursu walut z 2001 r. wg NBP (1 GBP=5,9 PLN);⁸⁴ skorygowano o współczynniki inflacji (dane GUS).

5.2.7 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych”.⁹⁹

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dla analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.⁹⁸

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT wynoszą 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.⁹⁸

5.3 Walidacja modelu

Walidacja wcześniejszej wersji modelu, opartej o równania UKPDS została przedstawiona w poprzednich zleceniach do AOTMiT - patrz Zlecenia 144/2013 i 240/2014.⁸⁵

Modelowanie progresji cukrzycy i wpływu leczenia jest złożone i istnieje kilka podejść do modelowania tego zagadnienia. Podejście zastosowane w niniejszej analizie (modelowanie czynników ryzyka, ich związek ze zdarzeniami związanymi z cukrzycą, koszty i wyniki zdrowotne) było walidowane na kilka sposobów. Model jest oparty na przyjętym dla cukrzycy typu 2 modelu Eastmana, po raz pierwszy opublikowanym w 1997 roku.⁸⁶ Został on zaktualizowany przy użyciu nowych dostępnych danych.

W poprzedniej wersji modelu, oparta na równaniach ryzyka i parametrach wejściowych z badania UKPDS 68²¹, co zwiększa jej wiarygodność, zmienne wyjściowe zostały porównane z opublikowanymi wynikami dla podobnych populacji i interwencji. Przedstawienie wyników i porównanie ich do danych z modeli UKPDS, Eastman i Cardiff przemawia za wiarygodnością modelu i stawia go na równi z innymi stosowanymi rozwiązaniami. Został on również przedstawiony na czwartym spotkaniu *Mount Hood Challenge* w 2004 roku. Spotkania *Mount Hood Challenge* odbywają się od 2000 roku i stanowią forum dyskusyjne dla porównywania modeli i dyskusji na temat kluczowych osiągnięć w tej dziedzinie. Podczas czwartego spotkania *Mount Hood Challenge* w 2004 roku przedstawiono osiem grup modeli, za pomocą których symulowano wyniki dla pacjentów na podstawie opublikowanych badań klinicznych i konfrontowano je z wynikami rzeczywistymi z obserwacji klinicznych. Wyniki walidacji oraz przesłanki dotyczące istotnych różnic między modelami zostały opisane szczegółowo w raporcie z czwartego spotkania *Mount Hood Challenge* opublikowanym w *Diabetes Care* w 2007 roku.⁸⁷ Dodatkowo została przeprowadzona również wewnętrzna walidacja modelu przez autorów modelu. M.in. długofalowy odsetek ciężkich zdarzeń związanych z cukrzycą oczekiwany w modelu porównano z obserwacjami z badania UKPDS 68.²¹ Skumulowane częstości występowania zdarzeń związanych z cukrzycą w ciągu 12 lat, otrzymane w modelu oraz obserwowane w badaniu UKPDS 68, były bardzo zbliżone. Przeprowadzono również walidację wewnętrzną w odniesieniu do poprzednich wersji modelu.

Poniżej opisano walidację w związku ze zaktualizowaniem modelu o równania w oparciu o badanie DECLARE-TIMI 58.³⁸ Przeprowadzono walidację wewnętrzną, walidację zewnętrzną (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).⁴⁷

Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna ma na celu ocenę, czy dane wyjściowe z modelu są zgodne z badaniami i źródłami danych wykorzystywanymi do modelowania progresji choroby - w tym przypadku z badaniem DECLARE-TIMI 58.

Wewnętrzną walidację przeprowadzono dla wszystkich równań ryzyka zawartych w modelu Cardiff T2DM, aby przewidzieć ryzyko zdarzeń makronaczyniowych (HAP, MI, HHF, udaru niedokrwienego, PCI, CABG i rewaskularyzacji poza wieńcowej), mikronaczyniowych (amputacja) i umieralności (zgonu CV i zgonu niezwiązanego z CV).

Oprócz uwzględnienia ogólnej populacji objętej badaniem DECLARE, rozważono kilka podgrup z badania:

- pacjenci z ustalonym CVD: pacjenci z chorobą niedokrwinną serca, chorobą naczyniowo-mózgową lub chorobą tętnic obwodowych w momencie włączenia do badania;
- pacjenci z wieloma czynnikami ryzyka: pacjenci, którzy w momencie przystąpienia do badania nie mieli wcześniej choroby sercowo-naczyniowej, byli w wieku ≥ 55 lat (mężczyźni) / ≥ 60 (kobiety) ORAZ mieli co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka: dyslipidemia, nadciśnienie lub aktualne palenie papierosów (≥ 5 papierosów / dzień)
- pacjenci z wcześniejszą HF: pacjenci, którzy mieli HF przed przystąpieniem do badania;
- pacjenci bez wcześniejszej HF: pacjenci, którzy nie mieli HF przed przystąpieniem do badania;

- pacjenci z wcześniejszym MI: pacjenci, którzy mieli MI przed przystąpieniem do badania;
- pacjenci bez wcześniejszego MI: Pacjenci, którzy nie mieli MI przed przystąpieniem do badania.

Model Cardiff T2DM został zainicjowany przy uwzględnieniu podstawowych charakterystyk każdej podgrupy, w tym wyjściowych modyfikowalnych czynników ryzyka i historii klinicznej z badania. Dane wejściowe modelu wymagane przez model Cardiff T2DM, które nie zostały ujęte w badanie DECLARE, zostało uzupełnione założeniami opartymi na UKPDS.^{22,48} W modelu uwzględniono efekty leczenia uzyskane z danych na poziomie pacjenta z badania DECLARE (DECLARE PLD).

Równania ryzyka DECLARE zastosowano do przewidywania ryzyka zdarzenia w cyklach 6-miesięcznych. Modelowany horyzont czasowy został zdefiniowany w celu odtworzenia średniego czasu obserwacji badania DECLARE dla każdego ramienia leczenia ██████████

██████████ Ponieważ średnie czasy obserwacji nie były liczbami całkowitymi w latach, symulowano horyzonty czasowe 3- i 4-letnie oraz zastosowano interpolację liniową w celu dostosowania ram czasowych prognoz do obserwacji w badaniu. Kohorty 1000 pacjentów symulowano 100 000 razy. Charakterystyka wejściowa i czynniki ryzyka były jednocześnie probabilistycznie zróżnicowane przy użyciu średnich i odchyłeń standardowych pochodzących z danych z badania, aby w pełni ocenić zmianę w populacjach z badania. Odsetki zdarzeń obliczone na podstawie DECLARE PLD zostały porównane z modelowanymi odsetkami zdarzeń, uzyskanymi przy użyciu przewidywanej liczby zdarzeń i średniego czasu obserwacji dla każdego punktu końcowego obserwowanego w ramach DECLARE PLD, w celu zmaksymalizowania zgodności między wynikami.

Walidacja zewnętrzna

W ramach zewnętrznej walidacji porównano zdarzenia kliniczne przewidywane przez model Cardiff T2DM z obserwowanymi wynikami klinicznymi z badań, które nie zostały bezpośrednio wykorzystane do zaadresowania postępu choroby w tym modelu. Trzy duże badania oceniające sercowo-naczyniowe i/lub nerkowe wyniki leczenia przeciwcukrzycowego za pomocą SGLT-2i zostały uwzględnione w zewnętrznej walidacji: EMPA-REG⁸⁸, CANVAS⁸⁹ i CREDENCE⁹⁰.

Dla każdego badania walidacyjnego model Cardiff T2DM został uzupełniony wejściowymi danymi klinicznymi i demograficznymi populacji z danego badania. Dane wejściowe do modelu wymagane w modelu Cardiff T2DM, które nie zostały podane w publikacjach z tych badań, zostały wypełnione nieskorygowanymi danymi z innych publikacji opisujących populacje najbardziej podobne pod względem wieku, stanu chorobowego i czasu trwania cukrzycy. W przypadku dostępności odpowiednich danych w badaniach, pacjenci byli poddawani specyficznym dla ramienia efektom leczenia oraz progresji HbA1c i masy ciała. Tam, gdzie efekty leczenia i trajektorie czynników ryzyka były niedostępne, nie zakładano zmian w czasie (tj. symulowane poziomy czynników ryzyka pozostały na poziomie wejściowych wartości).

Modelowany horyzont czasowy został zdefiniowany w celu odtworzenia średniego czasu obserwacji każdego badania (EMPA-REG: leczenie 3,0 lata; komparator 2,9 roku, CANVAS: leczenie 3,9 roku; komparator: 3,2 roku, CREDENCE: 2,6 roku). Tam, gdzie średni czas obserwacji nie był liczbą całkowitą, model symulowano do górnej i dolnej liczby całkowitej

i zastosowano interpolację liniową, aby upewnić się, że przedział czasowy prognozy pasuje do obserwacji w badaniu. Kohorty 1000 pacjentów symulowano 100 000 razy. Aby w pełni ocenić zmienność w populacjach objętych próbą, charakterystyka wejściowa i czynniki ryzyka były jednocześnie probabilistycznie zróżnicowane przy użyciu standardowych odchyżeń pochodzących z danych z badania, jeśli były one dostępne. Jeżeli w badaniu źródłowym nie zgłoszono odchyżeń standardowych, zastosowano jedynie wartości średnie, a parametr wyłączono z probabilistycznej analizy.

Odsetki zdarzeń zaobserwowane w każdym badaniu porównano z modelowanymi odsetkami zdarzeń, uzyskanymi przy użyciu przewidywanej liczby zdarzeń i średniego (lub mediany) czasu obserwacji podanego w badaniu (dla każdego ramienia, jeśli dotyczy).

Poprawność dopasowania (ang. *goodness of fit*)

Podejście przyjęte do kwantyfikacji różnic między wynikami przewidywanymi przez model a wynikami zaobserwowanymi w badaniach źródłowych było następujące:

1. Po pierwsze, przeprowadzono wizualną kontrolę dopasowania modelu, wykreślając przewidywane częstości zdarzeń w stosunku do obserwowanych częstości zdarzeń z badania. Jeśli przewidywania dokładnie pasują do punktów końcowych (tj. idealna zgodność), punkty układają się wzdłuż linii tożsamości 45° (ang. *identity line*, IL). Duża część punktów leżących powyżej linii tożsamości oznacza przeświadczenie o wynikach modelu; przeciwnie, punkty leżące poniżej linii tożsamości oznaczają niedoszacowanie.

2. Do danych dopasowano zwykłą linię regresji liniowej najmniejszych kwadratów (ang. *linear regression line*, LRL) i obliczono R^2 . R^2 , uzyskane dla wszystkich wyników walidacji, określa ilościowo, jak blisko wyniki walidacji są do LRL. Zatem, jeśli LRL jest bliskie lub identyczne z IL (która ma zerowy punkt przecięcia i nachylenie 1,0), R^2 równe 1 oznacza pełną zgodność między przewidywanymi a obserwowanymi danymi. Jeśli jednak LRL znacznie odbiega od linii tożsamości, wysoki R^2 wskazuje, że może istnieć liniowy związek między przewidywanymi a obserwowanymi wynikami, ale bez zadowalającej zgodności. Dlatego R^2 nie należy uważać za jedyną miarę dobroci dopasowania, ale należy go interpretować wraz z wizualną kontrolą danych i dopasowaniem LRL i IL. LRL ze spadkiem wyraźnie mniejszym niż 1,0 sugeruje, że model niedoszacowuje obserwowanych wyników; przeciwnie, nachylenie $> 1,0$ sugeruje nadmierne przewidywanie. Jeśli chodzi o punkt przecięcia LRL, wartość dodatnia lub ujemna może wskazywać na niedopasowanie między przewidywanymi a obserwowanymi wynikami dotyczącymi punktów na wykresie rozrzutu położonych blisko jego początku (tj. małe wyniki), ale jego interpretacja jest mniej oczywista. Z tego powodu wymuszono dla LRL przejście przez punkt początkowy (tj. przechwytyjąc zero), aby przypisać większą wagę interpretacji nachylenia LRL.

3. Aby zrozumieć, gdzie dopasowanie modelu było słabe, i oszacować wielkość niedopasowania między prognozowanymi i obserwowanymi danymi, zastosowano kilka miar błędu, w tym MAPE (ang. *mean absolute percentage error*), RMSPE (ang. *root mean square percentage error*), MSLAR (ang. *mean squared log of the accuracy ratio*) i MSLE (ang. *mean squared logit error*). Te miary błędu byłyby równe zero, gdyby model doskonale przewidział rzeczywiste wyniki badań, w związku z czym mniejsze wartości wskazują lepszą prognozę. MAPE, RMSPE, MSLAR i MSLE różnią się skalą, z której korzystają, oraz sposobem, w jaki radzą sobie z wartościami odstającymi, i łącznie zapewniają szeroki obraz różnic między przewidywanymi a rzeczywistymi wynikami.

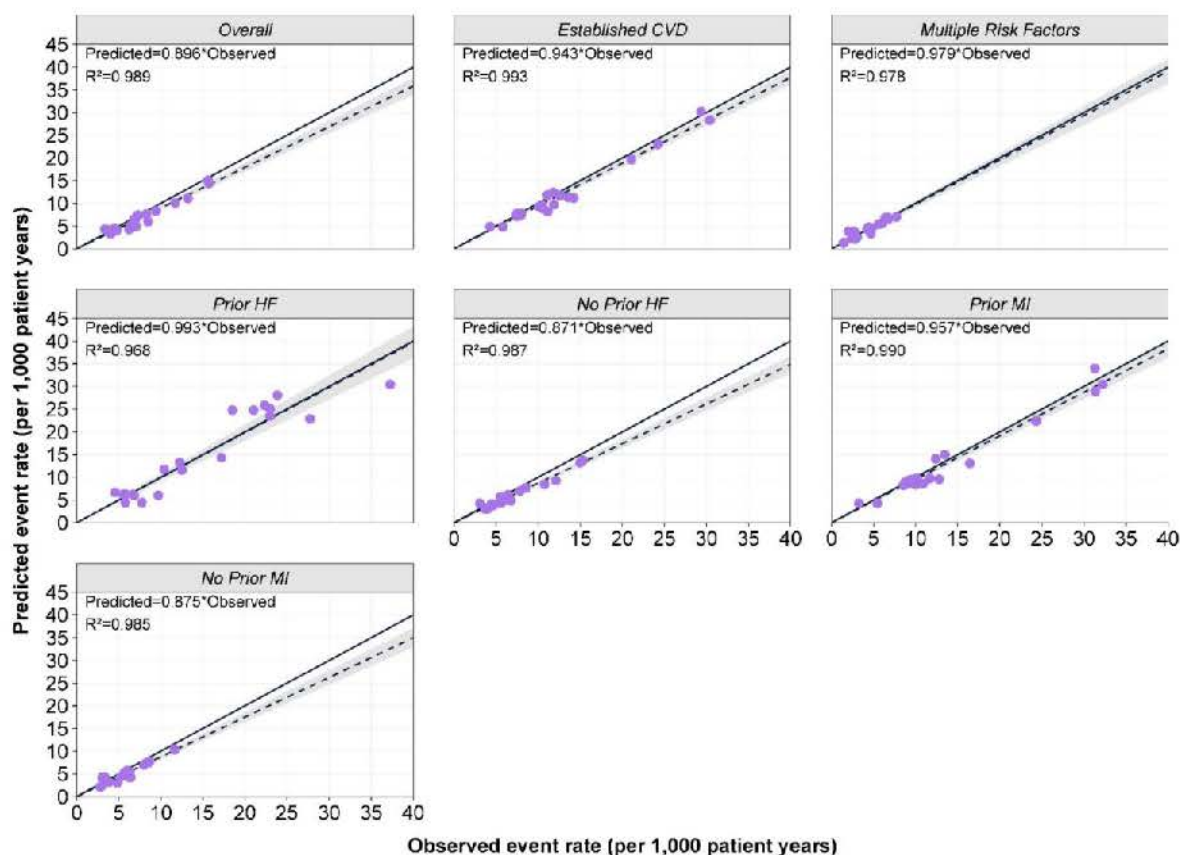
Walidacja wewnętrzna - wyniki

Poniżej przedstawiono wykres punktowy obserwowanych w porównaniu do przewidywanych częstości zdarzeń dla całej populacji i podgrup w ramach badania DECLARE. Z wyniku wizualnej kontroli wykazano silną zgodność między obserwowanymi a przewidywanymi częstościami zdarzeń. Biorąc pod uwagę wszystkie przeprowadzone walidacje razem (ogólna populacja i wszystkie podgrupy), R^2 wyniosło 0,981, co wskazuje na wysoki stopień liniowej korelacji między zaobserwowanymi a przewidywanymi punktami końcowymi. Nachylenie LRL, dopasowane przez początek wykresu wymuszającego zerowy punkt przecięcia, wyniosło 0,959, co wskazuje na dobre oszacowanie obserwowanych wyników przez model. Oszacowane średnie błędy wyniosły 14,8%, 19,4%, 3,8% i 2,7% przy zastosowaniu odpowiednio MAPE, RMSPE, MSLAR i MSLE. Statystyki dobroci dopasowania podano w poniższej tabeli.

Tabela 29. Poprawność dopasowania statystyk w przypadku walidacji wewnętrznej.

Populacja	Poprawność dopasowania - statystyki				Regresja liniowa	
	MAPE	RMSPE	MSLAR	MSLE	R^2	Nachylenie
Wszystkie podgrupy	14,8%	19,4%	3,8%	2,7%	0,981	0,952
Całkowita	14,0%	17,1%	3,5%	2,5%	0,989	0,896
ECVD	10,0%	12,0%	1,7%	1,4%	0,993	0,943
Wiele czynników ryzyka	15,2%	25,7%	4,4%	2,5%	0,978	0,979
Wcześniejsza HF	18,3%	22,0%	5,5%	4,3%	0,968	0,993
Brak wcześniejszej HF	16,7%	19,8%	4,1%	2,8%	0,987	0,871
Wcześniejszy MI	11,6%	14,5%	2,3%	1,8%	0,990	0,957
Brak wcześniejszego MI	18,0%	21,0%	5,2%	3,4%	0,985	0,875

Rysunek 5 Obserwowane w porównaniu do przewidywanych częstości zdarzeń dla różnych podgrup DECLARE objętych wewnętrzną walidacją.



Linia ciągła reprezentuje 45-stopniową linię tożsamości, a linia przerywana jest dopasowaną linią regresji liniowej. Zaciemniony obszar oznacza 95% CI dla linii regresji liniowej.

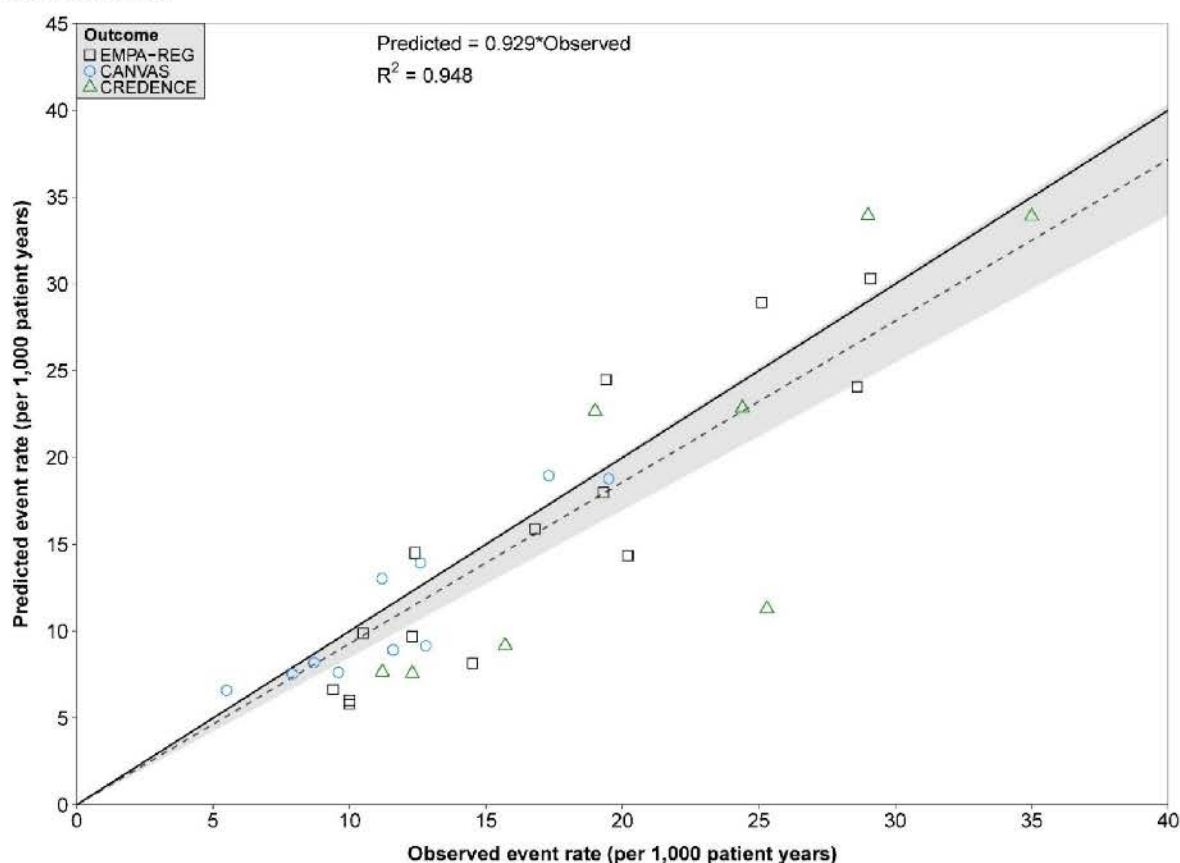
Walidacja zewnętrzna - wyniki

Poniżej przedstawiono wykres punktowy obserwowanych w porównaniu do przewidywanych częstości zdarzeń dla badań EMPA-REG, CANVAS i CREDENCE. We wszystkich trzech badaniach R² wyniosło 0,947, co wskazuje na wysoki stopień liniowej korelacji między zaobserwowanymi a przewidywanymi wynikami. Nachylenie LRL, dopasowane przez początek wykresu wymuszającego zerowy punkt przecięcia, wyniosło 0,931, co wskazuje na bardzo niewielkie niedoszacowanie wyników walidacji przez model. Szacowane średnie błędy wyniosły 21,1%, 25,1%, 9,5% i 8,0% przy zastosowaniu odpowiednio MAPE, RMSPE, MSLAR i MSLE. Model najdokładniej przewidział wyniki z testu CANVAS, przy wartości R² 0,972 i spadku LRL 0,983. Statystyki dotyczące dobroci dopasowania podano w poniższej tabeli.

Tabela 30. Poprawność dopasowania statystyk w przypadku walidacji zewnętrznej.

Populacja	Poprawność dopasowania - statystyki				Regresja liniowa	
	MAPE	RMSPE	MSLAR	MSLE	R ²	Nachylenie
Wszystkie badania	21,1%	25,1%	9,5%	8,0%	0,947	0,931
EMPA-REG	21,5%	25,4%	9,5%	7,8%	0,959	0,942
CANVAS	16,2%	18,0%	3,5%	2,9%	0,972	0,983
CRENCE	26,6%	31,6%	17,2%	14,9%	0,925	0,900

Rysunek 6 Obserwowane w porównaniu do przewidywanych częstości zdarzeń w ramach walidacji zewnętrznej.



Linia ciągła reprezentuje 45-stopniową linię tożsamości, a linia przerywana jest dopasowaną linią regresji liniowej. Zaciemiony obszar oznacza 95% CI dla linii regresji liniowej.

5.3.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

5.3.1.1 Strategia wyszukiwania

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych modeli oceniających opłacalność leczenia dapagliflozyna we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym w porównaniu z placebo.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Biomedical Answers*) i *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.⁹¹ Bazę danych *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przeszukano używając następujących słów kluczowych: „dapagliflozin”, „Forxiga”, „Farxiga”, „Xigduo”.

Wyszukiwania nie ograniczono do konkretnej jednostki chorobowej, populacji ani komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 28.02.2020 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■).

Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 28.02.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	232 858
#2	Cost allocation [MH]	2 002
#3	Cost-benefit analysis [MH]	79 600
#4	Cost control [MH]	32 888
#5	Cost savings [MH]	11 662
#6	Cost of illness [MH]	26 476
#7	Cost sharing [MH]	4 434
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	<u>232 858</u>
#9	"2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol" [nm]	586
#10	dapagliflozin [tw]	1 045
#11	forxiga [tw] OR farxiga [tw]	33
#12	xigduo [tw]	8
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	1 145
#14	#8 AND #13	18

Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 28.02.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	85 142
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	148 194
#3	'Cost of illness'/exp	18 758

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	'Cost control'/exp	67 175
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 437
#6	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u>	<u>291 683</u>
#7	'dapagliflozin'/exp	3 222
#8	'dapagliflozin'	3 424
#9	'2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2h-pyran-3,4,5-triol'	64
#10	forxiga OR farxiga	172
#11	xigduo	34
#12	<u>#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11</u>	3 457
#13	#6 AND #12	123

Tabela 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 28.02.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	10 150
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	3
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	6 700
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	573
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	421
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	795
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	36
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>10 150</u>
#9	dapagliflozin	949
#10	forxiga OR farxiga	69
#11	xigduo	4
#12	<u>#9 OR #10 OR #11*</u>	950
#13	#8 AND #12	2**

* brak wyników dla 2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol; ** 2 badania.

Tabela 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 28.02.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'dapagliflozin'	17
#2	forxiga or farxiga	2
#3	xigduo	0
#4	#1 OR #2 OR #3	17

5.3.1.2 Wyniki przeglądu

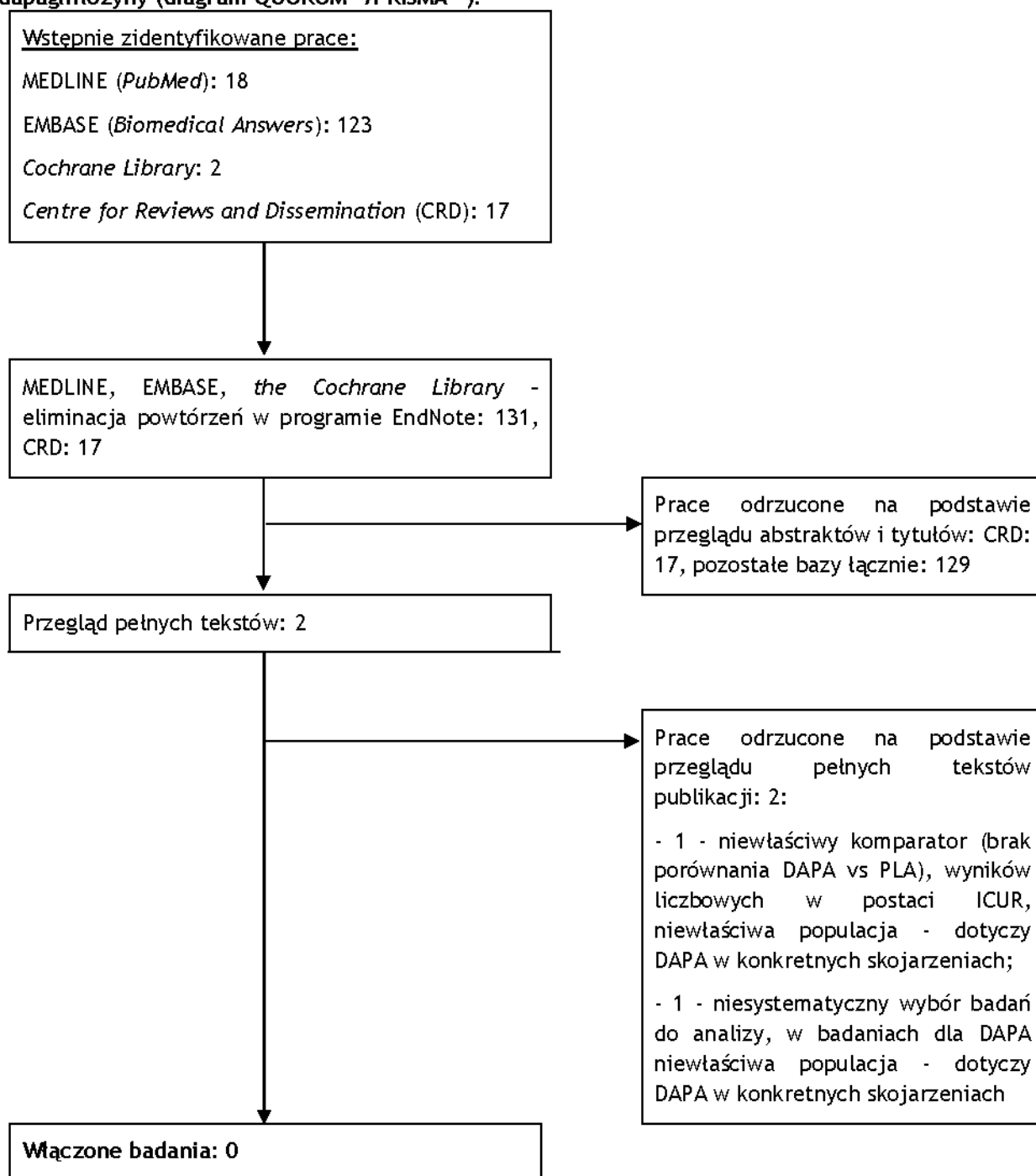
Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 27 lutego 2020 r. zidentyfikowano 2 prace, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM⁹²/PRISMA,⁹³ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na poniższym schemacie.

Kryterium włączenia do przeglądu stanowiły opublikowane badania pełnotekstowe dotyczące oceny kosztów-efektywności dapagliflozyny w porównaniu z placebo w leczeniu chorych stosujących leki hipoglikemizujące z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz ryzykiem sercowo-naczyniowym (rozszerzenie w stosunku do wnioskowanego wskazania). Kryterium wykluczenia stanowiły abstrakty konferencyjne, język publikacji inny niż polski i angielski, opracowania wtórne niesystematyczne (brak przeszukiwania 2 baz danych).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnej opublikowanej analizy ekonomicznej spełniającej kryteria włączenia do przeglądu.

Spis publikacji wykluczonych z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych przedstawiono w aneksie (patrz Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych - spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy).

Rysunek 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny (diagram QUOROM⁹²/PRISMA⁹³).



5.3.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

5.3.2.1 Strategia wyszukiwania

W związku z przeprowadzonym niedawno przeglądem użyteczności w analizowanej jednostce chorobowej (tj. cukrzycy typu 2, co więcej z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym) w ramach Zlecenia nr 56/2019 (ocena semaglutynu) zweryfikowanego przez AOTMiT⁷³, doszukano jedynie użyteczności stanów obecnych w niniejszej analizie a nie uwzględnionych w przeglądzie z tego zlecenia - podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.⁹⁴ Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, „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.” Dodatkowo zaktualizowano wyszukiwanie ze Zlecenia nr 56/2019 w bazie PubMed (zgodnie z zaleceniami w wytycznych AOTMiT) z wykluczeniem haseł nie odpowiadających stanom uwzględnionym w niniejszym modelu. Wyniki zaprezentowane w analizie dla Ozempicu wraz z uzupełnieniem o odnalezione badania przedstawiono w rozdz. 5.3.2.2. Strategie przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*) przedstawiono w poniższych tabelach (data odcięcia 28.02.2020 r.). Metodyka i strategii wyszukiwania w raporcie dla Ozempicu patrz analiza ekonomiczna do Zlecenia nr 56/2019.⁷³ Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 28.02.2020 r. - stany dodatkowe.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility[Title/Abstract] OR disutility[Title/Abstract] OR EQ5D[Title/Abstract] OR SF36[Title/Abstract] OR QALY[Title/Abstract]	202 703
#2	diabetes[Title/Abstract] AND "type 2"[Title/Abstract]	130 915
#3	(angina [Title/Abstract] OR "heart failure" [Title/Abstract]) AND (hospitalization [Title/Abstract] Or hospitalizations [Title/Abstract]) OR ketoacidosis [Title/Abstract] OR ("urinary tract" [Title/Abstract] OR genital [Title/Abstract]) AND (infections [Title/Abstract] OR infection [Title/Abstract]) OR PCI [Title/Abstract] OR "Percutaneous Coronary Intervention" [Title/Abstract] OR CABG [Title/Abstract] OR "Coronary Artery Bypass Grafting" [Title/Abstract] OR "non-coronary revascularization" [Title/Abstract] OR revascularization [Title/Abstract] OR discontinuation [Title/Abstract] OR ((hypoglycaemia [Title/Abstract] Or hypoglycemia [Title/Abstract]) AND nocturnal [Title/Abstract])	235 536
#4	#1 AND #2 AND #3	51

Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 28.02.2020 r. - aktualizacja.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Utility [Title/Abstract] OR disutility [Title/Abstract] OR EQ5D [Title/Abstract] OR SF36 [Title/Abstract] OR QALY [Title/Abstract]	202 703
#2	diabetes[Title/Abstract] AND "type 2"[Title/Abstract]	130 915
#3	"myocardial infarction" [TIAB] or angina [TIAB] or "ischaemic heart disease" [TIAB] or "coronary artery disease" [TIAB] or "congestive heart failure" [TIAB] or stroke [TIAB] or Hemodialysis [TIAB] or "Peritoneal Dialysis" [TIAB] or "Renal Transplant" [TIAB] OR "end stage renal disease" [TIAB] or "severe visual loss" [TIAB] OR blindness[TIAB] or ulcer [TIAB] or amputation [TIAB] or hypoglycaemia [TIAB] OR hypoglycemia [TIAB] or ketoacidosis [TIAB] OR "body mass index" [TIAB]	997 415
#4	#1 AND #2 AND #3	422
#5	#4 AND Filters: Publication date from 2018/12/01	71

5.3.2.2 Wyniki przeglądu

W ramach Zlecenia nr 56/2019 włączono 96 publikacji (53 publikacje uwzględnione w Zleceniu 176/2014⁹⁵ + 43 nowe publikacje).⁷³ Zakres użyteczności dla analizowanych parametrów we włączonych badaniach wyniósł:

- cukrzyca bez powikłań: 0,503 (EQ5D, kobiety ≥ 65 r.ż.) do 0,94 (EQ5D), -0,121 (wtórne) do -0,220 (wtórne)
- choroba niedokrwienna serca: -0,0021 (EQ5D, UK, pojedyncze zdarzenie) do -0,9 (wtórne); 0,59 (wtórne)-0,92 (wtórne, po wystąpieniu danego stanu)
- zawał mięśnia sercowego: -0,0003 (EQ5D, Szwecja, kobiety) do -0,756 (VAS);0,42 (VAS)-0,736 (wtórne)
- niewydolność serca -0,018 (opracowanie wtórne, EQ5D, wartości dla kolejnych lat) do -0,41 (HUI-III)/-1,132 (VAS); 0,54 (VAS) - 0,69 (SG)
- udar mózgu: -0,034 (opracowanie wtórne, EQ5D) do -0,3 (SF-6D) / -5,771 (VAS), 0,28 (VAS) - 0,65 (wtórne, po wystąpieniu danego stanu)
- amputacja: od -0,0631 (EQ5D) do -0,280 (opracowania wtórne), 0,26 (VAS) - 0,680 (wtórne)
- utrata wzroku: -0,033 (wtórne) do -0,507 (opracowanie wtórne); 0,25 (VAS) - 0,734 (wtórne)
- schyłkowa niewydolność nerek: -0,04 (EQ5D) do -0,379 (opracowanie wtórne, niewydolność nerek), 0,6 ESRD (wtórne), 0,49 (hemodializa, wtórne) - 0,762 (przeszczep nerki, wtórne)
- owrzodzenie: -0,023 (EQ-5D) do -1,881 (VAS), po wyleczeniu -0 (wtórne); 0,6 (wtórne) - 0,75 (wtórne); po wyleczeniu 0,814 (wtórne)
- hipoglikemia ciężka: -0,001503 (opracowanie wtórne) do -0,2801 (ciężka nocna, TTO)/-1,416 (VAS), 0,52 (VAS) - 0,65 (SG)

- hipoglikemia objawowa (łagodna): $-4,767 \times 10^{-6}$ (opracowanie wtórne) do $-0,070$ (bd), $0,56$ (VAS) - $0,85$ (EQ-5D)
- zmiana BMI: $-0,002$ (EQ5D) do $-0,29$ (opracowanie wtórne), $+0,171$ (TTO/wtórne).

Dnia 28.02.2020 r. przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu.

W ramach niniejszej analizy poszukiwano badań, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru lub na podstawie oszacowań ekspertów, lub badań, w których przytoczono wartości utraty użyteczności dla najważniejszych powikłań związanych z progresją cukrzycy typu 2, jak również z wystąpieniem działań niepożądanych związanych ze stosowanymi terapiami obniżającymi stężenie glukozy we krwi. Poszukiwano również badań, w których przytoczono podstawowe indeksy użyteczności dla cukrzycy typu 2. Nie włączano abstraktów konferencyjnych oraz badań, w których nie podano wartości indeksów lub redukcji użyteczności. Do oceny włączono publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim, nie zastosowano natomiast ograniczeń czasowych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 33 publikacje (+ 10 odnalezionych prac, które powtórzyły się z włączonymi w wymienionych zleceniach - przejrano je pod kątem dodatkowych stanów nie uwzględnionych wcześniej^{††}) dotyczące użyteczności stanów zdrowia, których pełne teksty przejrano pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z przeglądu. Ostatecznie do przeglądu włączono 25 publikacji, których wyniki (tj. wartości użyteczności dla zdarzeń wyróżnionych w modelu) zebrano w poniższych tabelach.

Diagram wg QUOROM⁹²/PRISMA⁹³, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku.

Spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie (patrz aneks).

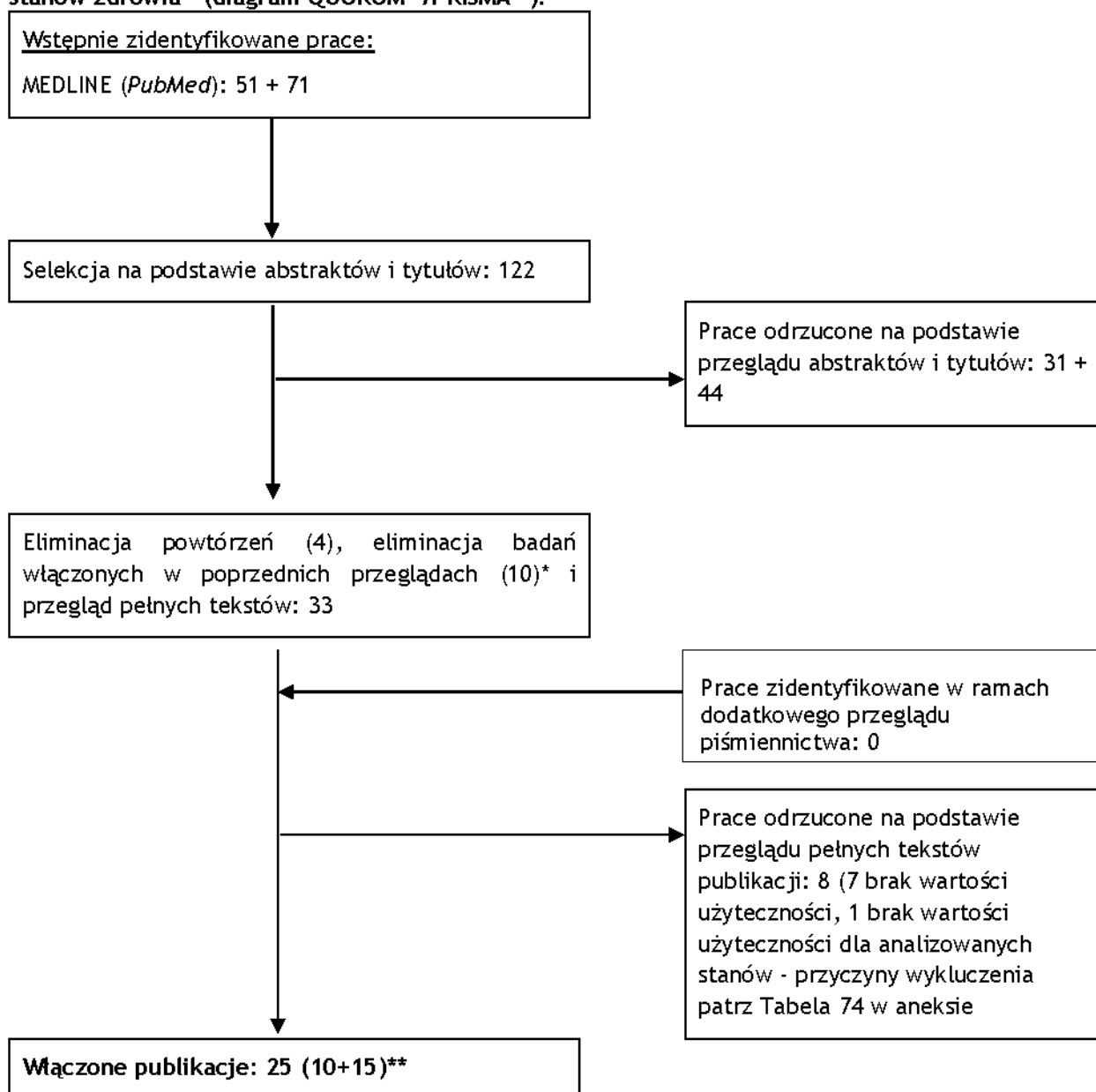
W dużej części odnalezionych publikacji użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z cukrzycą typu 2 oraz z towarzyszącymi progresji choroby powikłaniami zaczerpnięto z brytyjskiego badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS).⁴³

W żadnej z odnalezionych publikacji nie uwzględniono wartości użyteczności dla wszystkich stanów/działań niepożądanych rozpatrywanych w analizie. W części z publikacji dostępne są wartości jedynie dla kilku analizowanych stanów. W odnalezionych badaniach pierwotnych stosowano różne kwestionariusze oceny jakości życia. Większość z odnalezionych publikacji stanowią opracowania wtórne.

W niniejszej analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu (w większości oparte o dane UKPDS 62), jako najbardziej wiarygodne dane oraz dane, które umożliwiają odniesienie się do innych wyników oszacowanych w modelu. Wartości te są zbieżne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach wykonanego przeglądu systematycznego, mieszczą się w zakresie zidentyfikowanych wartości użyteczności dla odpowiednich stanów.

^{††} uzupełniono publikację Lin 2018 o wartość użyteczności dla ESRD a Brändle 2011 o wartość użyteczności dla hipoglikemii nocnej

Rysunek 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - (diagram QUOROM⁹²/PRISMA⁹³).



* tj. w Zleceniu nr 56/2019 i Zleceniu 176/2014, 10 odnalezionych prac, które powtórzyły się z włączonymi w wymienionych zleceniach, przejrzano pod kątem dodatkowych stanów nie uwzględnionych wcześniej - uzupełniono publikację Lin 2018⁹⁶ o wartość użyteczności dla ESRD i zdarzeń niepożądanych a Brändle 2011⁹⁷ o wartość użyteczności dla hipoglikemii nocnej; ** wyniki patrz Tabela 37 + Tabela 38 i Tabela 39.

Tabela 37. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 1.

Badanie†	Capel 2019	Shao 2019	Kansla 2019 [^]	Pollock 2017	Chunag 2016	Shingler 2014	Waugh 2010	Woehl 2008	Davis 2005	Warren 2004
Źródło/metoda pomiaru	wtórne	HUI-3	wtórne	wtórne	wtórne	TTO**	wtórne	wtórne	EQ-5D	wtórne
T2DM - użyteczność podstawowa	0,80	-	0,785	-	-	0,92	-	-	-	-
HAP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IHD, choroba wieńcowa*	-0,09 (IHD)	0,65 (0,67) [#] - dławica	-0,047 (UA)	-	-0,090 (IHD)	-	-0,090 (IHD)	-0,090 (IHD)	-	-
MI/kolejny	-0,055	0,64 (0,68) [#]	-0,047 ^{###}	-	-0,055	-	-0,055	-0,055	-	-
CHF	-0,108	0,55 (0,63) [#]	-0,050 (HF)	-	-0,108	-	-0,108	-0,108	-	-
HHF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
udar/kolejny	-0,164	0,51 (0,60) [#]	-0,060 ^{###}	-	-0,164	-	-0,164	-0,164	-	-
amputacja/kolejna	-0,28	-	-	-	-0,280	-	-0,280	-0,28	-	-
utrata wzroku	-0,074	0,63	-	-	-0,074	-	-0,074	-0,074	-	-
ESRD	-0,175	0,67 niewydolność nerek	-0,038 niewydolność nerek	-	-0,263	-	-0,263 (niewydolność nerek)	-0,305	-	-
owrzodzenie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PCI	-	0,66 (0,68) [#] - zabieg rewaskularyzacji	-0,030 (rewaskularyzacja)	-	-	-	-	-	-	-
CABG	-			-	-	-	-	-	-	-
rewaskularyzacja nie wieńcowa	-			-	-	-	-	-	-	-
ciężka hipoglikemia	-0,047	0,66 (0,66) [#]	-	-0,0600	-0,047	-0,15	-	-0,008 ^{**} *	0,53	-0,15 przez 4 dni
objawowa hipoglikemia	-0,0142	0,64 (0,62) [#]	-	-0,0050 (-0,0070) ^{^^}	-0,0142	-0,11 (umiarkowana)	-	-0,008 ^{**} *	0,65 (łagodna/umiarkowana)	-
hipoglikemia nocna	-	-	-	-	-	-	-0,12	-0,007 ^{**} *	0,77	-

Badanie†	Capel 2019	Shao 2019	Kansla 2019 [^]	Pollock 2017	Chunag 2016	Shingler 2014	Waugh 2010	Woehl 2008	Davis 2005	Warren 2004
zakażenia dróg moczowych	-	-	-	-	-	-0,19 (-0,09) ^{^^}	-	-	-	-
zakażenia narządów płciowych	-	-	-	-	-	-0,25 (zakażenia grzybicze)	-	-	-	-
cukrzycowa kwasica ketonowa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
przerwanie terapii	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BMI +1/-1	- 0,0471 / +0,017 1	-	-	-	- 0,0061 / +0,006 1	-	-0,0061 -0,0057	-	-	-

EQ-5D - kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol; HUI-3 - indeks użyteczności zdrowia 3 (ang. *Health Utility Index Mark 3*); SG - metoda loterii (ang. *standard gamble*); TTO - metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*); UA - niestabilna dławica piersiowa (ang. *unstable angina*); VAS - skala wizualno-analogowa (ang. *visual analogue scale*).

† z badań, które powtórzyły się z badaniami włączonymi do przeglądu użyteczności w Zleceniu nr 56/2019 i Zleceniu 176/2014, w publikacji Lin 2018 podana była jeszcze wartość użyteczności dla ESRD / zakażeń dróg moczowych / zakażeń narządów płciowych / cukrzycowej kwasicy ketonowej / hipoglikemii nocnej (niewymienione w Zleceniu nr 56/2019), które wyniosły odpowiednio wg VAS/SG: ESRD: **0,30/0,50**, **zakażenia dróg moczowych 0,54/0,70**, **zakażenia narządów płciowych 0,57/0,71 (grzybicze)**, **cukrzycowa kwasica ketonowa 0,50/0,66**, **hipoglikemia nocna 0,56/0,71**, a w publikacji Brändle 2011 podana była jeszcze wartość użyteczności dla hipoglikemii nocnej (niewymieniona w Zleceniu nr 176/2014), która wyniosła **-0,084** (na podstawie danych literaturowych); * założono, że stany te sobie odpowiadają; # zdarzenie - w wyniku porównania chorych, u których zdarzenie wystąpiło w danym roku do tych, u których nigdy nie wystąpiło (przebyte - w wyniku porównania chorych ze zdarzeniem w przeszłości z chorymi bez tego zdarzenia); ### niezakończony zgonem; ^ dodatkowe obniżenie użyteczności w przypadku wielu zdarzeń: 2 zdarzenia 0,017, 3 0,042, 4 0,070, ≥ 5; ^^ ciężkie (łagodne/umiarkowane); ** pominięto wartości wg VAS ze względu na skalę (0-100); *** dla wzrostu oceny obawy hipoglikemii (ang. *Hypoglycaemia Fear Score*, FHS) o 1 punkt; ^^^ nie ciężka dzienna (nie ciężka nocna).

Tabela 38. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 2.

Badanie	Radcliff 2019	Colombat 2019	Ramos 2019	Haldrup 2019	Men 2019	Tu 2019	Lau 2019	Pollock 2019	Pollock 2019b	Pollock 2019c
Źródło/metoda pomiaru	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne
T2DM - użyteczność podstawowa	0,751**	0,844***	0,785***	0,814***	-	0,890	0,814***	0,785	0,785	-
HAP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IHD/choroba wieńcowa*	-	-	0,695 (dławica)	0,682 (dławica)	-	-	0,6828 (dławica)	-0,09 (IHD)	-	-0,041 (-0,041) ^{II} (IHD)
MI/kolejny	-	-	-0,055/0,73	-0,129/0,736	-	-	-0,129/0,736	-0,055	-0,055	-0,041 (-0,012) ^{II}
CHF*	-	-	0,677	0,633	-	-	0,633	-0,108 (HF)	-	-0,064 (-0,018) ^{II}
HHF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
udar/kolejny	-	-	-0,164/0,621	-0,181/0,545	-	-	-0,261/0,545	-0,164	-0,164	-0,052 (-0,040) ^{II}
amputacja/kolejna	-	-	-0,28	-0,538	-	-	-0,538/0,4028~~	-0,28	-	-0,280
utrata wzroku	-	-	0,711#	0,67#	-	-	0,67#	-0,074	-	-0,050 (-0,050) ^{II}
ESRD	-	-	0,762/0,621/0,581 ^{^^^}	0,604/0,612###	-	-	0,75/0,04/0,6128 ^{^^^}	-0,164 niewydolność nerek	-	-0,263 (-0,263) ^{II} niewydolność nerek
owrzodzenie	-	-	0,615 (aktywne)	0,75 (aktywne)	-	-	0,75 (aktywne)	-0,17	-	-
PCI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CABG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
rewaskularyzacja nie wieńcowa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ciężka hipoglikemia	-	-0,060 (-0,078) [^]	-0,0205/-0,0743##	-0,057~	-	-	-0,0263/-0,0263 (-0,0550/-0,0570)~^^	-0,057	-0,0592	-0,0726
objawowa hipoglikemia	-	-0,005 (-0,007) ^{^^}	-	-0,005 (-0,007) ^{^^}	-	-	-0,005 (-0,007) ^{^^}	-	-	-0,0028 ^{III}
hipoglikemia nocna	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
zakażenia dróg moczowych	-	-	0,785	-	-	-	-	-	-	-

Badanie	Radcliff 2019	Colombat 2019	Ramos 2019	Haldrup 2019	Men 2019	Tu 2019	Lau 2019	Pollock 2019	Pollock 2019b	Pollock 2019c
zakażenia narządów płciowych	-	-	0,785	-	-	-	-	-	-	-
cukrzycowa kwasica ketonowa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
przerwanie terapii	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BMI +1/-1	-	-	-0,0061	-	-	0,0061	-	-	-	-

Wymieniono wartości z analizy podstawowej; * założono, że stany te sobie odpowiadają; ** dla chorych z wartościami HbA1c odpowiadającymi cukrzycy; *** bez powikłań; ^ umiarkowana do ciężka dzienna (umiarkowana do ciężka nocna); ^^ łagodna dzienna (łagodna nocna); ^^ ^ przeszczep nerki /hemodializa /dializa otrzewnowa; # ciężka utrata wzorku; ## niewymagająca pomocy medycznej/wymagająca pomocy medycznej; ### hemodializa /dializa otrzewnowa; ~ ciężka dzienna; ~~ po amputacji/amputacja dolnej kończyny; ~~~ ciężka dzienna niewymagająca pomocy medycznej / ciężka nocna niewymagająca pomocy medycznej (ciężka nocna nwymagająca pomocy medycznej / ciężka dzienna nwymagająca pomocy medycznej); ^{II} rok zdarzenia (kolejny rok); ^{III} nie ciężka.

Tabela 39. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 3.

Badanie	Langer 2019	Rossi 2019	Johansen 2019	Viratanapanu 2019	Pawaskar 2018
Źródło/metoda pomiaru	wtórne	EQ-5D VAS***	wtórne	wtórne	wtórne
T2DM - użyteczność podstawowa	0,862	-	-	0,75^	0,785
HAP	-	-	-	-	
IHD/choroba wieńcowa*	-	-	-0,041 (IHD)	-	-0,090/0,695 (dławica)
Mi/kolejny	-	-	-0,041 (-0,0012)###	-	-0,055/0,73
CHF*	-	-	-0,064	-	0,677
HHF	-	-	-	-	
udar/kolejny	-	-	-0,052 (-0,040)###	-	-0,164/0,621
amputacja/kolejna	-	-	-0,272#	-	-0,280/0,505
utrata wzroku	-	-	-0,050	-	-0,074/0,711
ESRD	-	-	-0,263	-	-0,164/-0,204^^; 0,621/0,581^^
owrzodzenie	-	-	-	-	-0,170/0,615 (aktywne)
PCI	-	-	-	-	
CABG	-	-	-	-	
rewaskularyzacja nie wieńcowa	-	-	-	-	
ciężka hipoglikemia	-	ok. 56***	-0,047	-	-0,0183/-0,055 (- 0,057)^^^
objawowa hipoglikemia	-0,0041 (-0,0067)**	ok. 59***	-0,014####	-	
hipoglikemia nocna	-	-	-	-	
zakażenia dróg moczowych	-	-	-	-	
zakażenia narządów płciowych	-	-	-	-	
cukrzycowa kwasica ketonowa	-	-	-	-	
przerwanie terapii	-	-	-	-	
BMI +1/-1	-	-	-0,006	-	

* założono, że stany te sobie odpowiadają; ** nie ciężka dzienna (nie ciężka nocna); *** dostępna ocena również w innych skalach (WHO-5, PAID-5, FHQ), wartości odczytane z wykresu; # amputacja dolnej kończyny (obecna + kolejne lata); ## pierwszy rok (kolejne lata); ### nie ciężka; ^ cukrzyca niekontrolowana; ^^ hemodializa/dializa otrzewnowa; ^^ ^ ciężka (dzienna lub nocna) typu 1 / ciężka dzienna typu 2 (ciężka nocna typu 2).

5.4 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTM i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.^{98,99}

Stabilność wyników scenariuszy analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 5.4.1), i probabilistyczną analizę (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 5.4.2).

W analizie wrażliwości przeprowadzono 1 000 powtórzeń modelu, tak jak w analizie podstawowej.

5.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizy wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych modelu - patrz tabela poniżej.

Tabela 40. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość parametru przed zmianą - BC (źródło)	Wartość parametru po zmianie - SA (źródło)	Oznaczenie scenariuszy
dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (wytyczne AOTM, , patrz rozdz. 5.2.7)	alternatywy w oparciu o wytyczne AOTM: 0% dla wyników zdrowotnych i 0% dla kosztów	SA 1 (brak dyskontowania kosztów i efektów)
horyzont czasowy	40-letni (horyzont dożywotni, maksymalny horyzont w modelu, patrz rozdz. 4)	20-letni (zgodnie z dokumentacją dla leku Forxiga® złożoną do NICE ⁵⁹)	SA 2 (horyzont 20-letni)
równania ryzyka występowania zdarzeń klinicznych*	w oparciu o badanie DECLARE zgodnie z analizowanym problemem decyzyjnym	w oparciu o badanie UKPDS 68 ²¹ - powszechnie stosowane i wielokrotnie zwalidowane	SA 3 (równania ryzyka wg UKPDS 68)
równania ryzyka występowania zdarzeń klinicznych*	w oparciu o badanie DECLARE zgodnie z analizowanym problemem decyzyjnym	w oparciu o badanie UKPDS 82 ²² - na podstawie długoterminowych obserwacji tej samej populacji co w UKPDS 68	SA 4 (równania ryzyka wg UKPDS 82)
użyteczność podstawowa T2DM	zależna od wieku na podstawie równań HSE 2003 ⁵⁰ (0,865)	w oparciu o polskie badanie użyteczności u chorych z T2DM (0,809) wg Golicki 2015 ⁵¹	SA 5 (użyteczność bazowa PL)
użyteczność podstawowa T2DM	zależna od wieku na podstawie równań HSE 2003 ⁵⁰ (0,865)	w oparciu o przegląd systematyczny (0,785) - najczęstsza wartość w wykonanym przeglądzie, patrz rozdz. 5.3.2.2	SA 6 (użyteczność bazowa przegląd)
użyteczności i utraty użyteczności w modelu	zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff, patrz rozdz. 5.2.5	Zestaw użyteczności w oparciu o Zlecenie nr 56/2019 ⁷³ , patrz Tabela 10	SA 7 (użyteczność Ozempic)
utrata użyteczności związana z BMI	wzrost BMI o 1 j. - zmiana użyteczności o -0,0472, spadek BMI o 1 j. - zmiana użyteczności o +0,0171 (Lane 2014, patrz rozdz. 5.2.5)	spadek/wzrost BMI o 1 j. odpowiada zmianie użyteczności o $\pm 0,0061$ (Bagust 2005, patrz rozdz. 5.2.5)	SA 8 (użyteczność BMI - Bagust 2005)
koszty BMI	nie uwzględniono (założenie)	uwzględniono (w oparciu o wyniki badania	SA 9 (koszty BMI)

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość parametru przed zmianą - BC (źródło)	Wartość parametru po zmianie - SA (źródło)	Oznaczenie scenariuszy
	konserwatywne uwzględniające brak specyficznych danych polskich)	przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii w latach 2000-2002 ⁸³ ; patrz Tabela 28 w rozdz. 5.2.6.3)	
koszty powikłań i zdarzeń niepożądanych	patrz rozdz. Tabela 27- średnia z poprzednich najnowszych zleceń (szczegóły patrz rozdz. 5.2.6.2)	patrz rozdz. Tabela 27- minimum z poprzednich najnowszych zleceń (szczegóły patrz rozdz. 5.2.6.2)	SA 10 (koszty powikłań minimalne)
koszty powikłań i zdarzeń niepożądanych	patrz rozdz. Tabela 27- średnia z poprzednich najnowszych zleceń (szczegóły patrz rozdz. 5.2.6.2)	patrz rozdz. Tabela 27- maksimum z poprzednich najnowszych zleceń (szczegóły patrz rozdz. 5.2.6.2)	SA 11 (koszty powikłań maksymalne)
utrata użyteczności zdarzeń niepożądanych i hipoglikemii	zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff - wg Barry 1997 i Beaudet 2014 ⁵⁶ /Currie 2006 ⁵⁷	brak utraty użyteczności dla tych zdarzeń (założenie)	SA 12 (brak utraty użyteczności z powodu ZN)
prawdopodobieństwo przerwania leczenia	wartości przyjęte w oparciu o badanie DECLARE	brak przerywania leczenia (założenie konserwatywne)	SA 13 (brak przerywania leczenia)

* trochę inne użyteczności w przypadku równań UKPDS i DECLARE, patrz Tabela 7.

5.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (tj. przeprowadzono 1 000 symulacji z parametrami modelu wybranymi losowo z ich rozkładów) dla analizy podstawowej (z obu perspektyw, ██████████).

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

Wyniki analizy przedstawiono w postaci graficznej za pomocą:

- wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników symulacji Monte Carlo na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach;
- krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC; na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości, w przypadku braku danych odnośnie błędu standardowego dla danego parametru, przyjęto 20% odchylenie od średniej analizowanych parametrów (założenie zgodne z wcześniejszą dokumentacją dla dapagliflozyny złożoną do NICE i AOTM).

W przypadku demografii i czynników ryzyka oraz skuteczności leczenia wykorzystywany jest rozkład normalny, w przypadku kosztów - rozkład gamma, a w przypadku użyteczności - rozkład beta (patrz tabela poniżej).

Tabela 41. Parametry i rozkłady użyte w analizie probabilistycznej.*

Parametr	Typ rozkładu
demografia	normalny
czynniki ryzyka	normalny
skuteczność	normalny
koszty	gamma
użyteczności	beta

* w podrozdziałach rozdziału podawano w tabelach wartości SE potrzebne do PSA (w przypadku braku danych odnośnie błędu standardowego dla danego parametru przyjmowano 20% odchylenie od średniej analizowanych parametrów, zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu).

5.5 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań,⁹⁹ w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **147 024 PLN/QALY**.¹⁰⁰

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

Ze względu na długi czas potrzebny do wykonania analizy przez model oraz dużą liczbę analizowanych scenariuszy przeprowadzono uproszczoną analizę progową (zakładając proporcjonalność wyników i cen oraz utrzymanie ██████████), podobnie jak w innych wcześniejszych zleceniach dla cukrzycy opartych na modelu Cardiff lub CORE.^{101,73}

6 Wyniki

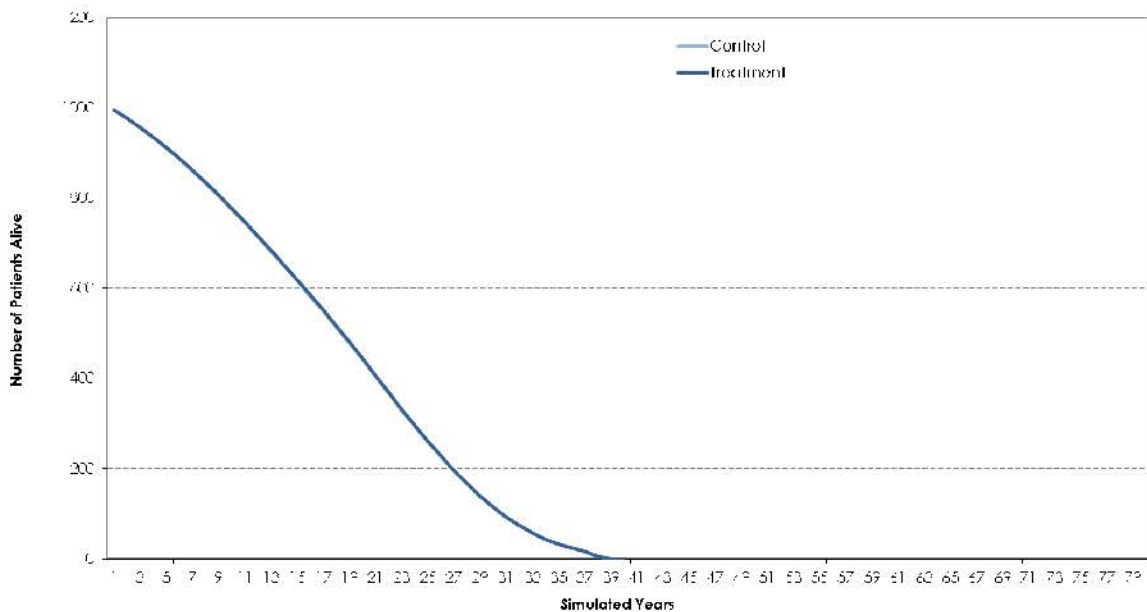
W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki

Wyniki przedstawiono z obu analizowanych perspektyw. Dla wszystkich porównań przedstawiono wyniki analizy podstawowej (oraz dodatkowo analizy probabilistycznej) i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości. Przeprowadzono również analizę progową dla analizowanych scenariuszy (tj. analizy podstawowej i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości).

Poniżej przedstawiono wspólne wyniki kliniczne dla analizy podstawowej, niezależne oraz od przyjętej perspektywy.

Krzywe przeżycia dla analizowanych terapii przedstawiono na poniższym wykresie. Są one zbliżone dla obu terapii (linie praktycznie się pokrywają), co skutkuje brakiem istotnego wpływu terapii na długość życia.

Rysunek 9. Krzywe przeżycia.*



* w horyzoncie 40-letnim.

W poniższej tabeli przedstawiano liczbę zdarzeń makro- i mikronaczyniowych, zgonów i hipoglikemii przewidywanych w horyzoncie dożywotnim (dla kohorty 1 000 pacjentów) w ramieniu PLA i DAPA. Leczenie dapagliflozyną w porównaniu z placebo było związane z redukcją większości zdarzeń makro- i mikronaczyniowych. Liczba przypadków hipoglikemii była mniejsza w grupie dapagliflozyny.

Tabela 42. Skumulowana liczba powikłań i hipoglikemii (wielkość kohorty: 1000 pacjentów).

Zdarzenia	PLA	DAPA	Różnica DAPA-PLA
makronaczyniowe			
hospitalizacja z powodu choroby wieńcowej	■	■	■
zawał serca	■	■	■
hospitalizacja z powodu niewydolności serca	■	■	■
udar	■	■	■
PCI	■	■	■
CABG	■	■	■
rewaskularyzacja poza wieńcowa	■	■	■
mikronaczyniowe			
utrata wzroku	■	■	■
ESRD	■	■	■
amputacja	■	■	■
owrzodzenie	■	■	■
umieralność			
zgon CV	■	■	■
zgon inny niż CV	■	■	■
hipoglikemia			
objawowa	■	■	■
ciężka	■	■	■

6.1 Analiza ■■■■

6.1.1 Perspektywa NFZ

Największą składową kosztów, poza kosztem zakupu leków (większego w ramieniu dapagliflozyny), stanowi koszt hospitalizacji z powodu niewydolności serca, który jest niższy w przypadku dapagliflozyny w porównaniu z placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 44. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

Zdarzenia	PLA	DAPA	DAPA vs PLA
koszty całkowite, PLN	■	■	■
QALY	■	■	■
koszt na QALY, PLN/QALY			■

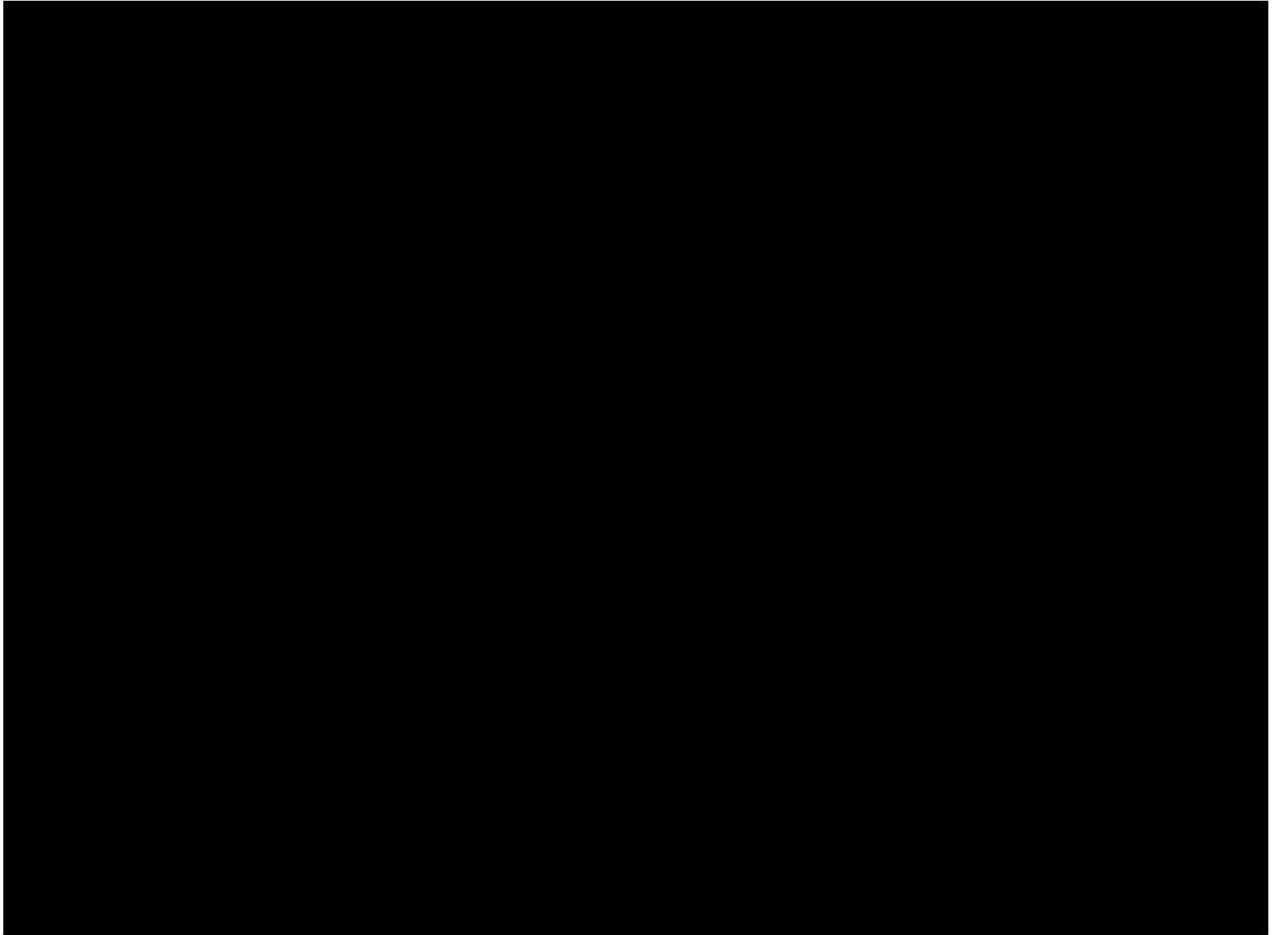
Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Większość wyników mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania dapagliflozyny (w dodaniu do standardowej terapii) niż placebo (w dodaniu do standardowej terapii). W pozostałych kwadrantach znalazła się mniejsza część wyników.

Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono na kolejnym wykresie. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

Otrzymane wyniki z bardzo dużym prawdopodobieństwem wskazują na dapagliflozynę jako terapię kosztowo-efektywną - prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi ■ przy progu opłacalności na poziomie 147 042 PLN/QALY (patrz tabela poniżej).

Rysunek 10. Wykres typu *scatter plot*: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.



Rysunek 11. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

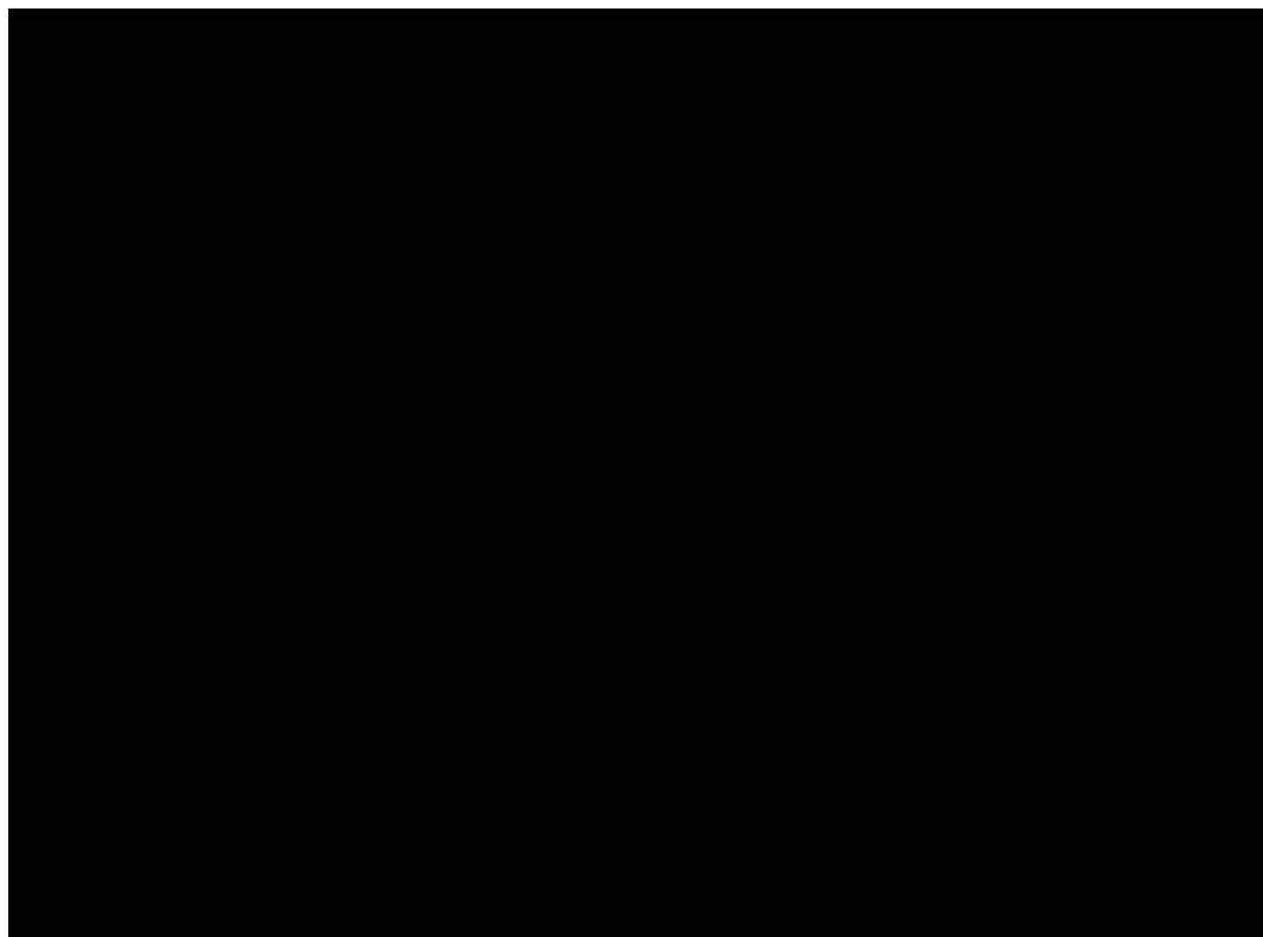


Tabela 45. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

Zdarzenia	Średnia	95%CI dolna granica	95%CI górna granica
koszty całkowite, PLN			
QALY			
koszt na QALY, PLN/QALY			
prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności			

95%CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence Interval*).

6.1.2 Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

Największą składową kosztów, poza kosztem zakupu leków (większego w ramieniu dapagliflozyny), stanowi koszt hospitalizacji z powodu niewydolności serca, który jest niższy w przypadku dapagliflozyny w porównaniu z placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 46. Składowe koszty dla 1 chorego (PLN): DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta.

Parametr	PLA	DAPA	DAPA vs PLA
zdarzenia makronaczyniowe			
hospitalizacja z powodu choroby wieńcowej	■	■	■
zawał serca	■	■	■
hospitalizacja z powodu niewydolności serca	■	■	■
udar	■	■	■
PCI	■	■	■
CABG	■	■	■
rewaskularyzacja poza wieńcowa	■	■	■
zdarzenia mikronaczyniowe			
utrata wzroku	■	■	■
ESRD	■	■	■
amputacja	■	■	■
owrzodzenie	■	■	■
inne			
hipoglikemia	■	■	■
zdarzenia niepożądane	■	■	■
leczenie	■	■	■
BMI	■	■	■

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania DAPA vs PLA zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 47. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta.

Zdarzenia	PLA	DAPA	DAPA vs PLA
koszty całkowite, PLN	■	■	■
QALY	■	■	■
koszt na QALY, PLN/QALY			■

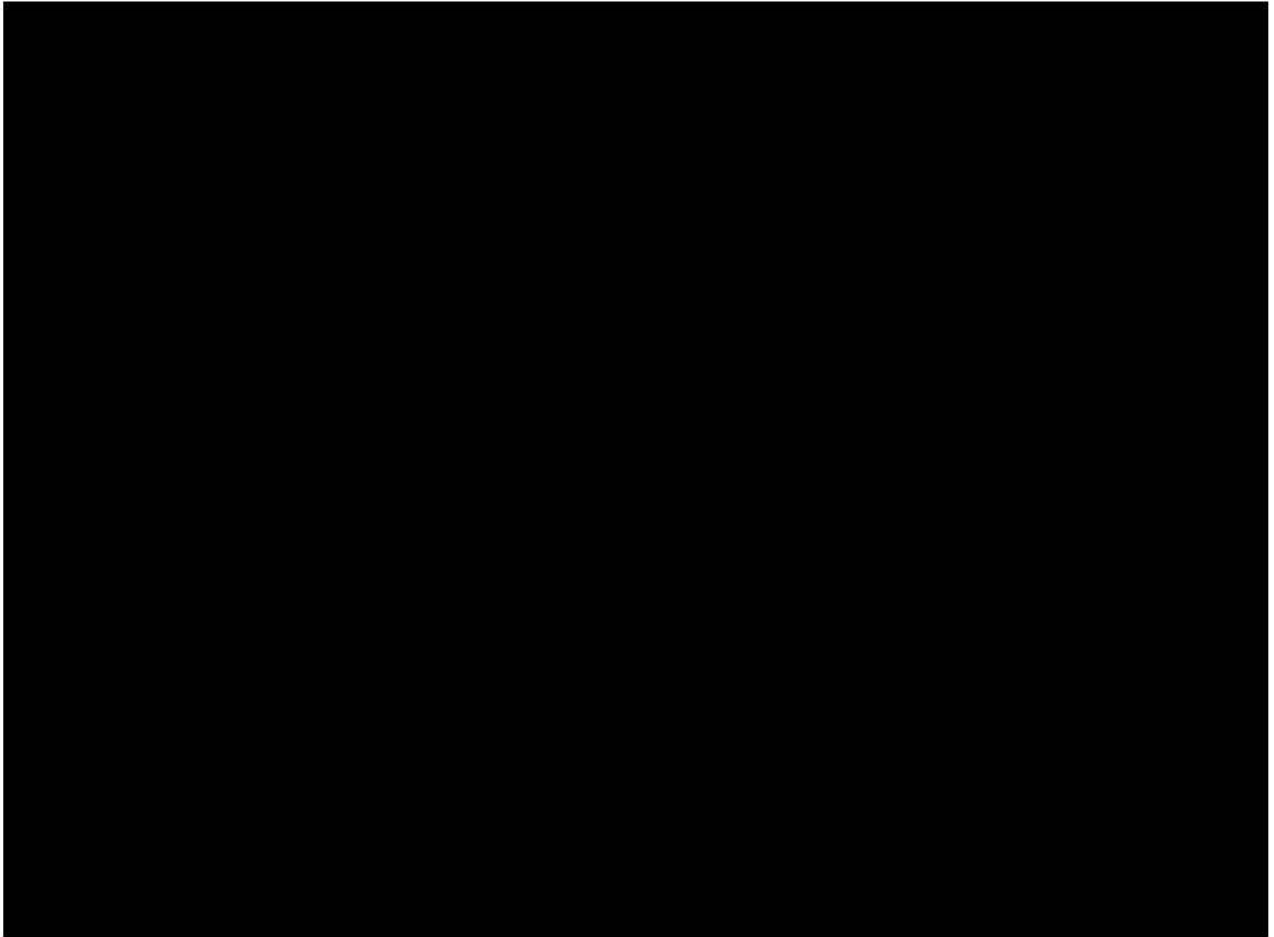
Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Większość wyników mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania dapagliflozyny (w dodaniu do standardowej terapii) niż placebo (w dodaniu do standardowej terapii). W pozostałych kwadrantach znalazła się mniejsza część wyników.

Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono na kolejnym wykresie. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

Otrzymane wyniki z bardzo dużym prawdopodobieństwem wskazują na dapagliflozynę jako terapię kosztowo-efektywną - prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi ■ przy progu opłacalności na poziomie 147 042 PLN/QALY (patrz tabela poniżej).

Rysunek 12. Wykres typu *scatter plot*: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta.



Rysunek 13. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa [REDACTED] z perspektywy NFZ+pacjenta.

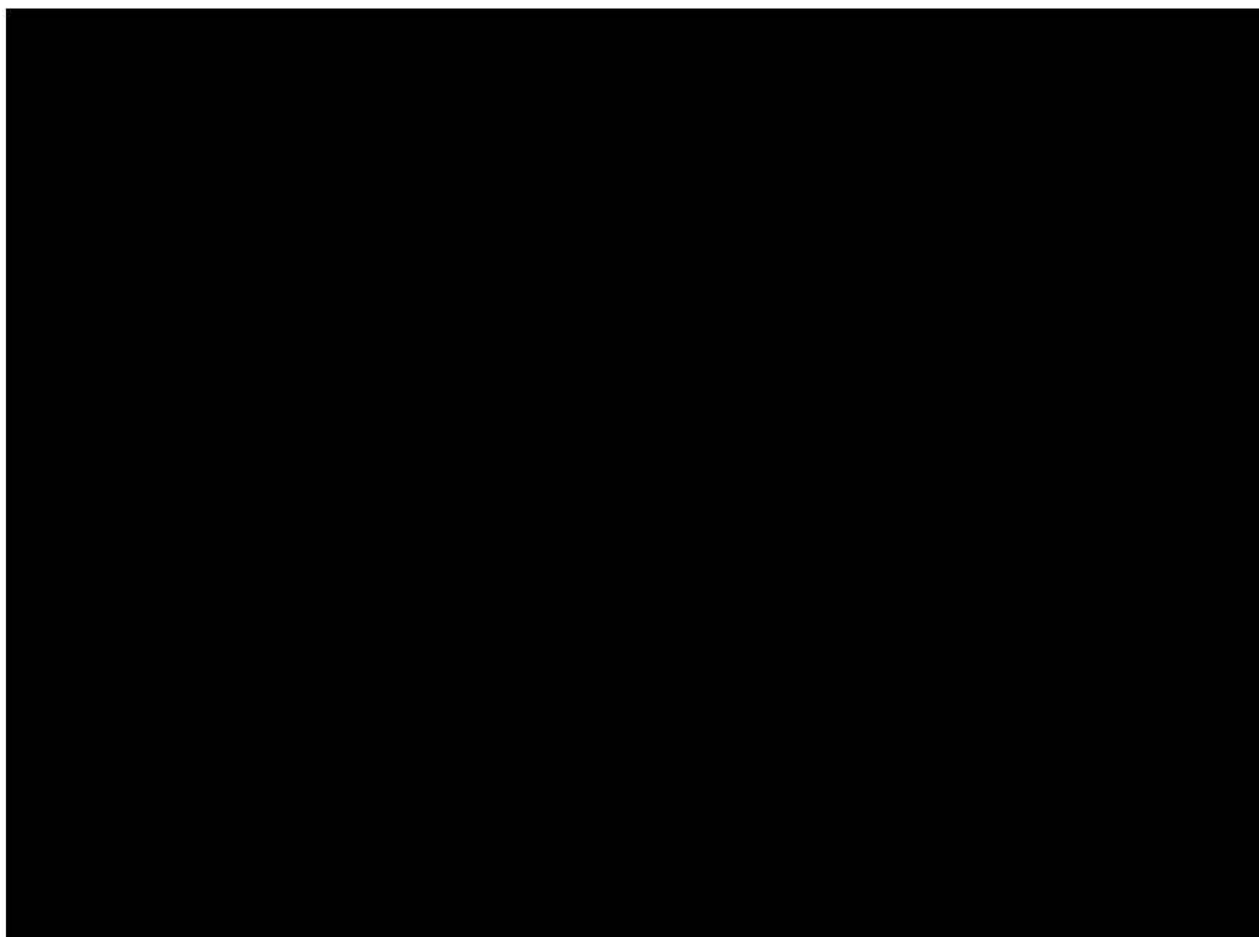


Tabela 48. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa [REDACTED] z perspektywy NFZ+pacjenta.

Zdarzenia	Średnia	95%CI dolna granica	95%CI górna granica
koszty całkowite, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszt na QALY, PLN/QALY	[REDACTED]		
prawdopodobieństwo kosztowej optymalności	[REDACTED]		

95%CI - 95% przedział ufności (ang. 95% *confidence Interval*).

6.1.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej. Zestawienie parametrów w analizowanych scenariuszach znajduje się w rozdz. 5.4.1.

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej analizy wrażliwości dla porównania DAPA vs PLA dla analizy z perspektywy NFZ mieściły się w zakresie [REDACTED] [REDACTED] (scenariusz 9 odpowiadający uwzględnieniu kosztów związanych z BMI) [REDACTED]

█ (scenariusz 8 odpowiadający zmianie wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie z wartością z publikacji Bagust 2005). Należy zauważyć, że wyniki te są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 147 042 PLN/QALY.

Największy wpływ na wyniki analiza ma: zmiana wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała i założenie braku przerywania leczenia.

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej analizy wrażliwości dla porównania DAPA vs PLA dla analizy z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta mieściły się w zakresie █ (scenariusz 9 odpowiadający uwzględnieniu kosztów związanych z BMI) █ (scenariusz 8 odpowiadający zmianie wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie z wartością z publikacji Bagust 2005). Należy zauważyć, że wyniki te są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 147 042 PLN/QALY.

Największy wpływ na wyniki analizy z obu perspektyw mają zmiana wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała i założenie braku przerywania leczenia.

Tabela 49. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza █ z perspektywy NFZ.

Scenariusz	DAPA+MET+SU		INS+MET+SU		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
BC	█	█	█	█	█	█	█
SA 1	█	█	█	█	█	█	█
SA 2	█	█	█	█	█	█	█
SA 3	█	█	█	█	█	█	█
SA 4	█	█	█	█	█	█	█
SA 5	█	█	█	█	█	█	█
SA 6	█	█	█	█	█	█	█
SA 7	█	█	█	█	█	█	█
SA 8	█	█	█	█	█	█	█
SA 9	█	█	█	█	█	█	█
SA 10	█	█	█	█	█	█	█
SA 11	█	█	█	█	█	█	█
SA 12	█	█	█	█	█	█	█
SA 13	█	█	█	█	█	█	█

Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Scenariusz	DAPA+MET+SU		INS+MET+SU		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
BC							
SA 1							
SA 2							
SA 3							
SA 4							
SA 5							
SA 6							
SA 7							
SA 8							
SA 9							
SA 10							
SA 11							
SA 12							
SA 13							

6.1.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **147 024 PLN/QALY**.

Wyniki dla analizy podstawowej z obu rozpatrywanych perspektyw opisano poniżej.

Perspektywa NFZ

Dla dapagliflozyny w dodaniu do standardowej terapii stosowanej w docelowej populacji w porównaniu z placebo w dodaniu do standardowej terapii wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. 147 024 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby **cenę zbytu netto dapagliflozyny zwiększyć [] za opak.**

Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

Dla dapagliflozyny w dodaniu do standardowej terapii stosowanej w docelowej populacji w porównaniu z placebo w dodaniu do standardowej terapii wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB,

tj. 147 024 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-żyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny zwiększyć [REDACTED] za opak.

Tabela 51. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ.

Scenariusz	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 9	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 10	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 11	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 12	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 13	[REDACTED]	[REDACTED]

* cena zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy której współczynnik kosztów-żyteczności jest w przybliżeniu równy wysokości proggu opłacalności, tj. 147 042 PLN/QALY.

Tabela 52. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Scenariusz	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 9	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 10	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
SA 11	██████	██
SA 12	██████	██
SA 13	██████	██

* cena zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest w przybliżeniu równy wysokości progu opłacalności, tj. 147 042 PLN/QALY.

6.2 Analiza ████████

6.2.1 Perspektywa NFZ

Największą składową kosztów, poza kosztem zakupu leków (większego w ramieniu dapagliflozyny), stanowi koszt hospitalizacji z powodu niewydolności serca, który jest niższy w przypadku dapagliflozyny w porównaniu z placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 53. Składowe koszty dla 1 chorego (PLN): DAPA vs PLA. Analiza podstawowa ████████ z perspektywy NFZ.

Parametr	PLA	DAPA	DAPA vs PLA
zdarzenia makronaczyniowe			
hospitalizacja z powodu choroby wieńcowej	██████	██████	██
zawał serca	██████	██████	██
hospitalizacja z powodu niewydolności serca	██████	██████	██████
udar	██████	██████	██
PCI	██████	██████	██
CABG	██████	██	██████
rewaskularyzacja poza wieńcowa	██	██	██
zdarzenia mikronaczyniowe			
utrata wzroku	██	██	██████
ESRD	██	██	██
amputacja	██	██	██
owrzodzenie	██	██	██████
inne			
hipoglikemia	██	██	██████
zdarzenia niepożądane	██	██	██████
leczenie	██████	██████	██████
BMI	██	██	██

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania DAPA vs PLA zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 54. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

Zdarzenia	PLA	DAPA	DAPA vs PLA
koszty całkowite, PLN			
QALY			
koszt na QALY, PLN/QALY			

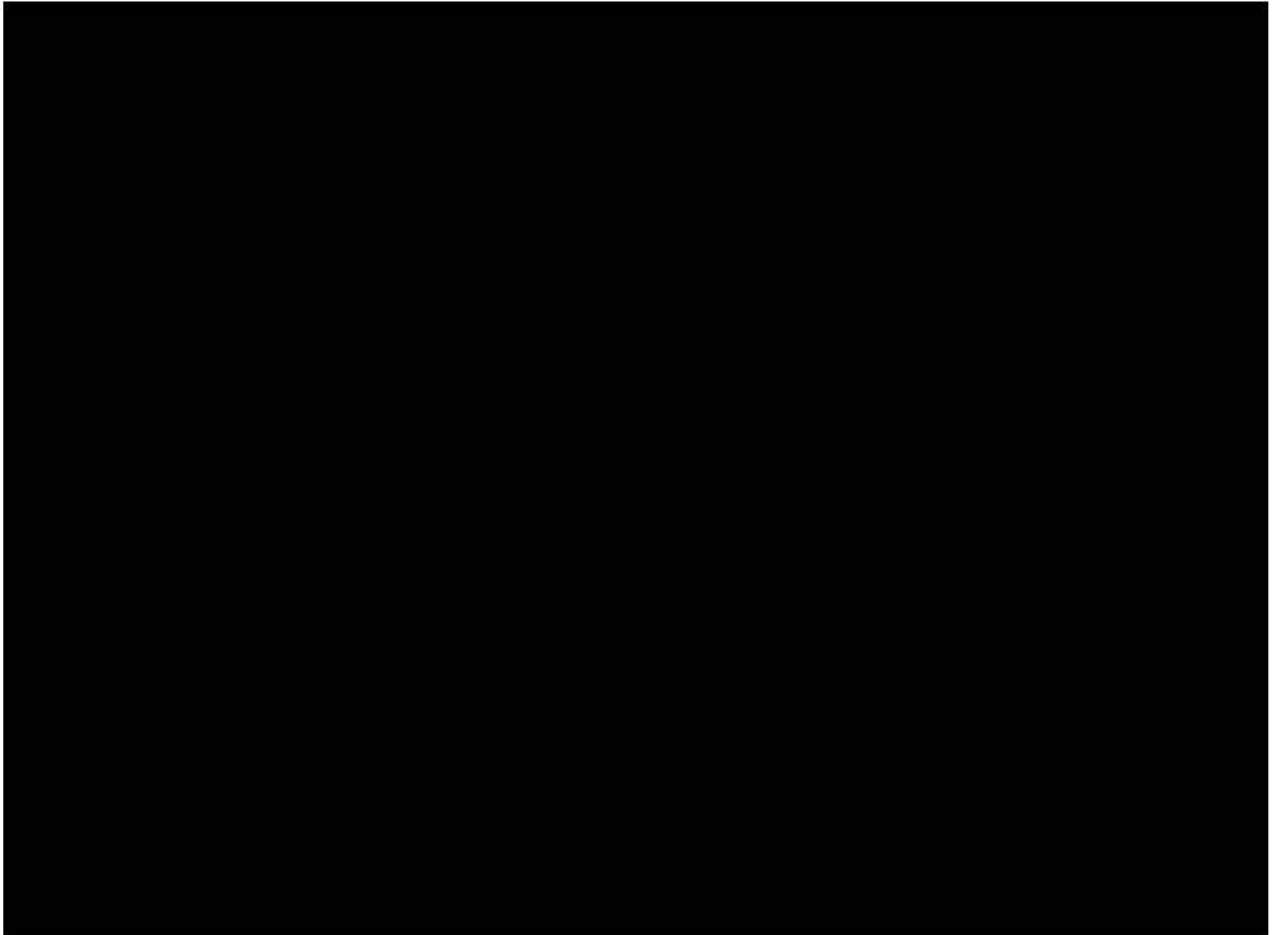
Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Większość wyników mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania dapagliflozyny (w dodaniu do standardowej terapii) niż placebo (w dodaniu do standardowej terapii). W pozostałych kwadrantach znalazła się mniejsza część wyników.

Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono na kolejnym wykresie. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

Otrzymane wyniki z bardzo dużym prawdopodobieństwem wskazują na dapagliflozynę jako terapię kosztowo-efektywną - prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi przy progu opłacalności na poziomie 147 042 PLN/QALY (patrz tabela poniżej).

Rysunek 14. Wykres typu *scatter plot*: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. XXXXXXXXXX



Rysunek 15. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

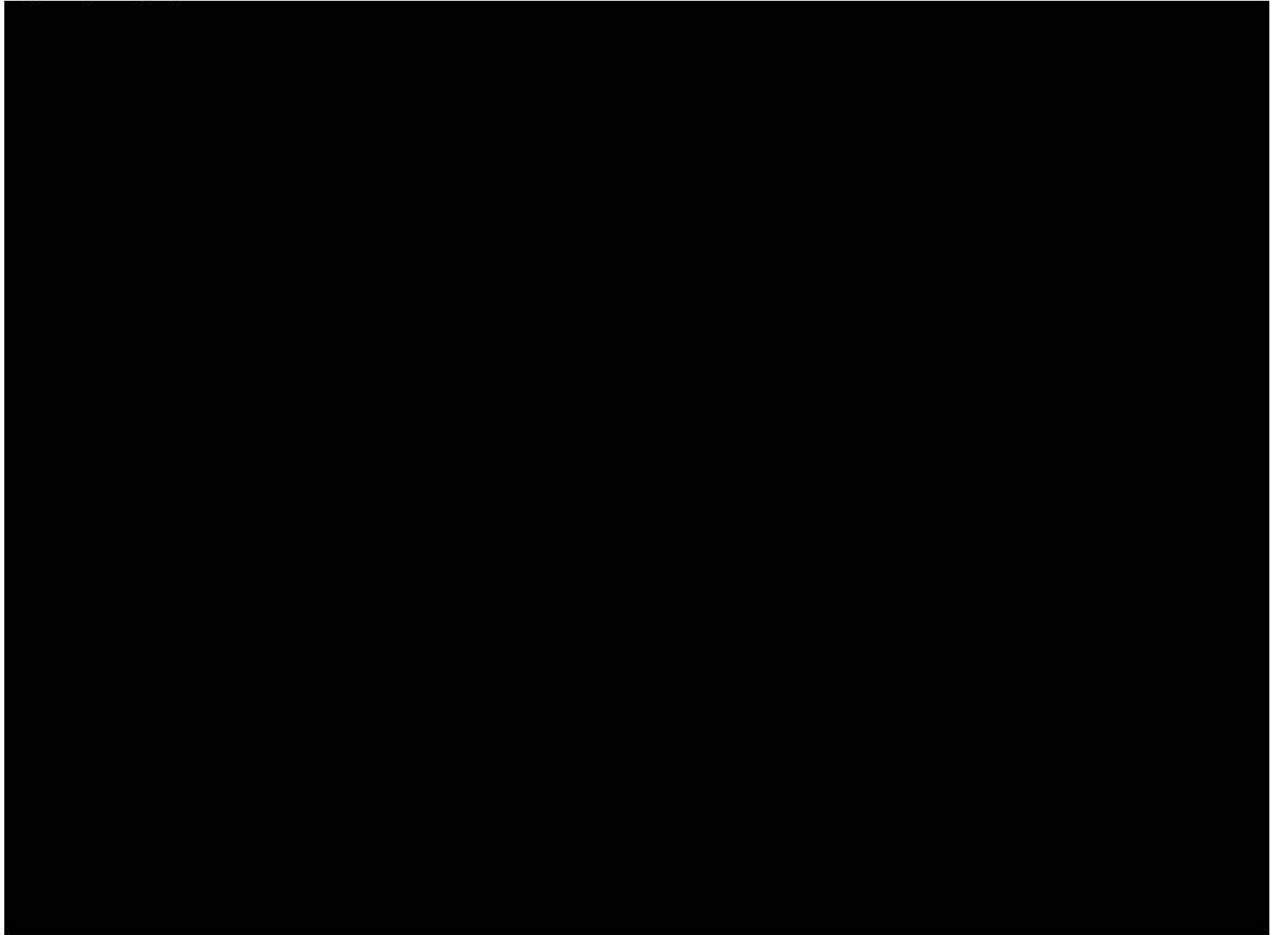


Tabela 55. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

Zdarzenia	Średnia	95%CI dolna granica	95%CI górna granica
koszty całkowite, PLN			
QALY			
koszt na QALY, PLN/QALY			
prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności			

95%CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*).

6.2.2 Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

Największą składową kosztów, poza kosztem zakupu leków (większego w ramieniu dapagliflozyny), stanowi koszt hospitalizacji z powodu niewydolności serca, który jest niższy w przypadku dapagliflozyny w porównaniu z placebo - patrz tabela poniżej.

Tabela 56. Składowe kosztów dla 1 chorego (PLN): DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta.

Parametr	PLA	DAPA	DAPA vs PLA
zdarzenia makronaczyniowe			
hospitalizacja z powodu choroby wieńcowej	■	■	■
zawał serca	■	■	■
hospitalizacja z powodu niewydolności serca	■	■	■
udar	■	■	■
PCI	■	■	■
CABG	■	■	■
rewaskularyzacja poza wieńcowa	■	■	■
zdarzenia mikronaczyniowe			
utrata wzroku	■	■	■
ESRD	■	■	■
amputacja	■	■	■
owrzodzenie	■	■	■
inne			
hipoglikemia	■	■	■
zdarzenia niepożądane	■	■	■
leczenie	■	■	■
BMI	■	■	■

Wyniki analizy kosztów-żyteczności dla porównania DAPA vs PLA zebrano w poniższej tabeli.

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

Tabela 57. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta.

Zdarzenia	PLA	DAPA	DAPA vs PLA
koszty całkowite, PLN			
QALY			
koszt na QALY, PLN/QALY			

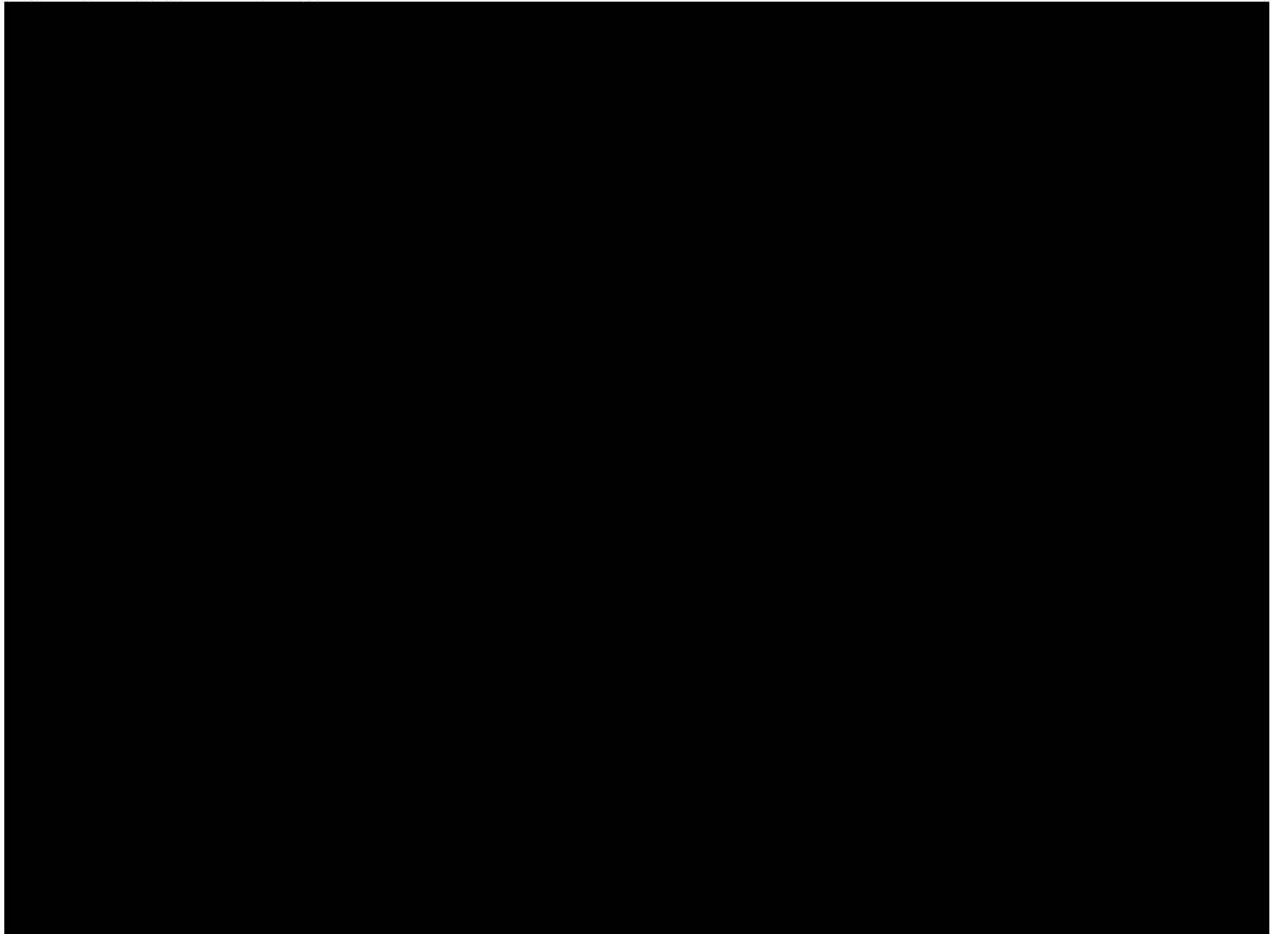
Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Większość wyników mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania dapagliflozyny (w dodaniu do standardowej terapii) niż placebo (w dodaniu do standardowej terapii). W pozostałych kwadrantach znalazła się mniejsza część wyników.

Krzywą akceptowalności dla poszczególnych progów opłacalności przedstawiono na kolejnym wykresie. Na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

Otrzymane wyniki z bardzo dużym prawdopodobieństwem wskazują na dapagliflozynę jako terapię kosztowo-efektywną - prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi przy progu opłacalności na poziomie 147 042 PLN/QALY (patrz tabela poniżej).

Rysunek 16. Wykres typu *scatter plot*: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta.



Rysunek 17. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta.

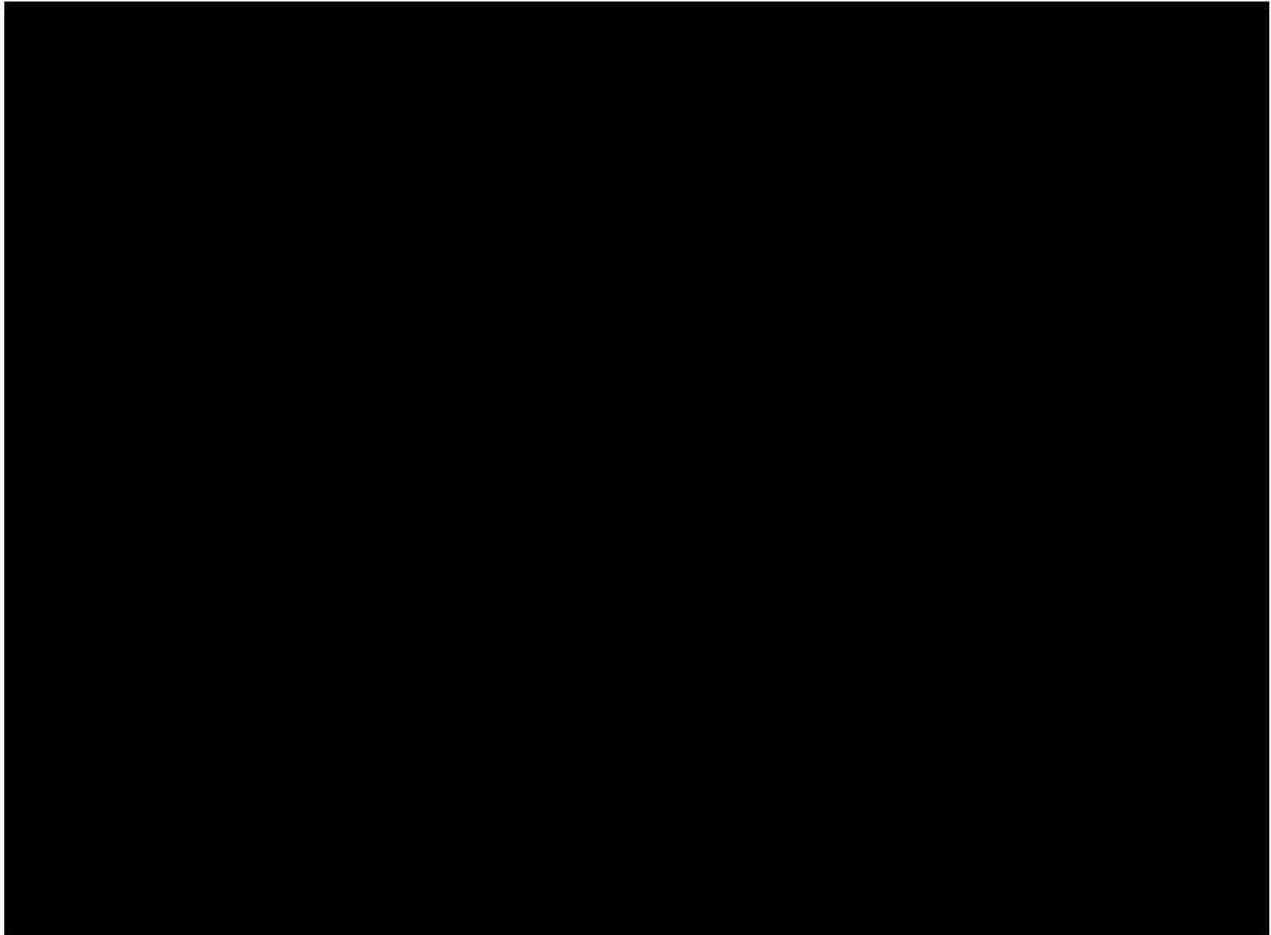


Tabela 58. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta.

Zdarzenia	Średnia	95%CI dolna granica	95%CI górna granica
koszty całkowite, PLN			
QALY			
koszt na QALY, PLN/QALY			
prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności			

95%CI - 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*).

6.2.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej. Zestawienie parametrów w analizowanych scenariuszach znajduje się w rozdz. 5.4.1.

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej analizy wrażliwości dla porównania DAPA vs PLA dla analizy z perspektywy NFZ mieściły się w zakresie (scenariusz 9 odpowiadający uwzględnieniu kosztów związanych z BMI)

█ (scenariusz 8 odpowiadający zmianie wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie z wartością z publikacji Bagust 2005). Należy zauważyć, że wyniki te są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 147 042 PLN/QALY.

Największy wpływ na wyniki analiza ma: zmiana wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała i założenie braku przerywania leczenia.

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej analizy wrażliwości dla porównania DAPA vs PLA dla analizy z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta mieściły się w zakresie █ (scenariusz 7 odpowiadający przyjęciu zestawu użyteczności w oparciu o Zlecenie nr 56/2019⁷³) █ (scenariusz 8 odpowiadający zmianie wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie z wartością z publikacji Bagust 2005). Należy zauważyć, że w przypadku perspektywy łącznej wszystkie wyniki poza jednym (SA 8) są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 147 042 PLN/QALY.

Największy wpływ na wyniki analizy z obu perspektyw mają: zmiana wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała i założenie braku przerywania leczenia.

Tabela 59. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza █ z perspektywy NFZ.

Scenariusz	DAPA+MET+SU		INS+MET+SU		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
BC	█	█	█	█	█	█	█
SA 1	█	█	█	█	█	█	█
SA 2	█	█	█	█	█	█	█
SA 3	█	█	█	█	█	█	█
SA 4	█	█	█	█	█	█	█
SA 5	█	█	█	█	█	█	█
SA 6	█	█	█	█	█	█	█
SA 7	█	█	█	█	█	█	█
SA 8	█	█	█	█	█	█	█
SA 9	█	█	█	█	█	█	█
SA 10	█	█	█	█	█	█	█
SA 11	█	█	█	█	█	█	█
SA 12	█	█	█	█	█	█	█
SA 13	█	█	█	█	█	█	█

Tabela 60. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Scenariusz	DAPA+MET+SU		INS+MET+SU		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
BC							
SA 1							
SA 2							
SA 3							
SA 4							
SA 5							
SA 6							
SA 7							
SA 8							
SA 9							
SA 10							
SA 11							
SA 12							
SA 13							

6.2.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **147 024 PLN/QALY**.

Wyniki dla analizy podstawowej z obu rozpatrywanych perspektyw opisano poniżej.

Perspektywa NFZ

Dla dapagliflozyny w dodaniu do standardowej terapii stosowanej w docelowej populacji w porównaniu z placebo w dodaniu do standardowej terapii wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. **147 024 PLN/QALY**. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby **cenę zbytu netto dapagliflozyny zwiększyć** za opak.

Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

Dla dapagliflozyny w dodaniu do standardowej terapii stosowanej w docelowej populacji w porównaniu z placebo w dodaniu do standardowej terapii wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym

zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. 147 024 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny zwiększyć [REDACTED] za opak.

Tabela 61. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA vs PLA. Analiza [REDACTED] z perspektywy NFZ.

Scenariusz	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 9	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 10	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 11	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 12	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 13	[REDACTED]	[REDACTED]

* cena zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest w przybliżeniu równy wysokości progu opłacalności, tj. 147 042 PLN/QALY.

Tabela 62. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA vs PLA. Analiza [REDACTED] z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Scenariusz	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 9	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 10	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
SA 11	■	■
SA 12	■	■
SA 13	■	■

* cena zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy której współczynnik kosztów-żyteczności jest w przybliżeniu równy wysokości progu opłacalności, tj. 147 042 PLN/QALY.

7 Wariant dodatkowy z uwzględnieniem zdarzeń nerkowych

W pierwotnej wersji modelu z równaniami opartymi na badaniu DECLARE w związku z udowodnioną przewagą dapagliflozyny nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, uwzględniono wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe. Przyjęto podejście konserwatywne, bez uwzględnienia wpływu na zdarzenia nerkowe, pomimo udowodnionego korzystnego wpływu dapagliflozyny na te zdarzenia w badaniu DECLARE opublikowanym w listopadzie 2018 r., w którym wykazano istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny nad placebo zarówno w odniesieniu do złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych (drugorzędowy punkt końcowy w badaniu DECLARE), jak i złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek. W listopadzie 2019 r. opublikowano abstrakt konferencyjny z wynikami badania DECLARE w odniesieniu do punktów opartych na eGFR, które według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków oraz Europejskiej Agencji Leków, uważane są za surogaty (punkty zastępcze) dla twardych punktów końcowych (tj. uznany jest ich wpływ na twarde punkty końcowe).¹⁰⁴ Ponadto, 30 marca br. zostało zakończone przed czasem badanie DAPA-CKD ze względu na wysokie korzyści kliniczne zaobserwowane wcześniej niż to zakładano (pierwszorzędowy punkt końcowy badania to pogorszenie czynności nerek, zdefiniowane jako punkt złożony, na który składały się: zmniejszenie eGFR o $\geq 50\%$, wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych).¹⁰² Uświadomiło to klinicystów o dużym efekcie płynącym z efektów nerkowych, który ma istotne znaczenie dla chorych. Przewlekła choroba nerek (CKD) jest poważnym, postępującym stanem związanym ze zmniejszoną czynnością nerek (wykazaną m.in. przez zmniejszone eGFR).³ Do najczęstszych przyczyn CKD należy cukrzyca.⁴ CKD wiąże się ze znaczną zachorowalnością pacjenta i zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych⁵, takich jak HF i przedwczesny zgon.⁶ W najcięższej postaci, znanej jako ESRD, uszkodzenie nerek i pogorszenie czynności nerek dochodzą do etapu, w którym wymagane są kosztochłonne dializy lub przeszczep nerki.⁷ Większość pacjentów z CKD umrze z przyczyn sercowo-naczyniowych przed osiągnięciem ESRD.^{8,102} Model nieuwzględniający korzyści nerkowych nie doszacowuje zatem efektu dapagliflozyny w populacji DECLARE, w której wykazano istotne korzyści nerkowe. Dlatego więc, w związku z udowodnionymi nerkowymi korzyściami klinicznymi w badaniu DECLARE oraz ich potwierdzeniem w badaniu DAPA-CKD, opracowano model z rozszerzeniem o moduł nerkowy, pozwalający na śledzenia postępu eGFR poprzez stadia przewlekłej choroby nerek (CKD 2, 3a, 3b, 4 i 5, patrz rozdz. 7.1), związane z utratą użyteczności i kosztami leczenia, przez co wpływają istotnie na wynik analizy. Po dostarczeniu przez Wnioskodawcę model ten został wykorzystany w niniejszym raporcie dodatkowo, w celu pokazania pełnych korzyści, jakie niesie za sobą stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo. Korzyści nerkowe, uwzględnione w sposób dedykowany w modelu z modułem nerkowym, są addytywne w odniesieniu do korzyści uwzględnionych w pierwotnej wersji modelu, w związku z czym nie ma ryzyka podwójnego liczenia którychś z korzyści.

Parametry modelu (patrz rozdz. 7.1) i wyniki (patrz rozdz. 7.2) przedstawiono w tym rozdziale jako wariant dodatkowy w stosunku do konserwatywnej analizy podstawowej, tj. bez uwzględnienia korzyści nerkowych (patrz rozdz. 6.1 i 6.2). Wariant nerkowy stanowi podejście kompleksowe do analizowanego problemu decyzyjnego, uwzględniające wszystkie udowodnione korzyści z leczenia dapagliflozyną.

7.1 Parametry wariantu nerkowego

W celu uwzględnienia korzyści nerkowych do modelu podstawowego opartego na równaniach DECLARE (patrz rozdz. 5.2) dodano moduł nerkowy pozwalający na śledzenia postępu eGFR poprzez stadia przewlekłej choroby nerek (ang. *chronic kidney disease*, CKD).

W zaktualizowanym modelu uwzględniono zmianę eGFR co roku w oparciu o wyniki badania DECLARE (abstrakt Mosenzon 2017¹⁰⁴). W zależności od wartości eGFR pacjent może się znaleźć w 1 z następujących etapów przewlekłej choroby nerek:

- CKD 2: eGFR < 90 mL/min/1,73m² i ≥ 60 mL/min/1,73m²
- CKD 3a: eGFR < 60 mL/min/1,73m² i ≥ 45 mL/min/1,73m²
- CKD 3b: eGFR < 45 mL/min/1,73m² i ≥ 30 mL/min/1,73m²
- CKD 4: eGFR < 30 mL/min/1,73m² i ≥ 15 mL/min/1,73m²
- CKD 5: eGFR < 15 mL/min/1,73m²

Każdy z tych stanów (poza 2) związany jest z utratą użyteczności (w oparciu o publikację Gorodetskaya 2005¹⁰⁵) i kosztami (w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 184/2019/DSOZ¹⁰³ oraz inne zlecenia, patrz rozdz. 5.2.6.2) przypisywanymi w każdym roku przebywania w tym stanie.

Parametry o które uzupełniono model w przypadku uwzględnienia modułu nerkowego zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 63. Nowe parametry w modelu w związku z dodaniem modułu nerkowego.

Parametr	Wartość	Źródło
Zmiana eGFR co roku (mL/min/1,73 m ²), średnia (SE)	DAPA: -1,78 (0,00) PLA: -2,44 (0,00)	Mosenzon 2019 ¹⁰⁴
Spadek użyteczności w CKD 2, średnia (SE)	0,00 (0,00)	Gorodetskaya 2005 ¹⁰⁵
Spadek użyteczności w CKD 3a, średnia (SE)	0,03 (0,006*)	
Spadek użyteczności w CKD 3b, średnia (SE)	0,03 (0,006*)	
Spadek użyteczności w CKD 4, średnia (SE)	0,05 (0,01*)	
Spadek użyteczności w CKD 5, średnia (SE)	0,05 (0,01*)	
Koszt przebywania w CKD 2 (PLN), średnia (SE)	0,00 (0,00)	założenie
Koszt przebywania w CKD 3a (PLN), średnia (SE)	NFZ/ NFZ+pacjent: 2126,00 (425,20*)	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 184/2019/DSOZ - JGP L83 (Przewlekła niewydolność nerek) ¹⁰³
Koszt przebywania w CKD 3b (PLN), średnia	NFZ/ NFZ+pacjent:	

Parametr	Wartość	Źródło
(SE)	2126,00 (425,20*)	
Koszt przebywania w CKD 4 (PLN), średnia (SE)	NFZ/ NFZ+pacjent: 4664,00 (932,80*)	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 184/2019/DSOZ - JGP L82 (Ostra niewydolność nerek) ¹⁰³
Koszt przebywania w CKD 5 (PLN), średnia (SE)	NFZ: 58531,67 (1167,37) NFZ+pacjent: 58612,13 (1179,94)	przyjęto jak w leczeniu podtrzymującym (patrz Tabela 27), tj. jako średnią z innych zleceń (patrz rozdz. 5.2.6.2)

* przyjęto błąd standardowy wielkości 20% wartości średniej.

7.2 Wyniki wariantu nerkowego

Uwzględnienie w modelu korzyści nerkowych przekłada się na uniknięcie w horyzoncie dożywotnim ■ zdarzeń ESRD w kohorcie 1000 pacjentów w przypadku leczenia DAPA w porównaniu z PLA (■; patrz tabela poniżej). Powoduje to znaczne oszczędności kosztowe w przypadku zastosowania terapii DAPA w porównaniu z PLA, w związku z czym wyniki w wariantcie nerkowym są korzystniejsze od tych przedstawionych w konserwatywnej analizie podstawowej (patrz rozdz. 6.1 i 6.2).

Tabela 64. Zdarzenia nerkowe (wielkość kohorty: 1000 pacjentów).

Parametr	PLA	DAPA	Różnica DAPA-PLA
Liczba zdarzeń ESRD w horyzoncie dożywotnim, n	■	■	■
Perspektywa NFZ			
Koszt leczenia ESRD, PLN	■	■	■
Koszt leczenia CKD (etapy 2-5)	■	■	■
Perspektywa NFZ i pacjenta			
Koszt leczenia ESRD, PLN	■	■	■
Koszt leczenia CKD (etapy 2-5)	■	■	■

7.2.1 Analiza ■

7.2.1.1 Perspektywa NFZ

Wyniki analizy kosztów-żyteczności dla porównania DAPA vs PLA zebrano w poniższej tabeli.

■	
■	
■	
■	

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

Tabela 65. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Wariant nerkowy [REDACTED] z perspektywy NFZ.

Zdarzenia	PLA	DAPA	DAPA vs PLA
koszty całkowite, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszt na QALY, PLN/QALY			[REDACTED]

7.2.1.2 Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania DAPA vs PLA zebrano w poniższej tabeli.

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

Tabela 66. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Wariant nerkowy [REDACTED] z perspektywy NFZ i pacjenta.

Zdarzenia	PLA	DAPA	DAPA vs PLA
koszty całkowite, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszt na QALY, PLN/QALY			[REDACTED]

7.2.1.3 Analiza progowa

Perspektywa NFZ

Dla dapagliflozyny w dodaniu do standardowej terapii stosowanej w docelowej populacji w porównaniu z placebo w dodaniu do standardowej terapii wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB,

tj. 147 024 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny zwiększyć [REDACTED] za opak.

Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

Dla dapagliflozyny w dodaniu do standardowej terapii stosowanej w docelowej populacji w porównaniu z placebo w dodaniu do standardowej terapii wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. 147 024 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny zwiększyć [REDACTED] za opak.

Tabela 67. Wyniki analizy progowej dla DAPA vs PLA. Wariant nerkowy [REDACTED].

Perspektywa	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]
NFZ+pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]

* cena zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest w przybliżeniu równy wysokości progu opłacalności, tj. 147 042 PLN/QALY.

7.2.2 Analiza [REDACTED]

7.2.2.1 Perspektywa NFZ

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania DAPA vs PLA zebrano w poniższej tabeli.

[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 68. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Wariant nerkowy [REDACTED] z perspektywy NFZ.

Zdarzenia	PLA	DAPA	DAPA vs PLA
koszty całkowite, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszt na QALY, PLN/QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 70. Wyniki analizy progowej dla DAPA vs PLA. Wariant nerkowy [REDACTED].

Perspektywa	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]
NFZ+pacjenta	[REDACTED]	[REDACTED]

* cena zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy której współczynnik kosztów-żyteczności jest w przybliżeniu równy wysokości proggu optymalności, tj. 147 042 PLN/QALY.

8 Ograniczenia i dyskusja

Dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest aktualnie refundowana (od 01.11.2019 r.) w Polsce we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość”. Refundowana jest ona w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.

Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) w ramach istniejącej grupy limitowej (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej¹⁰⁶),

Wnioskowane wskazanie refundacyjne brzmi:

cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią wytycznych *European Society of Cardiology (ESC)* i *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* z 2019 r.¹⁰⁷, w myśl których, inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym **na każdym etapie leczenia cukrzycy**. Najwyższa rekomendacja (1A) jest związana z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych.

Ponadto, dapagliflozyna jest pierwszym inhibitorem SGLT-2, który wykazał znaczące korzyści u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w badaniu obejmującym zarówno pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i pacjentów bez cukrzycy (badanie DAPA-CKD).

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (co najmniej 8%), jest podyktowane spójnością z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania gospodarki węglowodanowej i utrzymywaniem poziomu **HbA1c \leq 7% (\leq 53 mmol/mol)**.

Uwzględniając obowiązujące w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy typu 2, komparator dla dapagliflozyny we wnioskowanej populacji w warunkach polskich stanowi placebo (optymalizacja leczenia, brak jest innej alternatywnej refundowanej opcji leczenia skierowanej na chorych z CVD w tej populacji).

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych terapii przyjęto na podstawie badania klinicznego DECLARE-TIMI 58 bezpośrednio porównującego strategię terapeutyczne, odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.⁴¹ Ograniczenia *Analizy klinicznej*, w tym badań włączonych do analizy, przedstawiono szczegółowo w rozdz. 7 *Analizy klinicznej*.⁴¹

W celu oceny ekonomicznej stosowania dapagliflozyny w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce zastosowano *Cardiff Long Term Model* stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS).²¹ Model *Cardiff Long Term Model* jest wykorzystywany w analizach ekonomicznych dla cukrzycy, w tym do oceny kosztowej efektywności dapagliflozyny (patrz rozdz. 5.3.1.2, w tym wniosek złożony do AOTM dotyczący stosowania dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii³⁴) i saksagliptyny oraz był wielokrotnie publikowany w recenzowanych czasopismach naukowych, co uwiarygadnia założenia modelu i daje podstawy do prawidłowego wnioskowania.

Ze względu na korzystne wyniki nerkowe z badania DECLARE oraz doniesienia o przerwaniu dedykowanego badania nerkowego DAPA-CKD z powodu zaobserwowania wcześniej niż to zakładano wysokich korzyści klinicznych, obecny model oparty na równaniach DECLARE rozszerzono o moduł nerkowy uwzględniający w sposób dedykowany korzyści nerkowe. Kompleksowy wariant nerkowy stanowi wariant dodatkowy do konserwatywnej analizy podstawowej.

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z opublikowanych badań klinicznych dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*⁴¹ (tj. w oparciu o badanie DECLARE) oraz niektórych (brakujących) parametrów użyteczności. Pozostałe parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff. Wartości przyjęte w modelu przedstawiono w postaci średniej i błędu standardowego - w przypadku braku wartości SE lub możliwości jego oszacowania, przyjmowano 20% wartości średniej (zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu ; patrz probabilistyczna analiza wrażliwości, rozdz. 5.4.2).

W związku z tym, że analizowane wskazanie dotyczy dapagliflozyny jako terapii dodanej do obecnej terapii standardowej u chorego, nie powodującej wystarczającej kontroli glikemii, w tym zarówno do metforminy (MET), kilku doustnych leków przeciwcukrzycowych (ang. *oral antidiabetic drugs*) czy insuliny ± OADs, analogicznie do badania DECLARE, w modelu przyjęto jedną linię leczenia, wprost odpowiadającą wynikom badania DECLARE, w którym DAPA lub PLA dodawane były właśnie do standardowej terapii, na którą składały się różne

leki. W tym celu ustawiono w modelu ustalony czas trwania terapii, odpowiadający długości horyzontu czasowego.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne oparto na badaniu DECLARE TIMI-58 - porównanie wskazania refundacyjnego i populacji badania DECLARE TIMI-58 patrz tab. 2 w *Analizie klinicznej*.⁴¹ Wnioskowane wskazanie w znacznej mierze pokrywa się z populacją całkowitą badania DECLARE TIMI-58, stąd charakterystykę wejściową pacjentów do modelu wraz z czynnikami ryzyka oparto na charakterystyce początkowej pacjentów z badania DECLARE (w oparciu o dane Wnioskodawcy z raportu technicznego do modelu Cardiff,⁴⁷ w związku z tym, że są pełniejsze od tych przedstawionych w publikacji z badania).³⁸

Parametry skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowano na podstawie badania klinicznego DECLARE dotyczącego analizowanego porównania (patrz rozdz. 5.2.3).³⁸ Wartości oceny skuteczności i bezpieczeństwa wprowadzane do modelu powinny dotyczyć rocznego okresu obserwacji (w modelu wartości te przeliczane są na cykle 6-miesięczne). Jednakże badanie DECLARE obejmowało ocenę skuteczności/bezpieczeństwa w innym okresie, w związku z czym parametry pozostawiono bez zmian, ponieważ nie jest możliwe przyjęcie proporcjonalnych zmian, a w związku z tym wiarygodne oszacowanie tych parametrów, co potwierdzają wyniki w różnych okresach. W przypadku braku danych opublikowanych przyjęto dane wewnętrzne Wnioskodawcy.⁴⁷

Kluczowe efekty terapii oceniane w modelu to zmiana w HbA_{1c} (hemoglobina glikowana), zmiana masy ciała (jej wpływ na wartości użyteczności) i pojawienie się hipoglikemii a w kompleksowym wariancie dodatkowym również zmiana eGFR.

W badaniach ROSE¹⁰⁸ i Look AHEAD¹⁰⁹ wykazano, że wzrost masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2 powoduje wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu z jakiegokolwiek powodu. W badaniu Glonger 2013 obejmującym 83 021 chorych z Narodowego Szwedzkiego Rejestru Cukrzycy wykazano silny związek otyłości ze zwiększoną częstością hospitalizacji z powodu niewydolności serca u chorych z cukrzycą typu 2 z BMI >30 kg/m².¹¹⁰ Zgodnie z wnioskami autorów badania Glonger 2013 zapobieganie wzrostowi masy ciała i promowanie utraty masy ciała może być kluczowe w redukcji częstości występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca u tych chorych.¹¹⁰ Oprócz korzyści zdrowotnych bezpośrednio przekłada się to na aspekt finansowy w postaci oszczędności związanych z mniejszą liczbą hospitalizacji. Z kolei wyniki badań włączonych do *Analizy klinicznej*⁴¹ oraz uwzględnionych w niniejszym modelu jednoznacznie wskazują na **utratę masy ciała podczas stosowania dapagliflozyny, co może mieć wpływ nie tylko na poprawę jakości życia chorych,¹¹¹ ale również na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i przeżycie chorych, zwłaszcza że dapagliflozyna oprócz redukcji masy ciała powoduje również obniżenie ciśnienia krwi. Zapobieganie wzrostowi masy ciała, które obserwowane jest szczególnie często podczas leczenia insuliną może przyczynić się do prewencji przedwczesnej śmierci z powodu cukrzycy typu 2.**

Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2 zależy od wieku i przyjęto ją w oparciu o równanie na podstawie *Health Survey for England* (HSE) z 2003 roku,⁵⁰ zgodnie z założeniami pierwotnych autorów modelu. W deterministycznej analizie wrażliwości badano wpływ alternatywnych wartości na wyniki analizy.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (patrz rozdz. 5.3.2) w żadnej z odnalezionych publikacji nie uwzględniono wartości użyteczności dla wszystkich stanów/działań niepożądanych rozpatrywanych w analizie. W części z publikacji dostępne są wartości jedynie dla kilku analizowanych stanów. W odnalezionych badaniach pierwotnych stosowano różne kwestionariusze oceny jakości życia. Większość z odnalezionych publikacji stanowią opracowania wtórne. W niniejszej analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu (w większości oparte o dane UKPDS 62), jako najbardziej wiarygodne dane oraz dane, które umożliwiają odniesienie się do innych wyników oszacowanych w modelu. Wartości te są zbieżne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach wykonanego przeglądu systematycznego, mieszczą się w zakresie zidentyfikowanych wartości użyteczności dla odpowiednich stanów. W ramach analizy wrażliwości przyjęto zestaw użyteczności z modelu CORE, zgodnie z wartościami użytymi w ostatnim zleceniu dla cukrzycy typu 2, tj. Zleceniu nr 56/2019⁷³

Wartości obniżenia użyteczności dla hipoglikemii i innych działań niepożądanych przyjęto w oparciu o dane opublikowane, zgodnie z założeniami pierwotnych autorów modelu (ze względu na brak danych odnośnie utraty użyteczności w przypadku zakażenia narządów płciowych i cukrzycowej kwasicy ketonowej przypisano tym zdarzeniom zmniejszenie wartości użyteczności o 0,0028 jak dla zakażeń dróg moczowych z publikacji Barry 1997). W analizie wrażliwości wyzerowano te wartości.

W analizie podstawowej wzrost wskaźnika masy ciała (BMI) o 1 jednostkę ma większy wpływ (negatywny) na jakość życia niż wpływ (pozytywny) zmniejszenia BMI o 1 jednostkę, zgodnie z wynikami badania Lane 2014, zgodnie z założeniami pierwotnych autorów modelu. Wpływ zmiany masy ciała na użyteczność zdrowia testowano w ramach analizy wrażliwości w oparciu o badanie Bagust 2005 (analogicznie jak we wcześniejszym zleceniu dla dapagliflozyny z 2014 r.), tj. najczęstszą, bok wartości przyjętych w analizie podstawowej, używaną wartością pojawiającą się w publikacjach - patrz przegląd użyteczności w rozdz. 5.3.2.2.

W niniejszej analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: zakupu terapii (dapagliflozyny oraz leków wchodzących w skład standardowej terapii), podania substancji czynnych i monitorowania poziomu glukozy (efektów leczenia), leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych. Oszacowane koszty podane są w PLN i są aktualne na styczeń 2020 r. i oszacowane są przy założeniu, że rok ma 365,25 dnia. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co oznacza, że całkowite koszty leczenia chorych z cukrzycą mogą być niedoszacowane.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. Forxiga®, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) w ramach istniejącej grupy limitowej, w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, [REDACTED]

[REDACTED] Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) dapagliflozyny w postaci preparatu Forxiga® (30 tabl. po 10 mg) wynosi [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dawkę dapagliflozyny przyjęto na 10 mg/d, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Forxiga® oraz zdefiniowaną dawką dobową według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

Koszty terapii standardowej oraz koszty podania leków i monitorowania poziomu glikemii zostały oszacowane w oparciu o założenia przyjęte w *Analizie wpływu na budżet*.

Koszty leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych oszacowano jako średnią z kosztów (z uwzględnieniem inflacji wg danych GUS) użytych w analizach złożonych do AOTMiT dla leków stosowanych w cukrzycy (ograniczono się do zleceń najnowszych - z lat 2019 i 2018 - Fiasp, Ozempic, Ryzodeg i Invokana) oraz w innych wskazaniach (tutaj ograniczono się roku 2019 - Repatha i Xarelto), oraz opublikowanej niedawno pracy na temat kosztów leczenia powikłań makro- i mikronaczyniowych u chorych z cukrzycą w krajach Europy, w tym w Polsce - Grelewska 2019 (patrz rozdz. 5.2.6.2). Wartości minimalne i maksymalne uwzględniono w deterministycznej analizie wrażliwości. Szczegółowe wyliczenia przedstawiono w osobnym arkuszu kalkulacyjnym excel dołączonym do analizy. W przypadku braku konkretnych (lub zbliżonych) kategorii kosztowych w wymienionych źródłach korzystano z Zarządzeń NFZ i statystyk JGP.

W przypadku kosztów związanych z przyrostem masy ciała z powodu braku specyficznych danych polskich oraz zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu pominięto te koszty w analizie. Z kolei w ramach analizy wrażliwości, ze względu na brak danych w warunkach polskich, oszacowanie dodatkowych kosztów związanych z przyrostem masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2 oparto na wynikach badania wpływu BMI na koszty recept w warunkach służby zdrowia w Wielkiej Brytanii - *Counterweight Project Team 2008*,⁸³ przeprowadzonego na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej 3 400 dorosłych pacjentów z 23 ośrodków podstawowej opieki w Wielkiej Brytanii (w latach 2000-2002).

Wyniki analizy przedstawiono w postaci kosztu uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W analizie nie przedstawiono wyników zdrowotnych w postaci zyskanych lat życia (LYG) oraz kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) ze względu na brak wpływu terapii na długość życia (patrz Rysunek 9).

Zgodnie z wynikami analizy z perspektywy NFZ (perspektywy łącznej NFZ i pacjenta) w przypadku konserwatywnego wariantu podstawowego:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy z perspektywy NFZ (perspektywy łącznej NFZ i pacjenta) w przypadku kompleksowego wariantu dodatkowego:

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

Wszystkie powyższe wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 147 042 PLN/QALY, wskazując na wysoką opłacalność dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu.

W konserwatywnym wariacie podstawowym ICUR jest poniżej 1-krotności PKB per capita, co wskazuje na bardzo wysoką opłacalność terapii dapagliflozyną. W pozostałych wariantach analiz wrażliwości, nawet przy konserwatywnych założeniach, wyniki były nadal znacznie poniżej progu opłacalności, co więcej nie przekraczały 2-krotności PKB per capita. Ponadto, w przypadku kompleksowego podejścia do tematu, uwzględniającego także korzyści nerkowe, dapagliflozyna stanowi **terapię dominującą** (dotyczy [REDACTED] przeprowadzonej z perspektywy NFZ), tj. związaną z mniejszymi kosztami i większymi efektami zdrowotnymi.

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności i kosztów wykazała umiarkowaną stabilność wyników. Największy wpływ na wyniki analizy ma uwzględnienie dedykowanych korzyści nerkowych, zmiana wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała i założenie braku przerywania leczenia. Najniższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano dla wariantu dodatkowego, w którym przyjęto podejście kompleksowe, uwzględniające korzyści nerkowe. Najwyższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano dla scenariusza odpowiadającego zmianie wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie z wartością z publikacji Bagust 2005. Należy zauważyć, że wszystkie wyniki scenariuszy analizy wrażliwości [REDACTED] z obu perspektyw oraz analizy wrażliwości [REDACTED] z perspektywy NFZ, a w przypadku analizy wrażliwości [REDACTED] z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta wszystkie poza jednym, są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 147 042 PLN/QALY.

W analizie podstawowej wzrost wskaźnika masy ciała (BMI) o 1 jednostkę ma większy wpływ (negatywny) na jakość życia niż wpływ (pozytywny) zmniejszenia BMI o 1 jednostkę, zgodnie z wynikami badania Lane 2014, stanowiącym doniesienie na temat oceny wpływu BMI na użyteczność zdrowia u chorych z cukrzycą typu 2. Badanie to miało na celu ocenę wpływu na użyteczność zmian masy ciała u chorych na cukrzycę typu 2 w Kanadzie, przy użyciu metody handlowania czasem (TTO). Należy zauważyć, że badanie to dotyczyło precyzyjnej oceny wpływu oddzielnie dla zwiększenia i zmniejszenia BMI na użyteczność zdrowia, podczas gdy w innych badaniach analizowano jedynie wpływ zwiększenia BMI na użyteczność.

Dodatkowo, wartości te zostały użyte w analizie ekonomicznej Haalen 2014¹⁵ dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 oraz w raporcie Zleceniodawcy złożonym do NICE we wcześniejszych latach.

Należy również podkreślić korzyści kardiologiczne dapagliflozyny u chorych z niewydolnością serca (badanie DAPA-HF). Najnowsze doniesienia kliniczne jednoznacznie wskazuje na ogromną korzyść ze stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca niezależnie od współwystępowania cukrzycy. W dużym randomizowanym badaniu klinicznym DAPA-HF^{112,113}, na twardych punktach końcowych wykazano korzyści, które pozycjonują terapię tym lekiem w kategorii leku kardiologicznego :

- **redukcja liczby hospitalizacji HF o 30%** [HR=0,70 (95% CI: 0,59-0,83)], co wprost przekłada się na oszczędności dla płatnika w związku ze zmniejszoną liczbą hospitalizacji;
- **redukcja zgonów z nieleżenie od przyczyny o 17%**: HR=0,83 (95%CI: 0,71 - 0,97);
- **redukcja zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych o 18%**: HR=0,82 (95%CI: 0,69 - 0,98);
- redukcja ryzyka pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego (pierwszy epizod pogorszenia się niewydolności serca, tj. hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca wymagającej leczenia dożylnego, lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) o 26%: HR=0,74 (95%CI: 0,65 - 0,85);
- poprawa jakości życia ocenianą w specyficznej dla choroby skali *the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) - poprawa jakości życia była istotna statystycznie i klinicznie (≥ 5 punktów), a pogorszenie występowało istotnie statystycznie częściej w grupie placebo;
- częstość zdarzeń niepożądanych związanych ze zmniejszeniem objętości, zaburzeniami czynności nerek i hipoglikemią nie różniła się w grupie leczonej dapagliflozyną a placebo.

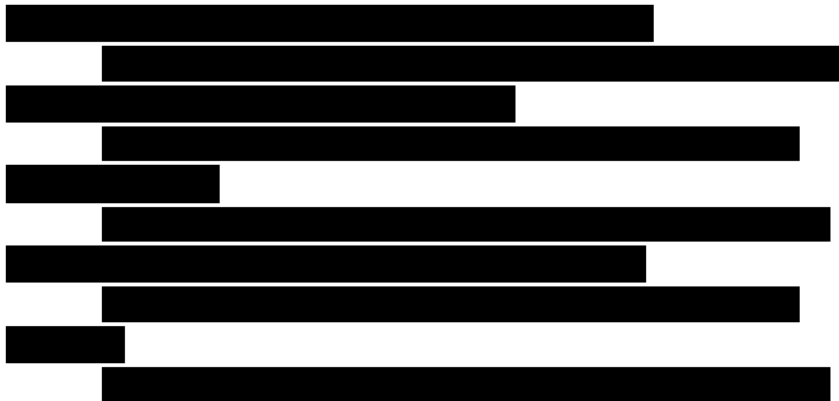
Ponadto, dapagliflozyna wykazała znaczące korzyści u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w badaniu DAPA-CKD.¹⁰²

Należy również podkreślić, że, zgodnie z wynikami modelu, **leczenie dapagliflozyną było związane z redukcją większości zdarzeń makro- i mikronaczyniowych w przypadku porównania z analizowanymi terapiami, co wpływa na zmniejszenie kosztów opieki nad chorym w postaci kosztów hospitalizacji i wizyt specjalistycznych związanych z leczeniem powikłań.**

Zgodnie z przedstawionymi wynikami dla warunków określonych w modelu **dapagliflozyna jest lekiem, który przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość.** Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wskazuje, że w warunkach polskich leczenie dapagliflozyną jest znacznie poniżej granicy opłacalności procedur medycznych wyznaczonej przez 3-krotność produktu krajowego brutto *per capita* dla porównania z placebo w przypadku obu rozpatrywanych perspektyw. **Dapagliflozyna stanowi zatem terapię wysoce opłacalną.** Co więcej, w przypadku uwzględnienia korzyści nerkowych dapagliflozyna stanowi **terapię dominującą.**

9 Wyniki końcowe

Liczba unikniętych zdarzeń makronaczyniowych na 1000 pacjentów wymodelowana w horyzoncie dożywotnim:



Ponadto uwzględnienie w modelu korzyści nerkowych w ramach kompleksowego wariantu nerkowego przekłada się na uniknięcie w horyzoncie dożywotnim ■ zdarzeń ESRD w kohorcie 1000 pacjentów.

Wyniki dla dapagliflozyny (DAPA) dodanej do standardowej terapii w porównaniu z kontynuacją standardowej terapii w docelowej populacji chorych - ■

- perspektywa NFZ



- perspektywa łączna NFZ i pacjenta

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki dla dapagliflozyny (DAPA) dodanej do standardowej terapii w porównaniu z kontynuacją standardowej terapii w docelowej populacji chorych - [Redacted]:

- perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- perspektywa łączna NFZ i pacjenta

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10 Wnioski

Niniejszą analizę przeprowadzono w celu oceny ekonomicznej stosowania dapagliflozyny we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu,
 - otyłość.

Uwzględniając obowiązujące w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy typu 2, komparator dla dapagliflozyny we wnioskowanej populacji w warunkach polskich stanowi placebo (optymalizacja leczenia, brak jest innej alternatywnej refundowanej opcji leczenia skierowanej na chorych z CVD w tej populacji).

W analizie kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę - *Cardiff T2DM Model* stworzony pierwotnie w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*.²¹ Uwzględniona w niniejszej analizie wersja oparta jest, zgodnie z analizowanym problemem decyzyjnym, na równaniach wg badania DECLARE-TIMI 58. Model *Cardiff* jest od wielu lat wykorzystywany w analizach ekonomicznych dla cukrzycy, w tym do oceny kosztowej efektywności dapagliflozyny (zweryfikowany przez AOTM w 2013 r. i 2014 r.) i saksagliptyny (zweryfikowany przez AOTM w 2010 r. oraz 2012 r.) oraz był wielokrotnie publikowany w recenzowanych czasopiśmie naukowych, co uwiarygadnia założenia modelu i daje podstawy do prawidłowego wnioskowania.

Ze względu na korzystne wyniki nerkowe z badania DECLARE oraz doniesienia o przerwaniu dedykowanego badania nerkowego DAPA-CKD z powodu zaobserwowania wcześniej niż to zakładano wysokich korzyści klinicznych, obecny model oparty na równaniach DECLARE rozszerzono o moduł nerkowy uwzględniający w sposób dedykowany korzyści nerkowe. Kompleksowy wariant nerkowy stanowi wariant dodatkowy do konserwatywnej analizy podstawowej.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że **leczenie dapagliflozyną (DAPA) w dodaniu do standardowej terapii w porównaniu z placebo (PLA) w dodaniu do standardowej terapii w docelowej populacji pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu przy większych kosztach całkowitych terapii. Współczynniki ICUR dla wszystkich analizowanych scenariuszy są zdecydowanie poniżej progu optymalności i wskazują na dapagliflozynę jako terapię wysoce efektywną kosztową. W przypadku uwzględnienia wszystkich korzyści klinicznych, w tym korzyści nerkowych, dapagliflozyna**

stanowi terapię dominującą, tj. związaną z mniejszymi kosztami i większymi efektami zdrowotnymi (patrz tabela poniżej).

Tabela 71. Zestawienie wyników analiz podstawowych dla analizowanych porównań w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-żyteczności (ICUR, PLN/QALY).*

Analiza	NFZ	NFZ + pacjent
Analiza podstawowa (podejście konserwatywne bez uwzględnienia dedykowanych korzyści nerkowych)		
█	█	█
█	█	█
Wariant dodatkowy (podejście kompleksowe z uwzględnieniem dedykowanych korzyści nerkowych)		
█	█	█
█	█	█

* wyniki porównania są mniejsze od przyjętego wg AOTM progu opłacalności (tj. 147 042 PLN/QALY, patrz rozdz. 5.5).

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności i kosztów wykazała umiarkowaną stabilność wyników w przypadku analizowanych porównań. Największy wpływ na oszacowane wyniki miało:

- uwzględnienie dedykowanych korzyści nerkowych,
- przyjęcie zmiany wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie z publikacjami Bagust 2005 (zwiększenie wartości ICUR)
- oraz założenie braku przerywania leczenia (zmniejszenie wartości inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności).

Dla warunków określonych w modelu dapagliflozyna jest lekiem, który przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wskazuje, że w warunkach polskich leczenie dapagliflozyną jest znacznie poniżej granicy opłacalności procedur medycznych wyznaczonej przez 3-krotność produktu krajowego brutto *per capita* dla porównania z placebo w przypadku obu rozpatrywanych perspektyw. **Dapagliflozyna stanowi zatem terapię wysoce kosztowo-efektywną.** Wynika to fakt, że leczenie dapagliflozyną w dodaniu do standardowej terapii było związane z redukcją większości zdarzeń makro- i mikronaczyniowych w porównaniu ze standardową terapią, co powoduje zmniejszenie kosztów opieki nad chorym w postaci kosztów hospitalizacji i wizyt specjalistycznych związanych z leczeniem powikłań. Uwzględnienie wszystkich korzyści klinicznych (w tym korzyści nerkowych) wskazuje na dominację dapagliflozyny, tj. **jednoczesne korzyści kliniczne i oszczędności dla płatnika.**

W przypadku perspektywy płatnika należy zaznaczyć, że zmniejszenie ryzyka powikłań wpłynie na zmniejszenie kosztów leczenia (takich jak koszty opieki nad chorym w postaci kosztów hospitalizacji i wizyt specjalistycznych), w tym kosztów odległych i pośrednich

(m.in. związanych ze zwolnieniami lekarskimi, rentami, przedwczesnymi emeryturami, opieką sprawowaną nad chorymi przez bliskich oraz utratą produktywności z powodu przedwczesnego zgonu lub niezdolności do pracy). Co więcej, wyniki analizy w docelowej populacji wskazują, iż koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oraz pozostałych korzyści wymienionych powyżej jest niewielki, a w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich mógłby ulec dalszemu obniżeniu.

Dapagliflozyna (jak przedstawiciel grupy inhibitorów SGLT-2) jest aktualnie wskazywana w wytycznych *European Society of Cardiology (ESC)* i *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* z 2019 r. jako standard terapeutyczny u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy.

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej wysokiej skuteczności, w tym w odniesieniu do twardych punktów końcowych, i dobrze rozpoznanym profilu bezpieczeństwa, skierowanej do szerokiej populacji chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi. Dapagliflozyna ma już ugruntowaną pozycję w leczeniu cukrzycy typu 2 - jest rekomendowana przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), agencje oceny technologii medycznych i jest refundowana w większości krajów Unii Europejskiej. Potwierdzone badaniem DECLARE-TIMI 58 dodatkowe korzyści kardiologiczne i nerkowe, tylko wzmacniają wartość kliniczną leku.

Dostęp do terapii dapagliflozyną będzie stanowić opcję istotną i oczekiwaną przez chorych, którzy aktualnie nie mają dostępu do nowoczesnego leczenia w związku z zawężonym wskazaniem refundacyjnym. Umożliwi lekarzom indywidualizację i intensyfikację u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, co jest zgodne z najnowszymi zaleceniami klinicznymi.

11 Aneksy

Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych - spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy

Tabela 72. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu systematycznego.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Rahman W., Solinsky P.J., Munir K.M., Lamos E.M. Pharmacoeconomic evaluation of sodium-glucose transporter-2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 2019 20:2 (151-161)	niewłaściwy komparator (brak porównania DAPA vs PLA), wyników liczbowych w postaci ICUR, niewłaściwa populacja - dotyczy DAPA w konkretnych skojarzeniach
2	Lopez J.M.S., Macomson B., Ektare V., Patel D., Botteman M. Evaluating drug cost per response with SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>American Health and Drug Benefits</i> 2015 8:6 (309-318)	Niesystematyczny wybór badań do analizy, w badaniach dla DAPA niewłaściwa populacja - dotyczy DAPA w konkretnych skojarzeniach

Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy

Tabela 73. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Capel 2019	Capel M, Ciudin A, Mareque M, Rodríguez-Rincón RM, Simón S, Oyagüez I. Cost-Effectiveness Analysis of Exenatide versus GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Pharmacoecon Open</i> . 2019 Jul 23. doi: 10.1007/s41669-019-0171-y. [Epub ahead of print]
2	Kansal 2019	Kansal A, Reifsnider OS, Proskorovsky I, Zheng Y, Pfarr E, George JT, Kandaswamy P, Ruffolo A. Cost-effectiveness analysis of empagliflozin treatment in people with Type 2 diabetes and established cardiovascular disease in the EMPA-REG OUTCOME trial. <i>Diabet Med</i> . 2019 Nov;36(11):1494-1502. doi: 10.1111/dme.14076. Epub 2019 Jul 23.
3	Shao 2019	Shao H, Yang S, Fonseca V, Stoecker C, Shi L. Estimating Quality of Life Decrements Due to Diabetes Complications in the United States: The Health Utility Index (HUI) Diabetes Complication Equation. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2019 Jul;37(7):921-929. doi: 10.1007/s40273-019-00775-8.
4	Pollock 2016	Pollock RF, Tikkanen CK. A short-term cost-utility analysis of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 1 or type 2

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		diabetes in Denmark. <i>J Med Econ.</i> 2017 Mar;20(3):213-220. doi: 10.1080/13696998.2016.1245663. Epub 2016 Oct 24.
5	Chuang 2016	Chuang LH, Verheggen BG, Charokopou M1, Gibson D, Grandy S, Kartman B. Cost-effectiveness analysis of exenatide once-weekly versus dulaglutide, liraglutide, and lixisenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: an analysis from the UK NHS perspective. <i>J Med Econ.</i> 2016 Dec;19(12):1127-1134. Epub 2016 Jun 28.
6	Shingler 2014	Shingler S, Fordham B, Evans M, Schroeder M, Thompson G, Dewilde S, Lloyd AJ. Utilities for treatment-related adverse events in type 2 diabetes. <i>J Med Econ.</i> 2015 Jan;18(1):45-55. doi: 10.3111/13696998.2014.971158. Epub 2014 Oct 10.
7	Waugh 2010	Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2010; 14(36):1-248.
8	Woehl 2008	Woehl A, Evans M, Tetlow AP, McEwan P. Evaluation of the cost effectiveness of exenatide versus insulin glargine in patients with sub-optimally controlled type 2 diabetes in the United Kingdom. <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2008 Aug 11;7:24. doi: 10.1186/1475-2840-7-24.
9	Davis 2005	Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2005 Sep;21(9):1477-83.
10	Warren 2004	Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. <i>Health Technol Assess.</i> 2004 Nov;8(45):iii, 1-57.
11	Radcliff 2019	Radcliff TA, Côté MJ, Whittington MD, Daniels MJ, Bobroff LB, Janicke DM, Perri MG. Cost-Effectiveness of Three Doses of a Behavioral Intervention to Prevent or Delay Type 2 Diabetes in Rural Areas. <i>J Acad Nutr Diet.</i> 2019 Dec 30. pii: S2212-2672(19)31584-9. doi: 10.1016/j.jand.2019.10.025. [Epub ahead of print]
12	Colombat 2019	Colombat S, Boulin M. [Cost-utility study of the combination of metformin with the different glucose-lowering medication classes in adults 80 aged and older]. [Article in French] <i>Therapie.</i> 2019 Sep 21. pii: S0040-5957(19)30141-6. doi: 10.1016/j.therap.2019.09.002. [Epub ahead of print]
13	Ramos 2019	Ramos M, Foos V, Ustyugova A, Hau N, Gandhi P, Lamotte M. Cost-Effectiveness Analysis of Empagliflozin in Comparison to Sitagliptin and Saxagliptin Based on Cardiovascular Outcome Trials in Patients with Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease. <i>Diabetes Ther.</i> 2019 Dec;10(6):2153-2167. doi: 10.1007/s13300-019-00701-3. Epub 2019 Oct 10.
14	Haldrup 2019	Haldrup S, Lapolla A, Gundgaard J, Wolden ML. Cost-effectiveness of switching to insulin degludec from other basal insulins in real-world clinical practice in Italy. <i>J Med Econ.</i> 2019 Oct 7:1-9. doi:

Nr	Oznaczenie	Publikacja
15	Men 2019	10.1080/13696998.2019.1669613. [Epub ahead of print] Men P, Qu S, Luo W, Li C, Zhai S. Comparison of lixisenatide in combination with basal insulin vs other insulin regimens for the treatment of patients with type 2 diabetes inadequately controlled by basal insulin: Systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2020 Jan;22(1):107-115. doi: 10.1111/dom.13871. Epub 2019 Oct 7.
16	Tu 2019	Tu Y, Wang L, Wei L, Xu Y, Han X, Han J, Yu H, Zheng C, Bao Y, Jia W. Cost-Utility of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass in Chinese Patients with Type 2 Diabetes and Obesity with a BMI \geq 27.5 kg/m ² : a Multi-Center Study with a 4-Year Follow-Up of Surgical Cohort. <i>Obes Surg.</i> 2019 Dec;29(12):3978-3986. doi: 10.1007/s11695-019-04069-y.
17	Lau 2019	Lau E, Salem A, Chan JCN, So WY, Kong A, Lamotte M, Luk A. Insulin glargine compared to neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type-2 diabetes uncontrolled with oral anti-diabetic agents alone in Hong Kong: a cost-effectiveness analysis. <i>Cost Eff Resour Alloc.</i> 2019 Jul 2;17:13. doi: 10.1186/s12962-019-0180-9. eCollection 2019.
18	Pollock 2019	Pollock RF, Valentine WJ, Marso SP, Andersen A, Gundgaard J, Hallén N, Tutkunkardas D, Magnuson EA, Buse JB; DEVOTE study group. Long-term Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in the UK: Evidence from the Basal-bolus Subgroup of the DEVOTE Trial (DEVOTE 16). <i>Appl Health Econ Health Policy.</i> 2019 Oct;17(5):615-627. doi: 10.1007/s40258-019-00494-3.
19	Langer 2019	Langer J, Wolden ML, Shimoda S, Sato M, Araki E. Short-Term Cost-Effectiveness of Switching to Insulin Degludec in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Receiving Basal-Bolus Therapy. <i>Diabetes Ther.</i> 2019 Aug;10(4):1347-1356. doi: 10.1007/s13300-019-0635-1. Epub 2019 Jun 5.
20	Rossi 2019	Rossi MC, Nicolucci A, Ozzello A, Gentile S, Agliandolo A, Chiambretti A, Baccetti F, Gentile FM, Romeo F, Lucisano G, Giorda CB; HYPOS-1 Study Group of AMD. Impact of severe and symptomatic hypoglycemia on quality of life and fear of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. Results of the Hypos-1 observational study. <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis.</i> 2019 Jul;29(7):736-743. doi: 10.1016/j.numecd.2019.04.009. Epub 2019 May 6.
21	Johansen 2019	Johansen P, Håkan-Bloch J, Liu AR, Bech PG, Persson S, Leiter LA. Cost Effectiveness of Once-Weekly Semaglutide Versus Once-Weekly Dulaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes in Canada. <i>Pharmacoecon Open.</i> 2019 Dec;3(4):537-550. doi: 10.1007/s41669-019-0131-6.
22	Pollock 2019b	Pollock RF, Heller S, Pieber TR, Woo V, Gundgaard J, Hallén N, Luckevich M, Tutkunkardas D, Zinman B; DEVOTE Study Group. Short-term cost-utility of degludec versus glargine U100 for patients with type 2 diabetes at high risk of hypoglycaemia and cardiovascular events: A Canadian setting (DEVOTE 9). <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019 Jul;21(7):1706-1714. doi: 10.1111/dom.13730. Epub 2019 Apr 14.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
23	Viratanapanu 2019	Viratanapanu I, Romyen C, Chaivanijchaya K, Sornphiphatphong S, Kattipatanapong W, Techagumpuch A, Kitisin K, Pungpapong SU, Tharavej C, Navicharem P, Boonchayaanant P, Udomsawaengsup S. Cost-Effectiveness Evaluation of Bariatric Surgery for Morbidly Obese with Diabetes Patients in Thailand. <i>J Obes.</i> 2019 Feb 3;2019:5383478. doi: 10.1155/2019/5383478. eCollection 2019.
24	Pollock 2019c	Pollock RF, Norrbacka K, Cameron C, Mancillas-Adame L, Jeddi M. A cost-utility analysis of dulaglutide versus insulin glargine as third-line therapy for Type 2 diabetes in Canada. <i>J Comp Eff Res.</i> 2019 Mar;8(4):229-240. doi: 10.2217/cer-2018-0073. Epub 2019 Jan 15.
25	Pawaskar 2018	Pawaskar M, Bilir SP, Kowal S, Gonzalez C, Rajpathak S, Davies G. Cost-effectiveness of intensification with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes on metformin and sitagliptin vs direct intensification with insulin in the United Kingdom. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Dec 18. doi: 10.1111/dom.13618. [Epub ahead of print]

Tabela 74. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Freund T, Peters-Klimm F, Rochon J, Mahler C, Gensichen J, Erler A, Beyer M, Baldauf A, Gerlach FM, Szecsenyi J. Primary care practice-based care management for chronically ill patients (PraCMan): study protocol for a cluster randomized controlled trial [ISRCTN56104508]. <i>Trials.</i> 2011 Jun 29;12:163. doi: 10.1186/1745-6215-12-163.	brak wartości użyteczności
2	Ratner RE. Glycemic control in the prevention of diabetic complications. <i>Clin Cornerstone.</i> 2001;4(2):24-37.	brak wartości użyteczności
3	Russel-Szymczyk M, Valov V, Savova A, Manova M. Cost-effectiveness of insulin degludec versus insulin glargine U100 in adults with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Bulgaria. <i>BMC Endocr Disord.</i> 2019 Dec 3;19(1):132. doi: 10.1186/s12902-019-0460-6.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
4	Oldridge N, Taylor RS. Cost-effectiveness of exercise therapy in patients with coronary heart disease, chronic heart failure and associated risk factors: A systematic review of economic evaluations of randomized clinical trials. <i>Eur J Prev Cardiol.</i> 2019 Oct 26:2047487319881839. doi: 10.1177/2047487319881839. [Epub ahead of print]	brak wartości użyteczności
5	Pöhlmann J, Montagnoli R, Latoria G, Parekh W, Markert M, Hunt B. Value For Money In The Treatment Of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Assessing The Long-Term Cost-Effectiveness Of IDegLira Versus iGlarLixi In Italy. <i>Clinicoecon Outcomes Res.</i> 2019 Oct 7;11:605-614. doi: 10.2147/CEOR.S218746. eCollection 2019.	brak wartości użyteczności

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
6	AlSadrah SA. Impaired quality of life and diabetic foot disease in Saudi patients with type 2 diabetes: A cross-sectional analysis. SAGE Open Med. 2019 Feb 21;7:2050312119832092. doi: 10.1177/2050312119832092. eCollection 2019.	brak wartości użyteczności
7	Malkin SJP, Russel-Szymczyk M, Liidemann G, Volke V, Hunt B. Once-Weekly Semaglutide Versus Once-Daily Liraglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Long-Term Cost-Effectiveness Analysis in Estonia. Diabetes Ther. 2019 Feb;10(1):159-176. doi: 10.1007/s13300-018-0542-x. Epub 2018 Dec 7.	brak wartości użyteczności
8	Celano CM, Gianangelo TA, Millstein RA, Chung WJ, Wexler DJ, Park ER, Huffman JC. A positive psychology-motivational interviewing intervention for patients with type 2 diabetes: Proof-of-concept trial. Int J Psychiatry Med. 2019 Mar;54(2):97-114. doi: 10.1177/0091217418791448. Epub 2018 Aug 16.	brak wartości użyteczności

Aneks 3. Tablice trwania życia⁴⁹

Tabela 75. Umieralność ogólna.

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0.00421	0.00353
1	0.00026	0.00020
2	0.00019	0.00016
3	0.00013	0.00012
4	0.00010	0.00010
5	0.00009	0.00008
6	0.00009	0.00008
7	0.00010	0.00007
8	0.00010	0.00007
9	0.00011	0.00008
10	0.00011	0.00009
11	0.00012	0.00011
12	0.00014	0.00013
13	0.00017	0.00014
14	0.00021	0.00015
15	0.00027	0.00017
16	0.00036	0.00020
17	0.00048	0.00023
18	0.00061	0.00027
19	0.00073	0.00028
20	0.00082	0.00028
21	0.00087	0.00027
22	0.00089	0.00025
23	0.00091	0.00024
24	0.00093	0.00023
25	0.00096	0.00025
26	0.00101	0.00026
27	0.00105	0.00028
28	0.00112	0.00029
29	0.00119	0.00031
30	0.00126	0.00033

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
31	0.00134	0.00035
32	0.00141	0.00038
33	0.00148	0.00042
34	0.00157	0.00046
35	0.00167	0.00051
36	0.00181	0.00056
37	0.00198	0.00062
38	0.00219	0.00068
39	0.00242	0.00075
40	0.00266	0.00082
41	0.00291	0.00090
42	0.00315	0.00100
43	0.00343	0.00112
44	0.00373	0.00127
45	0.00408	0.00143
46	0.00448	0.00160
47	0.00493	0.00178
48	0.00541	0.00197
49	0.00592	0.00218
50	0.00648	0.00240
51	0.00710	0.00264
52	0.00779	0.00292
53	0.00858	0.00323
54	0.00947	0.00360
55	0.01045	0.00405
56	0.01151	0.00456
57	0.01264	0.00514
58	0.01381	0.00576
59	0.01504	0.00639
60	0.01635	0.00702
61	0.01779	0.00765
62	0.01936	0.00827
63	0.02107	0.00893
64	0.02290	0.00965

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
65	0.02477	0.01049
66	0.02663	0.01143
67	0.02845	0.01248
68	0.03025	0.01365
69	0.03209	0.01492
70	0.03404	0.01628
71	0.03623	0.01776
72	0.03871	0.01938
73	0.04155	0.02115
74	0.04476	0.02312
75	0.04832	0.02532
76	0.05225	0.02782
77	0.05659	0.03071
78	0.06144	0.03419
79	0.06691	0.03849
80	0.07308	0.04380
81	0.07999	0.05021
82	0.08753	0.05770
83	0.09546	0.06595
84	0.10359	0.07460
85	0.11186	0.08343
86	0.12030	0.09236
87	0.12916	0.10162
88	0.13866	0.11151
89	0.14899	0.12234
90	0.16024	0.13427
91	0.17229	0.14748
92	0.18503	0.16158
93	0.19848	0.17659
94	0.21262	0.19251
95	0.22746	0.20934
96	0.24299	0.22707
97	0.25922	0.24568
98	0.27612	0.26516

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
99	0.29369	0.28547
100	0.31189	0.306581
101	1*	1*

* założenie.

Aneks 4. Czynniki ryzyka

Tabela 76. Zdarzenia przewidywane przy użyciu równań w oparciu o badanie DECLARE i predykcyjnych czynników ryzyka (kolor czerwony oznacza rosnące ryzyko, kolor zielony malejące ryzyko a żółty zależność nieliniową).⁴⁷

Czynnik ryzyka	HAP	HHF	Udar	MI	PCI	CABG	NCR	Zgon CV	Zgon nie-CV	CABG po HAP	CABG po MI	PCI po HAP	PCI po MI
Wiek [†]	X	X	X	X		X	X	X	X	X			
Czas trwania T2DM [†]		X			X	X	X	X			X		
Azjaci	X						X		X			X	X
Ludność hiszpańskojęzyczna		X	X	X	X	X	X	X	X		X		
Mężczyźni			X	X	X	X		X					
Osoby palące		X		X			X	X	X				
BMI [†]		X	X		X		X	X	X	X			X
DBP [†]		X	X	X		X	X	X	X				X
eGFR [†]		X	X	X				X	X				X
Zmienność glikemii [†]	X	X	X						X				
Hematokryt [†]		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X
HbA1C [†]	X	X	X				X	X				X	X
HDL-C [†]			X	X		X			X				X
LDL-C [†]	X	X	X		X			X	X				
SBP [†]	X	X	X	X		X	X	X	X	X			
Dapagliflozyna		X		X									
Przeciwzakrzepowe	X				X	X	X		X				
Betablokery	X	X	X										

Czynnik ryzyka	HAP	HHF	Udar	MI	PCI	CABG	NCR	Zgon CV	Zgon nie-CV	CABG po HAP	CABG po MI	PCI po HAP	PCI po MI
CCBs		X	X					X					
Moczopędne		X			X	X		X	X	X		X	X
Insulina				X	X		X	X	X			X	
Inne leki stosowane w nadciśnieniu			X				X	X					X
Statyny	X			X					X		X		X
BL - historia AF	X	X	X				X	X	X				
BL - historia CS			X	X	X	X	X						
BL - stent wieńcowy	X			X		X							
BL - PAOD		X			X	X	X		X				
Przebyta AMP [†]		X		X			X	X	X				
Przebyte CABG [†]		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	
Przebyta HAP [†]	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X
Przebyta HHF [†]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Przebyty udar [†]		X	X	X		X	X	X	X				X
Przebyty MI [†]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	
Przebyta PCI [†]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Przebyta NCR [†]	X		X	X	X		X	X					
Hipoglikemia [†]		X	X					X	X			X	
Interwał początek [†]													X

AF - migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*); AMP - amputacja (ang. *amputation*); BL - charakterystyka wejściowa w badaniu (ang. *baseline*); CCBs - blokery kanału wapniowego (ang. *calcium channel blockers*); CS - zwężenie tętnicy szyjnej (ang. *carotid stenosis*); NCR - rewaskularyzacja nie wieńcowa (ang. *non-coronary revascularisation*); PAOD - okluzyjna choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral arterial occlusive disease*).

[†] Hematokryt sklasyfikowano jako wysoki, jeśli > 50% u mężczyzn i > 44,5% u kobiet; niski, jeśli < 38,8% dla mężczyzn i < 34,9% dla kobiet

[†]czynniki ryzyka aktualizowane z upływem czasu.

Tabela 77. Zdarzenia przewidywane przy użyciu równań w oparciu o badanie UKPDS 68 i predykcyjnych czynników ryzyka (kolor czerwony oznacza rosnące ryzyko, a kolor zielony malejące ryzyko).⁴⁷

Czynnik ryzyka	IHD	MI	CHF	Udar	AMP	Utrata wzroku	Niewydolność nerek	Zgon z powodu zdarzeń	Zgon z powodu cukrzycy	Inne zgony
Wiek w momencie diagnozy	X	X	X	X		X				X
Wiek w momencie zdarzenia [†]								X	X	
Kobiety	X	X		X						X
Osoby palące		X		X						X
AC		X								
AF				X						
BMI w momencie diagnoz			X							
HbA1C [†]	X	X	X	X	X	X		X		
SBP [†]	X	X	X	X	X		X			
TC/HDL-C [†]	X	X		X					X	
Przebyta CHF [†]		X		X						
Przebyta IHD [†]		X								
Przebyta PVD w momencie diagnozy					X					
Utrata wzroku [†]					X		X			
Zdarzenie MI [†]								X	X	
Przebyty MI [†]									X	
Zdarzenie udaru [†]								X	X	
Przebyta niewydolność nerek [†]									X	
Przebyta AMP [†]									X	

AF - migotanie przedsionków; AMP - amputacja; PVD - choroba naczyń obwodowych (ang. *peripheral vascular disease*);
[†] czynniki ryzyka aktualizowane z upływem czasu

Tabela 78. Zdarzenia przewidywane przy użyciu równań w oparciu o badanie UKPDS 82 i predykcyjnych czynników ryzyka (kolor czerwony oznacza rosnące ryzyko, a kolor zielony malejące ryzyko).⁴⁷

Czynnik ryzyka	CHF	IHD	1 st MI - M	1 st MI - K	2 nd MI	1 st udar	2 nd udar	Blindness	Utrata wzroku	1 st AMP - brak owrzodzeni	1 st AMP - z owrzodzeni	2 nd AMP	Niewydolność netek	Zgon 1	Zgon 2	Zgon 3	Zgon 4
Wiek w momencie diagnozy	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X				
Wiek obecny [†]															X		
Czas trwania cukrzycy [†]															X		
Kobiety		X				X			X	X			X	X		X	
Osoby palące			X	X		X	X							X	X		
AC			X	X									X				
Indianie			X												X		
AF [†]	X					X				X							X
BMI [†]	X								X				X			X	
eGFR [†]	X	X		X		X							X				
HbA1C [†]			X	X		X		X	X	X		X					
HDL-C [†]		X	X							X							X
LDL-C [†]	X	X	X	X	X	X							X				
SBP [†]		X	X	X		X		X		X			X				
WBC [†]			X	X		X		X		X			X			X	X
HR [†]								X		X					X		
Hemoglobina [†]													X				
MMALB [†]	X		X	X	X	X	X			X			X			X	
Przebyta AMP [†]	X	X	X			X							X			X	X
Przebyta CHF [†]		X	X	X				X								X	
Przebyta IHD [†]			X	X		X		X									X
Przebyty MI [†]																	X

Czynnik ryzyka	CHF	IHD	1 st MI - M	1 st MI - K	2 nd MI	1 st udar	2 nd udar	Blindness	Utrata wzroku	1 st AMP - brak owrzodzeni	1 st AMP - z owrzodzeni	2 nd AMP	Niewydolność nerek	Zgon 1	Zgon 2	Zgon 3	Zgon 4
Przebyta PVD†	X	X	X	X					X	X	X				X		X
Utrata wzroku†													X				
Przebyte owrzodzenie†	X																
Przebyty udar†			X							X						X	
Przebyta niewydolność nerek																X	X
Zdarzenie AMP†															X		X
2 nd zdarzenie AMP†																	X
Zdarzenie IHD †															X		X
Zdarzenie MI†															X		X
Zdarzenie niewydolności nerek†															X		
Zdarzenie udaru †															X		X

AF - migotanie przedsionków; AMP - amputacja; HR - częstotliwość rytmu serca (ang. *heart rate*); K - kobiety; M - mężczyźni; MMALB - mikro- lub makroalbuminuria; PVD - choroba naczyń obwodowych; WBC - liczba białych krwinek (ang. *white blood cell count*).

Zgon 1 - umieralność w latach, w których nie wystąpiło żadne zdarzenie kliniczne oraz nie było historii wcześniejszych zdarzeń klinicznych; zgon 2 - umieralność w pierwszym roku wystąpienia zdarzenia klinicznego; zgon 3 - umieralność w latach, w których wystąpiło zdarzenie kliniczne wcześniej (tj. miało ono miejsce w poprzednich latach, ale nie w danym roku); zgon 4 - umieralność w kolejnych latach.

† czynniki ryzyka aktualizowane z upływem czasu.

Aneks 5. Preparaty refundowane w cukrzycy

Tabela 79. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy uwzględnione w analizie - substancje czynne.⁶⁶

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	NFZ stywrz opak.	NFZ stywrz NFZ +pacjent	NFZ stywrz NFZ	NFZ stywrz pacjent
14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich													
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990915613	85,68	89,96	102,62	95,88	ryczałt	10,74	108 9,60	1119 01,9 2	1050 28,3 5	6873 57
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990238323	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00	273 447, 80	2923 4304 ,07	2705 9823 ,45	2174 480, 62
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990347124	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00	310 12,8 0	3335 116, 46	3080 071, 43	2550 45,0 3
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348121	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00	462 58,2 0	4974 606, 83	4549 259, 01	4253 47,8 2
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022921	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26	360 0,40	3500 30,8 4	3394 48,4 4	1058 2,40
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023027	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26	129 874, 60	1262 6408 ,67	1225 0978 ,27	3754 30,4 0
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023126	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26	802 9,40	7806 18,3 0	7568 01,5 0	2381 6,80
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023324	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26	251 00,8 0	2440 299, 72	2362 402, 12	7789 7,60
Insulini iniectio neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990237920	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00	160 382, 00	1581 3665 ,20	1519 0587 ,11	6230 78,0 9

Substancja czynna	Nazwa postać i 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	NFZ stylizowana opak.	NFZ stylizowana NFZ +pacjent	NFZ stylizowana NFZ	NFZ stylizowana pacjent
Insulini injectio neutralis	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990914715	85,68	89,96	102,62	95,88	ryczałt	10,74	708,60	7277,3,22	6739,9,69	5373,53
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	05909991378059	66,99	70,34	80,39	63,92	ryczałt	19,67	0,00	0,00	0,00	0,00
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991306298	111,13	116,69	129,35	95,88	ryczałt	37,47	5,00	1145,70	1145,70	0,00
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990879915	115,94	121,74	134,40	95,88	ryczałt	42,52	446,721,80	6007,5148,62	4876,5329,97	1130,9818,65
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	05909990614981	117,56	123,44	136,10	95,88	ryczałt	44,22	105,827,40	1441,1575,33	1151,6448,40	2895,126,93
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990451814	115,51	121,29	133,95	95,88	ryczałt	42,07	588,085,60	7882,1118,49	5868,3885,95	2013,7232,54
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990008483	72,00	75,60	85,65	63,92	ryczałt	24,93	412,00	3535,3,14	2563,7,95	9715,19
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990008575	108,00	113,40	126,06	95,88	ryczałt	34,18	569,8,60	7192,10,31	5408,81,34	1783,28,97
Insulinum glulisinum	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.po 3 ml	05909990617197	108,15	113,56	126,22	95,88	ryczałt	34,34	169,083,80	2135,5283,94	1656,7588,75	4787,695,19
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990853014	52,65	55,28	65,34	63,92	ryczałt	4,62	85,00	5563,25	5345,48	217,77
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853113	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66	362,306,60	3536,8368,80	3436,4760,00	1003,608,80
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853311	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66	275,72,00	2691,578,64	2615,305,84	7627,2,80
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853519	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66	715,67,50	6986,419,37	6773,163,77	2132,55,60
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990852314	52,65	55,28	65,34	63,92	ryczałt	4,62	140,00	9163,00	8716,75	446,25

Substancja czynna	Nazwa postać i 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	NFZ styl-wrzwzwrz opak.	NFZ styl-wrzwzwrz NFZ +pacjent	NFZ styl-wrzwzwrz NFZ	NFZ styl-wrzwzwrz pacjent
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990852413	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66	154200,30	15053030,08	14543930,08	509100,00
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990852017	52,65	55,28	65,34	63,92	ryczałt	4,62	155,00	10144,75	9669,94	474,81
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990852116	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66	222006,60	21672283,07	20953745,47	718537,60
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246014	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15	171208,40	16968464,51	16346640,71	621823,80
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246717	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15	149766,60	14843366,08	14143209,45	700156,63
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990247011	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15	107451,40	10649507,99	10177756,51	471751,48
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	05909990672448	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26	56857,60	5527694,65	5334249,05	193445,60
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	05909990672585	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26	40069,00	3895508,23	3783339,43	112168,80
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	05909990672363	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26	27147,00	2639231,27	2550044,87	89186,40
Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022525	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26	62894,80	6114631,18	5901579,18	213052,00
Insulinum humanum	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022822	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26	69410,20	6748059,39	6517690,59	230368,80

Substancja czynna	Nazwa postać i 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	NFZ stylizowana opak.	NFZ stylizowana NFZ +pacjent	NFZ stylizowana NFZ	NFZ stylizowana pacjent
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348923	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00	261 142, 20	2574 8625 ,24	2468 9871 ,77	1058 753, 47
Insulinum isophanum	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990915019	85,68	89,96	102,62	95,88	ryczałt	10,74	130 5,80	1341 05,6 6	1246 82,4 7	9423 ,19
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 szt.	05909991333553	173,03	181,68	198,34	191,76	ryczałt	14,58	891 11,5 0	1768 1500 ,92	1675 0610 ,22	9308 90,7 0
Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	05909990005482	57,67	60,55	70,59	63,92	ryczałt	9,87	0,00	0,00	0,00	0,00
Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990005536	173,02	181,67	198,33	191,76	ryczałt	14,57	139 158, 70	2761 0519 ,72	2612 7857 ,05	1482 662, 67
Insulinum lisprum	Liprolog KwikPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05999885490165	170,00	178,50	195,16	191,76	ryczałt	11,40	0,00	0,00	0,00	0,00
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455010	115,35	121,12	133,78	95,88	ryczałt	41,90	136 702, 40	1829 8983 ,15	1480 8058 ,49	3490 924, 66
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455614	115,35	121,12	133,78	95,88	ryczałt	41,90	896 65,4 0	1200 2610 ,50	9656 248, 23	2346 362, 27
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990692422	114,70	120,44	133,10	95,88	ryczałt	41,22	243 699, 00	3245 5834 ,05	2440 7440 ,76	8048 393, 29
14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny													
Insulinum degludecum	Tresiba FlexTouch, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 200 j/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml	05909991107864	224,21	235,42	252,21	183,56	30%	102,73	197 9,00	5010 20,4 0	2994 98,7 1	2015 21,6 9
Insulinum degludecum	Tresiba Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	05909991107833	186,84	196,18	211,84	152,97	30%	87,69	617 3,40	1314 255, 41	7753 65,0 0	5388 90,4 1

Substancja czynna	Nazwa postać i 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	NFZ stylizowana opaka	NFZ stylizowana NFZ +pacjent	NFZ stylizowana NFZ	NFZ stylizowana pacjent
Insulinum degludecum + Insulinum aspartum	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml Penfill	05909991371562	151,20	158,76	174,42	152,97	30%	52,64	0,00	0,00	0,00	0,00
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfil)	05909990005741	191,16	200,72	216,38	152,97	30%	92,23	445 55,3 0	1001 6328 ,30	6398 022, 09	3618 306, 21
Insulinum glargine	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909991201982	272,65	286,28	305,94	305,94	30%	107,32	605 20,3 0	2164 9314 ,50	1604 2463 ,30	5606 851, 20
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen /ClickStar)	05909990895717	172,80	181,44	197,10	152,97	30%	72,95	452 6,40	8969 06,1 6	6067 25,6 5	2901 80,5 1
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990617555	172,80	181,44	197,10	152,97	30%	72,95	152 036, 80	3012 6092 ,05	2068 6858 ,03	9439 234, 02
Insulinum glarginum	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	05909991231538	481,14	505,20	528,44	458,91	30%	159,10	485 46,9 4	2574 6008 ,48	1903 1234 ,61	6714 773, 87
15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina													
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990765430	9,40	9,87	13,72	13,72	ryczałt	3,20	797 23,5 0	1164 550, 74	9428 17,5 7	2217 33,1 7
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	05903792661600	13,12	13,78	18,80	18,80	ryczałt	4,80	111 45,0 0	2095 26,0 0	1609 78,8 0	4854 7,20
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990765386	4,70	4,94	7,20	7,20	ryczałt	3,20	110 217, 50	8405 37,3 6	5724 05,8 4	2681 31,5 2
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	05903792661563	6,57	6,90	10,04	10,04	ryczałt	3,20	836 2,00	8395 4,48	6166 3,28	2229 1,20

Substancja czynna	Nazwa postać i 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	NFZ stylizowana opaka	NFZ stylizowana NFZ + pacjent	NFZ stylizowana NFZ	NFZ stylizowana pacjent
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990765409	8,10	8,51	12,00	12,00	ryczałt	3,20	102 283,50	1299 865,72	1031 253,64	2686 12,08
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	90 tabl.	05903792661587	11,16	11,72	16,21	16,21	ryczałt	4,08	777 3,00	1260 00,33	9846 0,33	2754 0,00
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991395322	11,73	12,32	14,58	7,38	ryczałt	10,40	8,00	131,78	131,78	0,00
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991395339	23,49	24,66	28,51	14,75	ryczałt	16,96	31,00	995,24	995,24	0,00
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991395278	23,44	24,61	28,46	14,75	ryczałt	16,91	2,00	66,42	66,42	0,00
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991395247	5,86	6,15	7,32	3,69	ryczałt	6,83	24,00	220,83	220,83	0,00
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991395254	11,73	12,32	14,58	7,38	ryczałt	10,40	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909991395261	17,60	18,48	21,62	11,06	ryczałt	13,76	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991395285	8,80	9,24	11,00	5,53	ryczałt	8,67	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991395292	17,60	18,48	21,62	11,06	ryczałt	13,76	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridum	Etform, tabletki powlekane, 1000 mg	120 tabl.	05909991352417	21,49	22,56	28,58	28,58	ryczałt	6,40	178 1,00	5090 0,99	4038 0,99	1052 0,00
Metformini hydrochloridum	Etform, tabletki powlekane, 1000 mg	60 tabl.	05909991352400	10,75	11,29	15,14	14,75	ryczałt	3,59	183 2,00	2773 6,48	2210 8,53	5627 9,95
Metformini hydrochloridum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990698141	5,34	5,61	7,87	7,38	ryczałt	3,69	659 2,00	5187 9,05	3564 3,69	1623 5,36
Metformini hydrochloridum	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990698172	8,00	8,40	11,54	11,06	ryczałt	3,68	707 2,00	8161 0,88	6336 1,44	1824 9,44
Metformini hydrochloridum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990698257	7,94	8,34	11,83	11,83	ryczałt	3,20	811 6,00	9601 2,29	7601 2,29	2000 0,00
Metformini hydrochloridum	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990698271	11,88	12,47	16,96	16,96	ryczałt	4,08	919 1,00	1558 79,36	1249 73,36	3090 6,00

Substancja czynna	Nazwa postać i 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	NFZ stylizowana opaka	NFZ stylizowana NFZ + pacjent	NFZ stylizowana NFZ	NFZ stylizowana pacjent
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	05903060614444	22,33	23,45	29,47	29,47	ryczałt	6,40	116 41,5 0	3430 75,0 1	2738 59,8 5	6921 5,16
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	05903060614444	22,33	23,45	29,47	29,47	30%	8,84	116 41,5 0	3430 75,0 1	2738 59,8 5	6921 5,16
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05909990078974	5,65	5,93	8,19	7,38	ryczałt	4,01	449 48,0 0	3681 24,1 2	2572 91,0 9	1108 33,0 3
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05909990078974	5,65	5,93	8,19	7,38	30%	3,02	449 48,0 0	3681 24,1 2	2572 91,0 9	1108 33,0 3
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	05909990078981	11,86	12,45	16,30	14,75	ryczałt	4,75	164 971, 17	2689 030, 02	2075 277, 20	6137 52,8 2
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	05909990078981	11,86	12,45	16,30	14,75	30%	5,98	164 971, 17	2689 030, 02	2075 277, 20	6137 52,8 2
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	05909990078998	17,14	18,00	23,02	22,13	ryczałt	5,69	287 430, 67	6616 653, 95	5237 199, 42	1379 454, 53
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	05909990078998	17,14	18,00	23,02	22,13	30%	7,53	287 430, 67	6616 653, 95	5237 199, 42	1379 454, 53
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05903060614406	11,17	11,73	15,58	14,75	ryczałt	4,03	121 62,0 0	1894 83,9 6	1487 76,7 8	4070 7,18
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05903060614406	11,17	11,73	15,58	14,75	30%	5,26	121 62,0 0	1894 83,9 6	1487 76,7 8	4070 7,18
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	05909990078943	3,21	3,37	4,54	3,69	ryczałt	4,05	105 887, 00	4807 26,9 8	2602 90,0 4	2204 36,9 4
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	05909990078943	3,21	3,37	4,54	3,69	30%	1,96	105 887, 00	4807 26,9 8	2602 90,0 4	2204 36,9 4

Substancja czynna	Nazwa postać i 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	NFZ stylizowane opak.	NFZ stylizowane NFZ +pacjent	NFZ stylizowane NFZ	NFZ stylizowane pacjent
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990078950	6,40	6,72	8,98	7,38	ryczałt	4,80	293 704, 00	2637 461, 92	1705 370, 56	9320 91,3 6
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990078950	6,40	6,72	8,98	7,38	30%	3,81	293 704, 00	2637 461, 92	1705 370, 56	9320 91,3 6
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909990078967	8,56	8,99	12,13	11,06	ryczałt	4,27	219 135, 67	2658 115, 61	1995 704, 24	6624 11,3 7
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909990078967	8,56	8,99	12,13	11,06	30%	4,39	219 135, 67	2658 115, 61	1995 704, 24	6624 11,3 7
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05903060614420	18,98	19,93	25,42	25,08	ryczałt	5,78	885 4,00	2250 68,6 8	1818 92,0 8	4317 6,60
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990079001	4,74	4,98	6,98	6,27	ryczałt	3,91	588 45,0 0	4107 38,1 0	2846 92,7 0	1260 45,4 0
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990079025	9,49	9,96	13,45	12,54	ryczałt	4,11	222 089, 25	2987 100, 50	2354 687, 57	6324 12,9 3
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990079032	14,58	15,31	19,80	18,81	ryczałt	5,07	247 073, 00	4892 045, 40	3966 382, 08	9256 63,3 2
Metformini hydrochloridum	Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990789290	5,51	5,79	7,79	6,27	ryczałt	4,72	151 473, 00	1179 974, 67	7182 85,0 3	4616 89,6 4
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909990864461	31,50	33,08	36,93	14,75	ryczałt	25,38	929 300, 00	3434 4183 ,25	1450 3045 ,62	1984 1137 ,63
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990624768	15,60	16,38	18,64	7,38	ryczałt	14,46	233 636, 00	4394 666, 47	1843 193, 26	2551 473, 21
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990213436	23,40	24,57	27,71	11,06	ryczałt	19,85	469 817, 50	1313 5101 ,68	5638 496, 58	7496 605, 10

Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2.

Substancja czynna	Nazwa postać i 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	NFZ stylizowana opaka	NFZ stylizowana NFZ +pacjent	NFZ stylizowana NFZ	NFZ stylizowana pacjent
Metformini hydrochloridum	Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990654598	5,40	5,67	7,93	7,38	ryczałt	3,75	634 0,00	5027 6,20	3202 7,29	1824 8,91
Metformini hydrochloridum	Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991032913	4,00	4,20	6,20	6,20	ryczałt	3,20	963 9,00	5976 1,80	3902 5,80	2073 6,00
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991252069	22,14	23,25	29,27	29,27	ryczałt	6,40	131 283, 00	3842 653, 43	3094 261, 43	7483 92,0 0
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990053056	5,71	6,00	8,26	7,38	ryczałt	4,08	918 59,0 0	7587 55,3 4	5150 13,5 0	2437 41,8 4
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	05909990126316	3,38	3,55	4,72	3,69	ryczałt	4,23	458 960, 00	2170 880, 86	1185 251, 00	9856 29,8 6
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	05909990126316	3,38	3,55	4,72	3,69	30%	2,14	458 960, 00	2170 880, 86	1185 251, 00	9856 29,8 6
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	05909990450718	5,28	5,54	7,54	6,27	ryczałt	4,47	212 033, 00	1598 728, 82	1081 397, 00	5173 31,8 2
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991404918	11,71	12,30	14,56	7,38	ryczałt	10,38	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991404925	23,43	24,60	28,45	14,75	ryczałt	16,90	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909990652112	7,87	8,26	9,43	3,69	ryczałt	8,94	179 654, 00	1694 137, 22	5910 76,0 1	1103 061, 21
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909990933167	15,55	16,33	18,59	7,38	ryczałt	14,41	253 094, 00	4718 264, 62	1989 093, 94	2729 170, 68
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909990933174	23,33	24,50	27,65	11,06	ryczałt	19,79	808 26,6 7	2237 669, 44	9946 81,7 0	1242 987, 74
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991404895	9,02	9,47	11,23	5,53	ryczałt	8,90	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991404901	18,04	18,94	22,08	11,06	ryczałt	14,22	0,00	0,00	0,00	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i 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	NFZ stylizowane opak.	NFZ stylizowane NFZ + pacjent	NFZ stylizowane NFZ	NFZ stylizowane pacjent
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	30 tabl.	05909991271756	12,61	13,24	15,50	7,38	ryczałt	11,32	117 17,0 0	1816 13,5 0	7203 5,92	1095 77,5 8
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	05909991271763	25,23	26,49	30,34	14,75	ryczałt	18,79	797 30,5 0	2419 023, 37	1078 776, 09	1340 247, 28
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl.	05909991271695	6,31	6,63	7,80	3,69	ryczałt	7,31	841 23,0 0	6561 59,4 0	2049 69,8 9	4511 89,5 1
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 tabl.	05909991271701	12,61	13,24	15,50	7,38	ryczałt	11,32	878 94,5 0	1362 364, 75	5879 07,9 1	7744 56,8 4
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl.	05909991271732	9,46	9,93	11,69	5,53	ryczałt	9,36	114 98,0 0	1344 11,6 2	4830 3,22	8610 8,40
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 tabl.	05909991271749	18,92	19,87	23,01	11,06	ryczałt	15,15	397 44,5 0	9145 20,9 7	4075 85,7 8	5069 35,1 9
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990765423	5,40	5,67	7,93	7,38	ryczałt	3,75	231 00,0 0	1831 83,0 0	1164 42,0 9	6674 0,91
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990765379	2,59	2,72	3,89	3,69	ryczałt	3,40	405 74,0 0	1578 32,8 6	7096 1,06	8687 1,80
Metforminum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990765393	4,32	4,54	6,54	6,27	ryczałt	3,47	319 42,0 0	2089 00,6 8	1349 43,3 0	7395 7,38
Metforminum	Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990789306	9,50	9,98	13,47	12,54	ryczałt	4,13	381 559, 50	5156 270, 42	3975 810, 82	1180 459, 60
Metforminum	Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990717248	5,67	5,95	8,21	7,38	ryczałt	4,03	933 188, 00	7661 473, 48	4634 672, 72	3026 800, 76
Metforminum	Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990789276	3,99	4,19	5,36	3,69	ryczałt	4,87	676 508, 00	3626 082, 88	1355 125, 10	2270 957, 78

Substancja czynna	Nazwa postać i 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	NFZ stylizowana opaka	NFZ stylizowana NFZ +pacjent	NFZ stylizowana NFZ	NFZ stylizowana pacjent
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990624751	7,80	8,19	9,36	3,69	ryczałt	8,87	306 746,00	2871 142,56	9460 13,97	1925 128,59
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990213429	11,70	12,29	14,05	5,53	ryczałt	11,72	311 806,00	4380 874,30	1764 362,22	2616 512,08
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990933181	11,38	11,95	15,79	14,75	ryczałt	4,24	241 829,50	3818 487,93	3062 585,09	7559 02,84
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	05909990933198	16,84	17,68	22,70	22,13	ryczałt	5,37	311 241,83	7065 189,62	5687 662,88	1377 526,74
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	05909990935253	5,69	5,97	8,23	7,38	ryczałt	4,05	135 647,35	1116 3777,10	7518 797,43	3644 979,67
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	05909990935253	5,69	5,97	8,23	7,38	30%	3,06	135 647,35	1116 3777,10	7518 797,43	3644 979,67
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	05909990935260	9,69	10,17	13,66	12,54	ryczałt	4,32	740 469,00	1011 4806,54	7948 602,99	2166 203,55
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	05909990935277	14,31	15,03	19,52	18,81	ryczałt	4,79	268 068,67	5232 700,37	4258 442,41	9742 57,96
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990705894	3,94	4,14	6,40	6,40	ryczałt	3,20	341 2,00	2183 6,80	1246 4,00	9372 ,80
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990705474	2,00	2,10	3,27	3,27	ryczałt	3,20	0,00	0,00	0,00	0,00
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990705726	3,02	3,17	5,18	5,18	ryczałt	3,20	178 8,00	9261 ,84	4497 ,04	4764 ,80
Metforminum	Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990462018	2,81	2,95	4,12	3,69	ryczałt	3,63	461 3,00	1900 5,56	8636 ,87	1036 8,69
Metforminum	Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990928019	4,75	4,99	6,99	6,27	ryczałt	3,92	222 8,00	1557 3,72	9795 ,04	5778 ,68
Metforminum	Metifor, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990495115	2,81	2,95	4,12	3,69	ryczałt	3,63	3,00	12,36	2,10	10,26

Substancja czynna	Nazwa postać i 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	NFZ stylizowana opaka	NFZ stylizowana NFZ +pacjent	NFZ stylizowana NFZ	NFZ stylizowana pacjent
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	05909990221028	22,36	23,48	29,50	29,50	ryczałt	6,40	401 509,88	1184 4541,67	9588 297,67	2256 244,00
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990220984	5,59	5,87	8,14	7,38	ryczałt	3,96	150 356,00	1223 897,84	8288 27,66	3950 70,18
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990220991	11,18	11,74	15,59	14,75	ryczałt	4,04	321 148,50	5006 705,31	4036 245,11	9704 60,20
Metforminum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	05909990221004	16,77	17,61	22,63	22,13	ryczałt	5,30	325 829,40	7373 519,31	5976 116,05	1397 403,26
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 szt. (12 blist.po 10 szt.)	05909990457236	11,19	11,75	15,60	14,75	ryczałt	4,05	291 632,00	4551 857,02	3725 591,41	8262 65,61
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990457212	3,19	3,35	4,52	3,69	ryczałt	4,03	179 126,00	8096 49,52	4445 07,48	3651 42,04
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990457229	5,59	5,87	8,14	7,38	ryczałt	3,96	309 799,50	2521 767,93	1748 183,49	7735 84,44
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	04013054024331	8,39	8,81	11,95	11,06	ryczałt	4,09	234 548,67	2804 860,36	2151 796,86	6530 63,50
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 szt. (8 blist.po 15 szt.)	05909990457335	19,07	20,02	25,51	25,08	ryczałt	5,87	342 752,25	8745 068,76	7173 086,12	1571 982,64
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990457311	4,75	4,99	6,99	6,27	ryczałt	3,92	138 817,00	9703 30,83	7127 11,63	2576 19,20
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 tabl.	05909990457328	9,45	9,92	13,42	12,54	ryczałt	4,08	275 667,00	3699 451,14	2974 019,70	7254 31,44
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	04013054024348	14,31	15,03	19,52	18,81	ryczałt	4,79	332 328,00	6487 751,85	5340 767,94	1146 983,91

Substancja czynna	Nazwa postać i 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	NFZ stylizowana opak.	NFZ stylizowana NFZ +pacjent	NFZ stylizowana NFZ	NFZ stylizowana pacjent
16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika													
Gliclazidum	Clazicon, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909991267155	9,72	10,21	12,58	7,98	ryczałt	7,80	119 63,0 0	1504 94,5 4	6465 5,69	8583 8,85
Gliclazidum	Clazicon, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991267162	9,72	10,21	12,58	7,98	ryczałt	7,80	196 83,0 0	2476 12,1 4	1164 28,5 9	1311 83,5 5
Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 szt. (2 blist.po 20 szt.)	05909990359912	8,86	9,30	10,96	5,32	ryczałt	8,84	237 43,0 0	2602 23,2 8	1412 90,2 6	1189 33,0 2
Gliclazidum	Diagen, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991216023	8,64	9,07	11,44	7,98	ryczałt	6,66	361 8,00	4138 9,92	2483 3,16	1655 6,76
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	05909990443017	20,90	21,95	24,32	7,98	ryczałt	19,54	678 847, 03	1650 9559 ,85	9439 752, 52	7069 807, 33
Gliclazidum	Diazidan, tabl., 80 mg	60 szt. (3 blist.po 20 szt.)	05909990911127	13,50	14,18	16,55	7,98	ryczałt	11,77	263 41,0 0	4359 43,5 7	2673 16,7 7	1686 26,8 0
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	120 tabl.	05909991200237	25,81	27,10	31,09	15,95	ryczałt	21,54	113, 00	3513 ,17	1751 ,48	1761 ,69
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909990647224	12,96	13,61	15,98	7,98	ryczałt	11,20	176 537, 00	2821 061, 27	1551 509, 18	1269 552, 09
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 szt.	05909990647231	19,44	20,41	23,72	11,97	ryczałt	16,55	562 27,3 3	1333 712, 36	7251 84,5 3	6085 27,8 3
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991056100	14,04	14,74	17,11	7,98	ryczałt	12,33	141 291, 00	2417 489, 01	1200 973, 04	1216 515, 97
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991056131	28,08	29,48	33,47	15,95	ryczałt	23,92	159 572, 25	5340 883, 32	2485 889, 46	2854 993, 86

Substancja czynna	Nazwa postać i 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	NFZ stylizowane opak.	NFZ stylizowane NFZ +pacjent	NFZ stylizowane NFZ	NFZ stylizowane pacjent
Gliclazidum	Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	30 tabl.	05909991267230	19,39	20,36	23,67	11,97	ryczałt	16,50	375 20,0 0	8880 98,4 0	4115 81,6 6	4765 16,7 4
Gliclazidum	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	05909991004002	9,57	10,05	12,42	7,98	ryczałt	7,64	735 5,00	9134 9,10	4480 0,31	4654 8,79
Gliclazidum	Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl.	05909991004026	17,82	18,71	22,02	11,97	ryczałt	14,85	820, 00	1805 6,40	8927 ,62	9128 ,78
Gliclazidum	Gliclazide Zentiva, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991205867	9,67	10,15	12,52	7,98	ryczałt	7,74	864 6,00	1082 47,9 2	4662 1,56	6162 6,36
Gliclazidum	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991256548	9,18	9,64	12,01	7,98	ryczałt	7,23	0,00	0,00	0,00	0,00
Gliclazidum	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991263171	18,36	19,28	23,27	15,95	ryczałt	13,72	135 9,00	3162 3,93	1681 4,99	1480 8,94
Gliclazidum	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	05909991226299	12,92	13,57	15,93	7,98	ryczałt	11,15	127 35,0 0	2028 68,5 5	1041 33,5 0	9873 5,05
Gliclazidum	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	05909991226305	25,84	27,13	31,12	15,95	ryczałt	21,57	121 14,0 0	3769 87,6 8	1820 05,7 7	1949 81,9 1
Gliclazidum	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991267186	8,91	9,36	11,73	7,98	ryczałt	6,95	275 00,0 0	3225 75,0 0	1509 09,1 0	1716 65,9 0
Gliclazidum	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991267193	17,82	18,71	22,70	15,95	ryczałt	13,15	140 43,0 0	3187 76,1 0	1605 92,9 8	1581 83,1 2
Gliclazidum	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	05909990828340	14,04	14,74	17,11	7,98	ryczałt	12,33	198 15,5 0	3390 43,2 1	1540 49,2 2	1849 93,9 9
Gliclazidum	Symazide MR 30, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909991291648	8,75	9,19	11,56	7,98	ryczałt	6,78	162 23,0 0	1875 48,9 8	1027 42,2 2	8480 6,76
Gliclazidum	Symazide MR 60, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	05909991257392	9,57	10,05	12,42	7,98	ryczałt	7,64	680 36,0 0	8450 07,1 2	4188 90,2 5	4261 16,8 7

Substancja czynna	Nazwa postać i 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	NFZ stylizowana opaka	NFZ stylizowana NFZ +pacjent	NFZ stylizowana NFZ	NFZ stylizowana pacjent
Gliclazidum	Symazide MR 60, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991257408	17,50	18,38	22,37	15,95	ryczałt	12,82	711 0,00	1590 50,70	8773 8,41	7131 2,29
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990744817	4,61	4,84	6,09	3,99	ryczałt	5,30	177 074,00	1078 380,66	5237 51,19	5546 29,47
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990744916	7,78	8,17	10,53	7,98	ryczałt	5,75	293 821,00	3093 935,13	2019 011,63	1074 923,50
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990745012	12,96	13,61	16,92	11,97	ryczałt	9,75	134 478,00	2275 367,76	1447 209,17	8281 58,59
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990745111	11,88	12,47	16,46	15,95	ryczałt	6,91	447 271,00	7362 080,66	5323 123,52	2038 957,14
Glimepiridum	Diaril, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990566082	4,10	4,31	5,56	3,99	ryczałt	4,77	632 3,00	3515 5,88	1732 4,42	1783 1,46
Glimepiridum	Diaril, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990566105	6,70	7,04	9,41	7,98	ryczałt	4,63	179 96,00	1693 42,36	1180 06,41	5133 5,95
Glimepiridum	Diaril, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990566129	9,61	10,09	13,40	11,97	ryczałt	6,23	101 31,00	1357 55,40	9803 5,53	3771 9,87
Glimepiridum	Diaril, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990566143	11,83	12,42	16,41	15,95	ryczałt	6,86	266 64,00	4375 56,24	3257 17,44	1118 38,80
Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991097615	3,88	4,07	5,32	3,99	ryczałt	4,53	207 122,30	1101 890,64	5004 89,29	6014 01,35
Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991097516	7,85	8,24	10,61	7,98	ryczałt	5,83	326 298,00	3462 021,78	2193 046,48	1268 975,30
Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991097417	11,55	12,13	15,44	11,97	ryczałt	8,27	162 164,00	2503 812,16	1611 210,94	8926 01,22

Substancja czynna	Nazwa postać i 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	NFZ styl-wrzwz opak.	NFZ styl-wrzwz NFZ +pacjent	NFZ styl-wrzwz NFZ	NFZ styl-wrzwz pacjent
Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991097318	13,81	14,50	18,49	15,95	ryczałt	8,94	368 109,00	6806 335,41	4560 878,67	2245 456,74
Glimepiridum	Glidamid, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990430543	6,32	6,64	9,01	7,98	ryczałt	4,23	675 2,00	6083 5,52	4535 4,74	1548 0,78
Glimepiridum	Glidamid, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990430567	12,58	13,21	17,20	15,95	ryczałt	7,65	975 4,00	1677 68,80	1257 56,53	4201 2,27
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337453	2,97	3,12	4,37	3,99	ryczałt	3,58	717 4,00	3135 0,38	1672 1,12	1462 9,26
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337521	5,94	6,24	8,61	7,98	ryczałt	3,83	169 02,00	1455 26,22	1057 01,14	3982 5,08
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338078	8,91	9,36	12,67	11,97	ryczałt	5,50	105 92,00	1342 00,64	1002 22,26	3397 8,38
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338146	11,83	12,42	16,41	15,95	ryczałt	6,86	162 05,00	2659 24,05	1970 01,51	6892 2,54
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338207	18,36	19,28	24,52	23,93	ryczałt	10,19	182 44,00	4473 42,88	3225 01,86	1248 41,02
Glimepiridum	Glimepiride Aurovitas, tabl., 2 mg	30 szt.	05909991365790	5,64	5,92	8,29	7,98	ryczałt	3,51	0,00	0,00	0,00	0,00
Glimepiridum	Glimepiride Aurovitas, tabl., 3 mg	30 szt.	05909991365868	8,46	8,88	12,19	11,97	ryczałt	5,02	0,00	0,00	0,00	0,00
Glimepiridum	Glimepiride Aurovitas, tabl., 4 mg	30 szt.	05909991365936	11,28	11,84	15,83	15,83	ryczałt	6,40	0,00	0,00	0,00	0,00
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 1 mg	30 szt.	05909991075378	2,16	2,27	3,52	3,52	ryczałt	3,20	108 5,00	4290 ,02	1402 ,86	2887 ,16
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 2 mg	30 szt.	05909991075590	5,08	5,33	7,71	7,71	ryczałt	3,20	301 9,00	2414 4,51	1601 0,81	8133 ,70
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 3 mg	30 szt.	05909991075798	6,48	6,80	10,11	10,11	ryczałt	4,80	135 2,00	1530 6,90	9614 ,10	5692 ,80
Glimepiridum	Glimepiride Genoptim, tabl., 4 mg	30 szt.	05909991075996	10,15	10,66	14,65	14,65	ryczałt	6,40	404 9,00	6143 1,97	3971 0,37	2172 1,60

Substancja czynna	Nazwa postać i 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	NFZ stylizowana opak.	NFZ stylizowana NFZ +pacjent	NFZ stylizowana NFZ	NFZ stylizowana pacjent
Glimepiridum	Glimorion, tabl., 1 mg	30 szt.	05909991325282	2,43	2,55	3,80	3,80	ryczałt	3,20	584,00	2219,20	772,80	1446,40
Glimepiridum	Glimorion, tabl., 2 mg	30 szt.	05909991325305	4,59	4,82	7,19	7,19	ryczałt	3,20	1523,00	10950,37	6812,77	4137,60
Glimepiridum	Glimorion, tabl., 3 mg	30 szt.	05909991325312	6,91	7,26	10,57	10,57	ryczałt	4,80	692,00	7314,44	4592,84	2721,60
Glimepiridum	Glimorion, tabl., 4 mg	30 szt.	05909991325329	8,64	9,07	13,06	13,06	ryczałt	6,40	104,00	1358,24	795,04	563,20
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990085903	3,11	3,27	4,52	3,99	ryczałt	3,73	12445,00	56278,90	20535,00	35743,90
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990085927	5,68	5,96	8,33	7,98	ryczałt	3,55	11777,00	98127,02	65581,90	32545,12
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990085934	8,55	8,98	12,28	11,97	ryczałt	5,11	4430,00	54467,39	37637,53	16829,86
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990085941	11,53	12,11	16,10	15,95	ryczałt	6,55	13277,00	213852,79	145184,14	68668,65
Glimepiridum	Symglic, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570348	2,72	2,86	4,11	3,99	ryczałt	3,32	53622,00	220386,42	103412,02	116974,40
Glimepiridum	Symglic, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570355	5,57	5,85	8,22	7,98	ryczałt	3,44	95056,00	781360,32	554734,24	226626,08
Glimepiridum	Symglic, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570362	7,68	8,06	11,37	11,37	ryczałt	4,80	58519,00	665361,03	461869,83	203491,20
Glimepiridum	Symglic, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990573196	10,80	11,34	15,33	15,33	ryczałt	6,40	122375,00	1876008,75	1296181,55	579827,20
Glimepiridum	Symglic, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990570379	17,81	18,70	23,93	23,93	ryczałt	9,60	131901,00	3156390,93	2235040,53	921350,40

Substancja czynna	Nazwa postać i 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	NFZ stylizowane opak.	NFZ stylizowane NFZ + pacjent	NFZ stylizowane NFZ	NFZ stylizowane pacjent
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990791712	5,35	5,62	6,87	3,99	ryczałt	6,08	212 94,0 0	1462 89,7 8	7005 9,54	7623 0,24
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza													
Acarbosum	Adeksa, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990893423	10,15	10,66	14,29	14,29	30%	4,29	347 951, 00	4972 219, 79	3488 845, 04	1483 374, 75
Acarbosum	Adeksa, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990893386	5,18	5,44	7,54	7,15	30%	2,54	208 647, 00	1573 846, 94	1046 529, 11	5273 17,8 3
Acarbosum	Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990285518	13,28	13,94	17,57	14,29	30%	7,57	877 49,2 0	1541 753, 44	8849 40,8 8	6568 12,5 6
Acarbosum	Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990285419	7,45	7,82	9,92	7,15	30%	4,92	881 31,0 0	8742 62,4 7	4459 19,4 0	4283 43,0 7
Acarbosum	Glucobay 50, tabl., 50 mg	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	05909990335541	22,36	23,48	28,18	21,44	30%	13,17	899 6,33	2535 16,6 7	1359 43,6 9	1175 72,9 8
85.0, Hormony trzustki - glukagon													
Glucagonum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05909990693313	51,81	54,40	64,34	64,34	ryczałt	3,20	423 91,0 0	2727 436, 94	2598 860, 94	1285 76,0 0
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny													
Canagliflozinum	Invokana, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	05909991096106	160,38	168,40	184,94	178,14	30%	60,24	127, 00	2327 2,40	2327 2,40	0,00
Dapagliflozinum	Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	0590999097588 4	153,90	161,60	178,14	178,14	30%	53,44	228, 00	3714 3,32	3714 3,32	0,00
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991138509	146,99	154,34	170,38	166,26	30%	54,00	0,00	0,00	0,00	0,00
252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1													
Dulaglutidum	Trulicity, roztw. do wstrz., 1.5 mg	2 wstrz.po 0,5 ml	05909991219161	174,20	182,91	199,98	199,98	30%	59,99	33,0 0	6524 ,29	6524 ,29	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i 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	NFZ sty-wrz opak.	NFZ sty-wrz NFZ +pacjent	NFZ sty-wrz NFZ	NFZ sty-wrz pacjent
Semaglutidum	Ozempic, roztw. do wstrz., 0.25 mg	1 wstrz.po 1,5 ml + 4 igły	05909991389901	322,92	339,07	360,72	360,72	30%	108,22	0,00	0,00	0,00	0,00
Semaglutidum	Ozempic, roztw. do wstrz., 0.5 mg	1 wstrz.po 1,5 ml + 4 igły	05909991389918	322,92	339,07	360,72	360,72	30%	108,22	0,00	0,00	0,00	0,00
Semaglutidum	Ozempic, roztw. do wstrz., 1 mg	1 wstrz.po 3 ml + 4 igły	05909991389956	322,92	339,07	360,72	360,72	30%	108,22	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabela 80. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy uwzględnione w analizie - paski od oznaczania glukozy we krwi we wskazaniu „cukrzyca”.⁶⁶

Substancja czynna	Nazwa postać i 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	NFZ sty-wrz opak.	NFZ sty-wrz NFZ +pacjent	NFZ sty-wrz NFZ	NFZ sty-wrz pacjent
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Abra, test paskowy	50 pasków	5907581253625	29,59	31,07	38,23	38,23	30%	11,47	622938,00	23920668,18	17754491,94	6166176,24
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Active, test paskowy	50 pasków	4015630056316	29,70	31,19	38,35	38,23	30%	11,59	828758,00	31905992,30	24816704,54	7089287,76
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Instant, test paskowy	100 szt.	4015630067732	59,94	62,94	73,65	73,65	30%	22,10	41687,00	3071319,78	2625464,48	445855,30
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Performa, test paskowy	50 szt.	4015630980987	29,59	31,07	38,23	38,23	30%	11,47	2479788,08	96350693,34	77314220,26	19036473,08
Paski do oznaczania glukozy we krwi	BTM SuperCheck 1, test paskowy	50 pasków (2 fiol. po 25 szt.)	4719932588185	27,65	29,03	36,19	36,19	30%	10,86	3885,00	143446,01	105654,01	37792,00

Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczy nio biorcy	NFZ sty-wrz opak.	NFZ sty-wrz NFZ+pacjent	NFZ sty-wrz NFZ	NFZ sty-wrz pacjent
Paski do oznaczania glukozy we krwi	CareSens N, test paskowy	50 szt.	8809126640358	28,73	30,17	37,34	37,34	30%	11,20	31258,00	1191400,62	923006,71	268393,91
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Cera-Chek 1 Code, test paskowy	50 pasków	8809242521845	28,62	30,05	37,21	37,21	30%	11,16	146787,00	5508682,66	4153715,69	1354966,97
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Contour Plus, test paskowy	50 szt.	5016003763403	30,62	32,15	39,31	38,23	30%	12,55	3005079,00	118183175,31	9414821,356	24034961,75
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Contour TS paski testowe, test paskowy	50 szt.	5016003183904	30,62	32,15	39,31	38,23	30%	12,55	584047,10	22969427,96	1751386,865	5455559,31
Paski do oznaczania glukozy we krwi	D+, test paskowy	50 szt.	0858745005961	27,54	28,92	36,08	36,08	30%	10,82	0,00	0,00	0,00	0,00
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Diagnostic Gold Strip, test paskowy	50 szt.	5906881862681	29,70	31,19	38,35	38,23	30%	11,59	862212,00	33081270,88	2502388,509	8057385,79
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Diagomat Strip, test paskowy	50 szt.	5906881862957	29,46	30,93	38,09	38,09	30%	11,43	68875,00	2624692,35	1978241,71	646450,64
Paski do oznaczania glukozy we krwi	DIAVUE ToGo, test paskowy	50 szt.	4716022053035	25,92	27,22	34,38	34,38	30%	10,31	0,00	0,00	0,00	0,00
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Eusure Test Paskowy, test paskowy	50 szt.	5907814464033	27,97	29,37	36,53	36,53	30%	10,96	20258,00	740391,34	548697,14	191694,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Evercare, test paskowy	50 pasków	5904378480035	29,16	30,62	37,78	37,78	30%	11,33	241054,00	9175471,01	7007366,16	2168104,85
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Everchek, test paskowy	50 szt.	5904378480356	28,08	29,48	36,64	36,64	30%	10,99	3105,00	113812,36	83189,83	30622,53
Paski do oznaczania glukozy we krwi	G-BIO, test paskowy	50 szt.	8800028000004	28,08	29,48	36,64	36,64	30%	10,99	2007,00	73573,66	55787,68	17785,98
Paski do oznaczania glukozy we krwi	GensuCare, test paskowy	50 szt.	8809301161135	27,00	28,35	35,51	35,51	30%	10,65	14680,00	521553,50	441056,67	80496,83
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucocard 01 Sensor, test paskowy	50 szt.	4987486785590	29,21	30,67	37,83	37,83	30%	11,35	35116,00	1329068,32	1055548,88	273519,44

Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2.

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczytobiorcy	NFZ sty-wrz opak.	NFZ sty-wrz NFZ+pacjent	NFZ sty-wrz NFZ	NFZ sty-wrz pacjent
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucocard Vital Test Strip, test paskowy	50 pasków	5028939000101	28,60	30,03	37,19	37,19	30%	11,16	8616,00	320703,82	243593,98	77109,84
Paski do oznaczania glukozy we krwi	GlucoDr. auto/GlucoDr. auto A, test paskowy	50 szt.	8806128340125	28,57	30,00	37,16	37,16	30%	11,15	1463,00	54391,38	40718,33	13673,05
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucomaxx, test paskowy	50 szt.	5903111882327	29,97	31,47	38,63	38,23	30%	11,87	423353,00	16385104,55	12435282,34	3949822,21
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucosense, test paskowy	50 szt.	5908222562274	29,27	30,73	37,89	37,89	30%	11,37	275906,00	10459053,18	7853027,45	2606025,73
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucosure HT, test paskowy	50 szt.	4713648760811	28,08	29,48	36,64	36,64	30%	10,99	0,00	0,00	0,00	0,00
Paski do oznaczania glukozy we krwi	iXell, test paskowy, test paskowy	50 szt.	5908222562632	29,70	31,19	38,35	38,23	30%	11,59	673081,00	25824729,39	19866648,63	5958080,76
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Microdot, test paskowy	50 szt.	5060141250035	27,54	28,92	36,08	36,08	30%	10,82	16300,00	588388,45	434736,27	153652,18
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Multisure GK paski testowe do pomiaru stężenia glukozy we krwi, test paskowy	50 szt.	4713648760507	28,08	29,48	36,64	36,64	30%	10,99	30,00	1099,70	800,94	298,76
Paski do oznaczania glukozy we krwi	OKmeter Core, test paskowy	50 szt.	4712803561836	25,92	27,22	34,38	34,38	30%	10,31	0,00	0,00	0,00	0,00
Paski do oznaczania glukozy we krwi	One Touch Select Plus, test paskowy	50 pasków	4030841005427	29,86	31,35	38,51	38,23	30%	11,75	1070028,00	41225877,76	32751557,41	8474320,35
Paski do oznaczania glukozy we krwi	One Touch Select Plus, test paskowy	50 szt.	7613427012759	29,48	30,95	38,11	38,11	30%	11,43	0,00	0,00	0,00	0,00
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Optium Xido, test paskowy	50 szt.	5021791707249	29,16	30,62	37,78	37,78	30%	11,33	692040,00	26596111,96	21413992,29	5182119,67

Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa postaci i 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	NFZ sty-wrz opak.	NFZ sty-wrz NFZ+pacjent	NFZ sty-wrz NFZ	NFZ sty-wrz pacjent
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Rightest GS100, test paskowy	50 szt. (2 opak.po 25 szt.)	4710627333462	24,84	26,08	33,24	33,24	30%	9,97	5120,00	170271,76	123365,95	46905,81
Paski do oznaczania glukozy we krwi	VivaChek Ino, test paskowy	100 szt.	5907814464705	55,08	57,83	68,54	68,54	30%	20,56	0,00	0,00	0,00	0,00
Paski do oznaczania glukozy we krwi	VivaChek Ino, test paskowy	50 szt.	5907814464934	27,54	28,92	36,08	36,08	30%	10,82	112778,00	4127171,76	3109628,66	1017543,10
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Wellion SymPhar, test paskowy	50 pasków	9120015788258	29,11	30,57	37,73	37,73	30%	11,32	63693,00	2404276,53	1814148,16	590128,37

Aneks 6. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ⁹⁹

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	6.1.1, 6.1.2, 6.2.1, 6.2.2	tak
	b) analizę wrażliwości,	6.1.1, 6.1.2, 6.2.1, 6.2.2 (PSA); 6.1.3, 6.2.3 (DSA);	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	5.3.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	6.1.1, 6.1.2, 6.2.1, 6.2.2, 6.1.3, 6.2.3	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	6.1.1, 6.1.2, 6.2.1, 6.2.2, 6.1.3, 6.2.3	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	6.1.1, 6.1.2, 6.2.1, 6.2.2, 6.1.3, 6.2.3	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	6.1.1, 6.1.2, 6.2.1, 6.2.2, 6.1.3, 6.2.3	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	-	nie dotyczy

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
6	<p>Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.</p> <p>Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:</p>		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt. 14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5.2.7, 5.4.1; 6.1.1, 6.1.2, 6.2.1, 6.2.2, 6.1.3, 6.2.3	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	5.3.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	5.4.1	tak

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
	uzasadnienie zakresów zmienności,	5.4.1, 5.2.2, 5.2.3, 5.2.5, 5.2.6,	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	6.1.3, 6.2.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	6.1.1, 6.2.1 (BC i PSA); 6.1.3, 6.2.3 (DSA); 6.1.4, 6.2.4 (analiza progowa)	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	6.1.2, 6.2.2 (BC i PSA); 6.1.3, 6.2.3 (DSA); 6.1.4, 6.2.4 (analiza progowa)	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	5.3.1, 5.3.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	w tekście	

BC - analiza podstawowa; DSA - deterministyczna analiza wrażliwości; PSA - probabilistyczna analiza wrażliwości.

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie wyników konserwatywnej analizy podstawowej i kompleksowego wariantu dodatkowego. Analiza █████ z perspektywy NFZ.....	15
Tabela 2. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.....	19
Tabela 3. Charakterystyka chorych wraz z czynnikami ryzyka - dane wejściowe, średnia (SE).	34
Tabela 4. Parametry skuteczności przyjęte w modelu w oparciu o badanie DECLARE, średnia (SE).’	36
Tabela 5. Parametry skuteczności przyjęte w modelu w oparciu o badanie DECLARE, średnia (SE*).	38
Tabela 6. Wartość początkowa użyteczności.	41
Tabela 7. Wartości obniżenia użyteczności dla zdarzeń makro- i mikronaczyniowych uwzględnionych w modelu - analiza podstawowa (zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu).....	42
Tabela 8. Wartości obniżenia użyteczności dla hipoglikemii i innych działań niepożądanych.	43
Tabela 9. Zmiana wartości użyteczności związana ze zmianami BMI.	44
Tabela 10. Wartości użyteczności przyjęte w ramach analizy wrażliwości w oparciu o Zlecenie nr 56/2019.	45
Tabela 11. Założenia odnośnie składu terapii w przypadku ramienia interwencji i komparatora.~	46
Tabela 12. Założenia w przypadku ramienia interwencji i komparatora.~.....	47
Tabela 13. Wnioskowana cena dapagliflozyny (Forxiga®, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.). ...	50
Tabela 14. Proponowana cena dapagliflozyny (Forxiga®, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) █████	51
Tabela 15. Koszt terapii rocznej dapagliflozyny, PLN.	51
Tabela 16. Pozostałe leki - koszty jednostkowe, PLN.	52
Tabela 17. Pozostałe leki - koszt terapii rocznej, PLN.	52
Tabela 18. Koszty jednostkowe zakupu igieł służących do podania insuliny.*	53
Tabela 19. Koszt podania leków w ciągu roku, PLN.	54
Tabela 20. Paski diagnostyczne - koszty jednostkowe, PLN.	54
Tabela 21. Koszty jednostkowe nakłuwaczy.*	55
Tabela 22. Częstość stosowania pasków i nakłuwaczy do oznaczania glukozy we krwi wg PTD 2019.	56
Tabela 23. Koszt roczne monitorowania poziomu glukozy, PLN.	56
Tabela 24. Koszty roczne nabycia substancji czynnych i ich podania oraz monitorowania poziomu glikemii w poszczególnych grupach, PLN.	57
Tabela 25. Koszty roczne nabycia substancji czynnych i ich podania oraz monitorowania poziomu glikemii w ramieniu komparatora i interwencji, PLN.....	57
Tabela 26. Koszty roczne w ramieniu komparatora i interwencji przyjęte w analizie, PLN.....	58
Tabela 27. Koszty leczenia powikłań cukrzycy uwzględnione w modelu, PLN.	59
Tabela 28. Roczne koszt przepisywanych leków na receptę.#	62
Tabela 29. Poprawność dopasowania statystyk w przypadku walidacji wewnętrznej.	67

Tabela 30. Poprawność dopasowania statystyk w przypadku walidacji zewnętrznej.....	69
Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (<i>PubMed</i>); dane na dzień 28.02.2020 r.....	70
Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 28.02.2020 r.	70
Tabela 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 28.02.2020 r.....	71
Tabela 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 28.02.2020 r.	72
Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (<i>PubMed</i>) do dnia 28.02.2020 r. - stany dodatkowe.	74
Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (<i>PubMed</i>) do dnia 28.02.2020 r. - aktualizacja.	75
Tabela 37. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 1.....	78
Tabela 38. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 2.....	80
Tabela 39. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 3.....	82
Tabela 40. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	85
Tabela 41. Parametry i rozkłady użyte w analizie probabilistycznej.*	87
Tabela 42. Skumulowana liczba powikłań i hipoglikemii (wielkość kohorty: 1000 pacjentów).	90
Tabela 43. Składowe kosztów dla 1 chorego (PLN): DAPA vs PLA. Analiza podstawowa [REDACTED] z perspektywy NFZ.	91
Tabela 44. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Analiza podstawowa [REDACTED] z perspektywy NFZ.	92
Tabela 45. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa [REDACTED] z perspektywy NFZ.	94
Tabela 46. Składowe kosztów dla 1 chorego (PLN): DAPA vs PLA. Analiza podstawowa [REDACTED] z perspektywy NFZ i pacjenta.	95
Tabela 47. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Analiza podstawowa [REDACTED] z perspektywy NFZ i pacjenta.	96
Tabela 48. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa [REDACTED] z perspektywy NFZ+pacjenta.	98
Tabela 49. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza [REDACTED] z perspektywy NFZ.	99
Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza [REDACTED] z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.....	100
Tabela 51. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA vs PLA. Analiza [REDACTED] z perspektywy NFZ.....	101
Tabela 52. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA vs PLA. Analiza [REDACTED] z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.....	101
Tabela 53. Składowe kosztów dla 1 chorego (PLN): DAPA vs PLA. Analiza podstawowa [REDACTED] z perspektywy NFZ.	102
Tabela 54. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Analiza podstawowa [REDACTED] z perspektywy NFZ.	103
Tabela 55. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa [REDACTED] z perspektywy NFZ.....	105

Tabela 56. Składowe kosztów dla 1 chorego (PLN): DAPA vs PLA. Analiza podstawowa [REDACTED] z perspektywy NFZ i pacjenta.	106
Tabela 57. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Analiza podstawowa [REDACTED] z perspektywy NFZ i pacjenta.	107
Tabela 58. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa [REDACTED] z perspektywy NFZ+pacjenta.....	109
Tabela 59. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza [REDACTED] z perspektywy NFZ.	110
Tabela 60. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza [REDACTED] z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.....	111
Tabela 61. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA vs PLA. Analiza [REDACTED] z perspektywy NFZ.....	112
Tabela 62. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA vs PLA. Analiza [REDACTED] z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.	112
Tabela 63. Nowe parametry w modelu w związku z dodaniem modułu nerkowego.	115
Tabela 64. Zdarzenia nerkowe (wielkość kohorty: 1000 pacjentów).....	116
Tabela 65. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Wariant nerkowy [REDACTED] z perspektywy NFZ.	117
Tabela 66. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Wariant nerkowy [REDACTED] z perspektywy NFZ i pacjenta.	117
Tabela 67. Wyniki analizy progowej dla DAPA vs PLA. Wariant nerkowy [REDACTED].....	118
Tabela 68. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Wariant nerkowy [REDACTED] z perspektywy NFZ.	118
Tabela 69. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Wariant nerkowy [REDACTED] z perspektywy NFZ i pacjenta.	119
Tabela 70. Wyniki analizy progowej dla DAPA vs PLA. Wariant nerkowy [REDACTED].....	120
Tabela 71. Zestawienie wyników analiz podstawowych dla analizowanych porównań w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY).*	132
Tabela 72. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu systematycznego.....	134
Tabela 73. Badania włączone do przeglądu systematycznego.	134
Tabela 74. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.	137
Tabela 75. Umieralność ogólna.	139
Tabela 76. Zdarzenia przewidywane przy użyciu równań w oparciu o badanie DECLARE i predykcyjnych czynników ryzyka (kolor czerwony oznacza rosnące ryzyko, kolor zielony malejące ryzyko a żółty zależność nieliniową).....	143
Tabela 77. Zdarzenia przewidywane przy użyciu równań w oparciu o badanie UKPDS 68 i predykcyjnych czynników ryzyka (kolor czerwony oznacza rosnące ryzyko, a kolor zielony malejące ryzyko).	145
Tabela 78. Zdarzenia przewidywane przy użyciu równań w oparciu o badanie UKPDS 82 i predykcyjnych czynników ryzyka (kolor czerwony oznacza rosnące ryzyko, a kolor zielony malejące ryzyko).	146
Tabela 79. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy uwzględnione w analizie - substancje czynne.	148
Tabela 80. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy uwzględnione w analizie - paski od oznaczania glukozy we krwi we wskazaniu „cukrzyca”.....	166

Spis rycin

Rysunek 1. Kolejność oceny w przypadku uwzględnienia równań w oparciu o badanie DECLARE (kolejność w poszczególnych ramkach jest losowa).....	28
Rysunek 2. Struktura modelu Cardiff.	31
Rysunek 3. Skorygowany średni poziom hemoglobiny glikowanej (HbA _{1c}) w czasie - badanie DECLARE-TIMI 58 (MD).	37
Rysunek 4. Wyjściowe użyteczności w zależności od wieku pacjenta na podstawie <i>Health Survey for England</i>	40
Rysunek 5. Obserwowane w porównaniu do przewidywanych częstości zdarzeń dla różnych podgrup DECLARE objętych wewnętrzną walidacją.	68
Rysunek 6. Obserwowane w porównaniu do przewidywanych częstości zdarzeń w ramach walidacji zewnętrznej.....	69
Rysunek 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny (diagram QUOROM ⁹² /PRISMA ⁹³).....	73
Rysunek 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - (diagram QUOROM ⁹² /PRISMA ⁹³).....	77
Rysunek 9. Krzywe przeżycia.*	89
Rysunek 10. Wykres typu <i>scatter plot</i> : DAPA vs PLA. Analiza podstawowa ██████████ z perspektywy NFZ.	93
Rysunek 11. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa ██████████ z perspektywy NFZ.	94
Rysunek 12. Wykres typu <i>scatter plot</i> : DAPA vs PLA. Analiza podstawowa ██████████ z perspektywy NFZ+pacjenta.	97
Rysunek 13. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa ██████████ z perspektywy NFZ+pacjenta.	98
Rysunek 14. Wykres typu <i>scatter plot</i> : DAPA vs PLA. Analiza podstawowa ██████████ z perspektywy NFZ.	104
Rysunek 15. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa ██████████ z perspektywy NFZ.	105
Rysunek 16. Wykres typu <i>scatter plot</i> : DAPA vs PLA. Analiza podstawowa ██████████ z perspektywy NFZ+pacjenta.	108
Rysunek 17. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa ██████████ z perspektywy NFZ+pacjenta.	109

Piśmiennictwo

- ¹ Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019 Aug 31. pii: ehz486.
- ² Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, Khazim K, Ekart R, Valdivielso J, Fouque D, London GM, Massy Z, Ruggenti P, Porrini E, Wiecek A, Zoccali C, Mallamaci F, Hornum M. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Feb 1;34(2):208-230.
- ³ Mallappalli, M, Friedman EA, Delano BG, McFarlane SI, Salifu MO. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management. *Clinical practice (London, England)*, 2014;11(5),525-35. doi:10.2217/cpr.14.46.
- ⁴ National Kidney Foundation. *Kidney Disease: Causes*, 2017; [cited 2020 Mar 28]. Available from URL: <https://www.kidney.org/atoz/content/kidneydiscauses>.
- ⁵ Bikbov, Boris, et al. "Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990-2017: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017." *The Lancet*, vol. 395, no. 10225, 13 Feb. 2020, pp. 709-733., doi:10.1016/s0140-6736(20)30045-3.
- ⁶ Segall L et al. Heart failure in patients with chronic kidney disease: A systematic integrative review. *Biomed Res Int* 2014; 2014:937398.
- ⁷ Centers for Disease Control and Prevention. *Chronic Kidney Disease in the United States, 2019*; [cited 2020 Mar 27]. Available from URL: <https://www.cdc.gov/kidneydisease/publications-resources/2019-national-facts.html>.
- ⁸ Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S and Tonelli M. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015, 26 (10) 2504-2511; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070714>.
- ⁹ Departament Analiz i Strategii MZ. *Analizy problemów zdrowotnych. Niewydolność serca*. <http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/niewydolnoscserca/> [dostęp: 06.03.2020 r.].
- ¹⁰ ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, luty 2020.
- ¹¹ Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, Khazim K, Ekart R, Valdivielso J, Fouque D, London GM, Massy Z, Ruggenti P, Porrini E, Wiecek A, Zoccali C, Mallamaci F, Hornum M. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Feb 1;34(2):208-230.
- ¹² Charokopou M, McEwan P, Lister S, Callan L, Bergenheim K, Tolley K, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin versus DPP-4 inhibitors as an add-on to Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus from a UK Healthcare System Perspective. *BMC health services research*. 2015;15:496.
- ¹³ Sabale U, Ekman M, Granstrom O, Bergenheim K, McEwan P. Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga(R)) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries. *Primary care diabetes*. 2015;9(1):39-47.

- ¹⁴ Charokopou M, McEwan P, Lister S, Callan L, Bergenheim K, Tolley K, et al. The cost-effectiveness of dapagliflozin versus sulfonylurea as an add-on to metformin in the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2015;32(7):890-8.
- ¹⁵ van Haalen HG, Pompen M, Bergenheim K, McEwan P, Townsend R, Roudaut M. Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. *Clinical drug investigation*. 2014;34(2):135-46.
- ¹⁶ Elgart JF, Caporale JE, Gonzalez L, Aiello E, Waschbusch M, Gagliardino JJ. Treatment of type 2 diabetes with saxagliptin: a pharmacoeconomic evaluation in Argentina. *Health economics review*. 2013;3(1):11.
- ¹⁷ Bergenheim K., Williams S.A., Bergeson J.G., Stern L., Sriprasert M. US cost-effectiveness of saxagliptin in type 2 diabetes mellitus. *Am J Pharm Benefits*. 2012;4(1):20-8.
- ¹⁸ Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, Sciborski C, Lomon ID, McEwan P. The cost-effectiveness of saxagliptin versus NPH insulin when used in combination with other oral antidiabetes agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. *Diabetes technology & therapeutics*. 2012;14(1):65-73.
- ¹⁹ Granstrom O, Bergenheim K, McEwan P, Sennfalt K, Henriksson M. Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza(R)) in type 2 diabetes in Sweden. *Primary care diabetes*. 2012;6(2):127-36.
- ²⁰ Erhardt W, Bergenheim K, Duprat-Lomon I, McEwan P. Cost effectiveness of saxagliptin and metformin versus sulfonylurea and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Germany: a Cardiff diabetes model analysis. *Clinical drug investigation*. 2012;32(3):189-202.
- ²¹ Clarke PM, Gray AM, Briggs A et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004;47:1747-59.
- ²² Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013;56(9):1925-33.
- ²³ Palmer AJ, Clarke P, Gray A, Leal J, Lloyd A, Grant D, et al. Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fifth Mount Hood challenge meeting. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2013;16(4):670-85.
- ²⁴ McEwan P, Bennett H, Qin L, Bergenheim K, Gordon J, Evans M. An alternative approach to modelling HbA1c trajectories in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017;19(5):628-34.
- ²⁵ McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010;12(5):431-6.
- ²⁶ McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the relationship between computational speed and precision. *PharmacoEconomics*. 2010;28(8):665-74.
- ²⁷ McEwan P, Evans M, Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010;12(7):623-30.
- ²⁸ McEwan P, Ward T, Bennett H, Bergenheim K. Validation of the UKPDS 82 risk equations within the Cardiff Diabetes Model. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E*. 2015;13:12-.
- ²⁹ McEwan P, Bennett H, Ward T, Bergenheim K. Refitting of the UKPDS 68 risk equations to contemporary routine clinical practice data in the UK. *PharmacoEconomics*. 2015;33(2):149-61.

- ³⁰ McEwan P, Gordon J, Evans M, Ward T, Bennett H, Bergenheim K. Estimating Cost-Effectiveness in Type 2 Diabetes: The Impact of Treatment Guidelines and Therapy Duration. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2015;35(5):660-70.
- ³¹ McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(1):121-9.
- ³² McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the relationship between computational speed and precision. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(8):665-74.
- ³³ Cummins E, Scott N, Rothnie K, Waugh N, Fraser C, Philip S, Brazzelli M. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2012.
- ³⁴ Rekomendacja nr 110/2013 dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
- ³⁵ Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Forxiga (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych, we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat: w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m²; w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m².
- ³⁶ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 23/8/2010 dnia 29 marca 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego.
- ³⁷ Rekomendacja nr 175/2014 dnia 28 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2.
- ³⁸ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.
- ³⁹ Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(9):691-704.
- ⁴⁰ Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2015;373(22):2117-28.
- ⁴¹ ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, luty 2020.
- ⁴² Chancellor J, Aballea S, Lawrence A et al. Preferences of patients with diabetes mellitus for inhaled versus injectable insulin regimens. *Pharmacoeconomics* 2008;26:217-34.

- ⁴³ Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making* 2002;22:340-9.
- ⁴⁴ Matza LS, Boye KS, Yurgin N et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res* 2007;16:1251-65.
- ⁴⁵ McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Curr Med Res Opin* 2006;22:121-9.
- ⁴⁶ De Leeuw I, Vague P, Selam JL et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:73-82.
- ⁴⁷ Health Economics and Outcomes Research (HEOR). Cardiff T2DM Model with integrated DECLARE risk equations. Technical Document, 26 June 2019. Dane wewnętrzne Wnioskodawcy.
- ⁴⁸ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
- ⁴⁹ Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2018. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [stan na 14.01.2020 r.].
- ⁵⁰ United Kingdom Department of Health. Health Survey for England. <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20131205100653/http://www.archive2.official-documents.co.uk/document/deps/doh/survey03/summ01.htm> [stan na 14.01.2020 r.].
- ⁵¹ Golicki D, Dudzińska M, Zwolak A, Tarach JS. Quality of life in patients with type 2 diabetes in Poland - comparison with the general population using the EQ-5D questionnaire. *Adv Clin Exp Med*. 2015 Jan-Feb;24(1):139-46. doi: 10.17219/acem/38137.
- ⁵² Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2011;31(6):800-4.
- ⁵³ Currie CJ, McEwan P, Peters JR, Patel TC, Dixon S. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects. *Value in Health* 2005;8:581-90.
- ⁵⁴ 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.
- ⁵⁵ Shao H, Yang S, Fonseca V, Stoecker C, Shi L. Complications Related Health Utility Decrements for Type 2 Diabetes Population in the United States. *Value in Health*. 2018;21:S77.
- ⁵⁶ Beaudet A, Clegg J, et al. Review of Utility Values for Economic Modeling in Type 2 Diabetes. *Value in Health* 2014;17(4):462-70.
- ⁵⁷ Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Current Medical Research and Opinion* 2006;22(8):1523-34.
- ⁵⁸ Barry HC, Ebell MH, Hickner J. Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost-utility analysis of office-based strategies. *J Fam Pract* 1997;44(1):49-60.
- ⁵⁹ The National Institute for Health and Care Excellence. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Single technology appraisal (STA) submission. Submitted by Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca. 17th July 2012.

⁶⁰ NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/> [dostęp 20.02.2020 r.].

⁶¹ Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Feb;16(2):124-36. doi: 10.1111/dom.12187. Epub 2013 Aug 29.

⁶² Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zleceniw nr 36/2019, Forxiga, dapagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl. (30x11), kod EAN: 5909990975884, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonylomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.].

⁶³ 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. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [stan na 14.01.2020 r.].

⁶⁴ Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 10 września 2019 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2020 r. Dz.U. 2019 poz. 1778. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20190001778> [stan na 20.12.2019 r.]

⁶⁵ WHO ATC/DDD Index 2014. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [stan na 14.01.2020 r.].

⁶⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [stan na 20.02.2020 r.].

⁶⁷ Uchwała Nr 36/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2019 r., <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/> [stan na 18.02.2020 r.].

⁶⁸ Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. <http://www.nfz.gov.pl/> [stan na 18.02.2020 r.].

⁶⁹ Diabetyk24. <http://diabetyk24.pl/> [stan na 18.02.2020 r.].

⁷⁰ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2019). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. *Diabetologia Praktyczna* 2019;5(1):1-110. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabet* 2019; 8, 1. DOI: 10.5603/DK.2019.0001.

⁷¹ Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> [stan na 18.02.2020 r.].

⁷² Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zleceniw nr 64/2019, Fiasp, insulinum aspartum, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 05909991378059; Fiasp, insulinum aspartum, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml, 5 wkładów 3 ml, Penfill, EAN:05909991306298, we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków refundacyjnych: cukrzyca typu I, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.].

⁷³ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zleceniw nr 56/2019, Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz

3 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 5909991389956; Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 5909991389918; Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 05909991389901, we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA), <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.].

⁷⁴ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zleceni nr 35/2019, Ryzodeg, insulinum degludecum insulinum aspartum, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów 3 ml Penfill, kod EAN: 5909991371562, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego: cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO), <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.].

⁷⁵ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zleceni nr 191/2018, Invokana, canagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991096106, w kategorii dostępności refundacyjnej: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.].

⁷⁶ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zleceni nr 37/2019, Repatha, evolocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN: 5909991224370; Repatha, evolocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909991224363, w ramach programu lekowego: "Leczenie heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10: E78.0)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.].

⁷⁷ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zleceni nr 79/2019, Xarelto, rivaroxabanum, tabletki powlekane, 2,5 mg, 56 tabl., kod EAN: 05908229302125, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego: Rywaroksaban (Xarelto) skojarzony z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.].

⁷⁸ Grelewska J, Jakubczyk M, Niewada M, Lipka I, Petrova G, Tcharaktchiev D, et al. The cost of macro- and microvascular diseases in patients with diabetes mellitus in selected Central and Eastern European countries. *J Health Policy Outcomes Res*, 1, DOI:10.7365/JHPOR.2019.1.5, <https://www.jhpor.com/article/2223-the-cost-of-macro--and-microvascular-diseases-in-patients-with-diabetes-mellitus-in-selected-central-and-eastern-european-countries> [stan na 15.01.2020 r.].

⁷⁹ Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ, <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/> [stan na 15.01.2010 r.].

⁸⁰ Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki, Świadczenia JPG <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [stan na 15.01.2010 r.].

⁸¹ Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 184/2019/DSOZ, <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1842019dsoz,7106.html> [stan na 15.01.2010 r.].

- ⁸² Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ, <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1822019dsoz,7104.html> [stan na 15.01.2010 r.].
- ⁸³ Counterweight Project Team. Influence of body mass index on prescribing costs and potential cost savings of a weight management programme in primary care. *J Health Serv Res Policy* 2008;13(3):158-66.
- ⁸⁴ Tabele średnich kursów walut w roku 2001. <http://nbp.pl/home.aspx?c=/ascx/archa.ascx> [stan na 23.07.2014 r.].
- ⁸⁵ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <http://bipold.aotm.gov.pl/> [stan na 20.01.2020 r.].
- ⁸⁶ Eastman RC, Javitt JC, Herman WH et al. Model of complications of NIDDM. II. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. *Diabetes Care* 1997;20(5):735-44.
- ⁸⁷ Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes Care* 2007;30:1638-46.
- ⁸⁸ Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovascular diabetology*. 2014;13:102.
- ⁸⁹ Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2017;377(7):644-57.
- ⁹⁰ Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *0(0):null*.
- ⁹¹ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [stan na 14.01.2020 r.].
- ⁹² Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- ⁹³ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009;6(7):e1000097.
- ⁹⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- ⁹⁵ Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.1. Kraków 2014. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AW/AW_3_AE_Levemir_2014.09.05.pdf [stan na 14.01.2020 r.]
- ⁹⁶ Lin YJ, Wang CY, Cheng SW, Ko Y4. Patient preferences for diabetes-related complications in Taiwan. *Curr Med Res Opin*. 2018 May 25:1-7. doi: 10.1080/03007995.2018.1470970. [Epub ahead of print]
- ⁹⁷ Brändle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49(3): 217-30.
- ⁹⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) Warszawa, kwiecień 2009 [stan na 14.01.2020 r.].

⁹⁹ 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.

http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf [stan na 14.01.2020 r.].

¹⁰⁰ komunikat w sprawie wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość; <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wys-progu/> [stan na 03.01.2020 r.].

¹⁰¹ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zleceń nr 240/2014, Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.].

¹⁰² AstraZeneca. Farxiga Phase III DAPA-CKD trial will be stopped early after overwhelming efficacy in patients with chronic kidney disease. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/farxiga-phase-iii-dapa-ckd-trial-will-be-stopped-early-after-overwhelming-efficacy-in-patients-with-chronic-kidney-disease.html> [stan na 23.04.2020 r.].

¹⁰³ Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/> [stan na 23.04.2020 r.].

¹⁰⁴ Mosenzon O HH, Dwyer JP, Cahn A, Goodrich EL, Murphy SA, Rozenberg A, Yanuv I, Zelniker TA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson IAM, Langkilde AM, Fredriksson M, Johansson PA, Sabatine MS, Wiviott SD, Raz I. TH-PO1205: Prevention of chronic kidney disease with dapagliflozin: analysis of the DECLARE-TIMI 58 trial [abstract]. In: ASN KidneyWeek 2019. 2019.

¹⁰⁵ Gorodetskaya I, Zenios S, McCulloch CE, Bostrom A, Hsu CY, Bindman AB, Go AS, Chertow GM. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005 Dec;68(6):2801-8.

¹⁰⁶ 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. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [stan na 14.01.2020 r.].

¹⁰⁷ Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2019 Aug 31. pii: ehz486.

¹⁰⁸ Bodegard J, Sundström J, Svennblad B, Östgren CJ, Nilsson PM, Johansson G. Changes in body mass index following newly diagnosed type 2 diabetes and risk of cardiovascular mortality: a cohort study of 8486 primary-care patients. *Diabetes Metab.* 2013 Sep;39(4):306-13.

¹⁰⁹ The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.

¹¹⁰ Glogner S, Rosengren A, Olsson M, Gudbjörnsdóttir S, Svensson AM, Lind M. The association between BMI and hospitalization for heart failure in 83 021 persons with Type 2 diabetes: a population-based study from the Swedish National Diabetes Registry. *Diabet Med.* 2014 May;31(5):586-94.

¹¹¹ Grandy S, Hashemi M, Langkilde AM, Parikh S, Sjöström CD. Changes in weight loss-related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Jul;16(7):645-50.

¹¹² McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.

¹¹³ Kosiborod MN, Jhund P, Docherty KF, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from the DAPA-HF Trial. *Circulation.* 2019 Nov 17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138. [Epub ahead of print]