



IGNORANTIA NOCET

# Invokana<sup>®</sup> (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: biuro@mahta.pl

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

Warszawa, 22.02.2021 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
cezary.pruszko@mahta.pl

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
michal.jachimowicz@mahta.pl

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 22 lutego 2021 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4230.1.2021.DG.9. Pierwotnie analiza została zakończona 14 października 2020 roku.

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

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

**Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>18</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>20</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>21</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>22</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>23</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	23
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	24
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>25</b>
<b>7. Modelowanie.....</b>	<b>27</b>
7.1. Struktura modelu.....	27
7.1.1. Modelowanie [REDACTED] .....	28
7.1.2. Modelowanie [REDACTED] .....	31
7.1.3. Modelowanie [REDACTED] .....	33
7.1.4. Modelowanie w zakresie śmiertelności.....	34
7.2. Jakość życia w modelu.....	35
7.3. Horyzont czasowy w modelu .....	39
7.4. Dyskontowanie.....	41
<b>8. Analiza kosztów.....</b>	<b>42</b>

---

---

8.1. Koszty leków i insulin .....	43
8.1.1. Kanagliflozyna.....	43
8.1.2. Pozostałe doustne leki przeciwcukrzycowe .....	45
8.1.3. Insuliny.....	46
8.1.4. Zestawienie kosztów leków .....	48
8.2. Koszty testów paskowych .....	49
8.3. Koszty leczenia powikłań .....	52
8.4. Całkowity koszt różniący .....	55
<b>9. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>57</b>
<b>10. Wyniki analizy .....</b>	<b>69</b>
10.1. Analiza kosztów-użyteczności .....	69
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	74
<b>11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy .....</b>	<b>77</b>
<b>12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....</b>	<b>78</b>
<b>13. Walidacja modelu .....</b>	<b>79</b>
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	79
13.2. Walidacja konwergencji.....	81
13.3. Walidacja zewnętrzna .....	82
<b>14. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>84</b>
<b>15. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>86</b>
<b>16. Dyskusja .....</b>	<b>87</b>

---

---

<b>17. Załączniki .....</b>	<b>92</b>
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	92
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	92
17.1.2. Strategia wyszukiwania .....	92
17.1.3. Selekcja badań.....	93
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	95
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	95
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	101
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	101
17.2.2. Strategia wyszukiwania .....	102
17.2.3. Selekcja badań.....	103
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	105
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	105
17.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej .....	106
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	106
17.5. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy .....	109
<b>18. Spis tabel .....</b>	<b>149</b>

---

---

<b>19. Spis rysunków .....</b>	<b>154</b>
<b>20. Bibliografia.....</b>	<b>155</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
b/d	brak danych
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost minimization-analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CrCl	ang. <i>Creatinine Clearance</i> – klirens kreatyniny
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – zdefiniowane dobowe dawki
DM2	łac. <i>diabetes mellitus typi 2</i> – cukrzyca typu 2
DPP-4	ang. <i>dipeptidyl peptidase 4</i> – dipeptydylopeptydaza 4
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach
FBG	ang. <i>fasting blood glucose</i> – poziom glukozy we krwi na czczo
FPG	ang. <i>fasting plasma glucose</i> – stężenie glukozy w osoczu na czczo
GLI	glimepiryd
GLP-1	<i>glucagon-like peptide-1</i> – peptyd glukagonopodobny-1
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HbA <sub>1c</sub>	hemoglobina glikowana
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INS	insuliny bazowe
InsGLAR	insulina glargine
KAN	kanagliflozyna
LAA	ang. <i>long-acting analog</i> – analog długodziałający
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała

Skrót	Rozwinięcie
MET	metformina
MIX	mieszanki insulinowe
MZ	Minister Zdrowia
N	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NPH	ang. <i>Neutral Protamin Hagedorn</i> – insulina izofanowa
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo
PPAR-γ	<i>peroxisome proliferator-activated receptors-γ</i> – receptory aktywowane proliferatorami peroksyosomów-γ
PPG	ang. <i>postprandial glucose</i> – stężenie glukozy poposiłkowej
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	ang. <i>quality-adjusted life years</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SGLT-2	ang. <i>sodium/glucose cotransporter 2</i> – kotransporter sodowo-glukozowy 2
SITA	sitagliptyna
SU	po pochodne sulfonilomocznika
UKPDS	ang. <i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i> – Brytyjskie badanie chorych na cukrzycę typu 2
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia



---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

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

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach:

- ⊕ terapii skojarzonej dwulekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny (chorzy bez względu na poziom HbA<sub>1c</sub> oraz ryzyko sercowo-naczyniowe);
- ⊕ terapii skojarzonej trójlekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny (chorzy z HbA<sub>1c</sub> <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego).

Wnioskowane wskazanie jest zawężone w stosunku do zarejestrowanego. Produkt leczniczy Invokana® będzie dołączany do terapii chorych stosujących już leczenie hipoglikemizujące (wnioskowane wskazanie nie obejmuje zatem stosowania badanej interwencji w ramach monoterapii).

### METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej lek będzie dostępny w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

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

---

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

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

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

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

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykonano model symulacyjny. W modelu tym uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących):

- ⊗ koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych (w tym koszty leku Invokana®);

- ⊕ koszty insuliny;
- ⊕ koszty pasków do oznaczania glukozy we krwi;
- ⊕ koszty leczenia powikłań cukrzycowych.

Ponadto w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariacie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

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

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

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

## **WYNIKI**

### Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ponadto przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* ocena skuteczności względem komparatorów wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych, w tym zmiany stężenia HbA<sub>1c</sub> czy masy ciała.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Invokana® wprowadzony zostanie nowy standard postępowania terapeutycznego w leczeniu wnioskowanej populacji docelowej, który wpłynie nie tylko na poprawę jakości życia chorych, ale także pozwoli na optymalizację terapii chorych z cukrzycą typu 2, umożliwiając im właściwą kontrolę glikemii. Uzupełnione zostanie spektrum możliwości leczenia chorych z cukrzycą typu 2, którzy obecnie nie są leczeni w sposób optymalny i zalecany przez polskie i światowe wytyczne terapeutyczne. Obecnie lek Invokana® i inne inhibitory SGLT-2 są co prawda finansowane w leczeniu cukrzycy typu 2 w Polsce, ale w ramach terapii trójlekowej i w bardzo zawężonym wskazaniu, tj. przed włączeniem insuliny, u chorych z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

---

Należy podkreślić, że flozyny to nowoczesna grupa leków, które oprócz pozytywnych rezultatów obserwowanych w terapii chorych diabetologicznych, wykazują działanie kardioprotekcyjne. Fakt ten wiąże się ze zmniejszoną liczbą powikłań w układzie sercowo-naczyniowym, ale również w obrębie nerek. W efekcie terapia flozynami może zmniejszyć koszty leczenia powikłań cukrzycy. Wytyczne kliniczne, w tym polskie wytyczne [Zalecenia PTD 2020] zalecają stosowanie inhibitorów SGLT-2, do których należy KAN, w ramach leczenia skojarzonego już w II etapie leczenia cukrzycy w ramach terapii dwulekowej i trójlekowej. Należy zauważyć, iż mimo że polskie wytyczne kliniczne leczenia cukrzycy w II etapie leczenia różnicują chorych względem rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej lub przewlekłej choroby nerek (choroba obecna lub nie), to w obu grupach chorych wytyczne zalecają stosowanie inhibitorów SGLT-2.

**Wskazana populacja docelowa obejmuje więc także chorych bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.** Ma to na celu wpisanie się w niezaspokojone potrzeby wyselekcjonowanej grupy chorych, u których występuje największe zapotrzebowanie odnośnie refundacji nowej, skutecznej opcji terapeutycznej. Refundacja leku Invokana® w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię (z wyłączeniem insuliny) w leczeniu chorych z populacji docelowej, mogłaby wpłynąć na poprawę efektów leczenia, a tym samym zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań w tej grupie chorych. Terapia ta także może wydłużyć czas do przejścia chorych na insulinoterapię.

**Należy podkreślić, iż objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana® we wnioskowanej populacji docelowej wpisuje się w *Strategię prewencji i leczenia cukrzycy w Polsce na lata 2015-2025*.** W strategii tej wskazano, iż cukrzyca w Polsce potrzebuje redefinicji, ponieważ dziś nie wystarczy już jej medyczny aspekt. Medycyna bowiem coraz lepiej radzi sobie z cukrzycą, w tyle pozostają rozwiązania systemowe i zrozumienie na poziomie społecznym i indywidualnym. Jednym z priorytetów wskazanych w *Strategii prewencji i leczenia cukrzycy w Polsce na lata 2015-2025* jest **poszerzanie dostępu do opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy pozwalających na utrzymanie optymalnych parametrów cukrzycy, efektywność w zakresie prewencji powikłań i zapobieganie groźnym epizodom hipoglikemii.**

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

---



---

Finansowanie kanagliflozyny u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Invokana® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia pacjentów chorych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.

---

---

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

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

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach:
  - ⊕ terapii skojarzonej dwulekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny (chorzy bez względu na poziom HbA<sub>1c</sub> oraz ryzyko sercowo-naczyniowe);
  - ⊕ terapii skojarzonej trójlekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny (chorzy z HbA<sub>1c</sub> <8 % lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego)

Interwencja:

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

Komparatory:

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

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
  - ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
-

---

⊕ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta przede wszystkim na wynikach przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

---

---

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki skuteczności KAN oraz komparatorów stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na wynikach badań włączonych do *Analizy klinicznej*, danych z literatury oraz badań odnalezionych w ramach przeglądu do jakości życia.

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

---

---

### 3. Perspektywa

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

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Wyniki zostały zaprezentowane zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej.

---

---

## 4. Horyzont czasowy

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

Zważywszy na objawy oraz skalę i ryzyko powikłań związanych z przebiegiem choroby (opisane w *Analizie problemu decyzyjnego*) założono, że leczenie chorego powinno trwać przez całe życie. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Przeciętny wiek chorych dla populacji włączanej do modelu wynosi ok. 57 lat. Biorąc pod uwagę powyższe oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [*Dane GUS – tablice trwania życia*] przyjęto, że ok. 43-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.3.

---

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

Przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* ocena porównawcza skuteczności wnioskowanej interwencji względem komparatorów została wykonana na podstawie wyników badań *CANTATA-SU* (Cefalu 2013, Leiter 2015, Leiter 2016, Patel 2016), *Bataineh 2019*, *CANTATA-D2* (Schrenthaler 2013, Bailey 2014), *CANTATA-MSU* (Wilding 2013), *Russell-Jones 2009* w obrębie następujących punktów końcowych:

- ⊕ stężenie HbA<sub>1c</sub> (np. częstość występowania stężenia docelowego);
- ⊕ stężenie FPG/FBG (poziom glukozy we krwi na czczo);
- ⊕ stężenie PPG;
- ⊕ masa ciała i BMI;
- ⊕ parametry składu ciała;
- ⊕ parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu;
- ⊕ parametry dotyczące stężenia lipidów i insuliny;
- ⊕ zastosowanie glikemicznej terapii ratunkowej.

Analiza skuteczności KAN względem komparatorów wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych, w tym zmiany stężenia HbA<sub>1c</sub>, masy ciała, FPG czy PPG. Należy podkreślić, iż według zaleceń EMA oznaczenie HbA<sub>1c</sub> jest zaakceptowanym wskaźnikiem całkowitej długoterminowej kontroli stężenia glukozy we krwi u chorych na cukrzycę, a zmiana stężenia HbA<sub>1c</sub> o 0,5% uważana jest za istotną klinicznie. W badaniach uwzględnionych w *Analizie klinicznej* w grupach stosujących KAN zmiana stężenia HbA<sub>1c</sub> względem wartości początkowych była większa niż 0,5%, a więc zmiana ta była istotna klinicznie.



---

## 5.2. Profil bezpieczeństwa

Przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* ocena porównawcza bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji względem komparatorów została wykonana w obrębie następujących punktów końcowych:

- ⊕ profil bezpieczeństwa (zgon, działania i zdarzenia niepożądane, ocena parametrów laboratoryjnych);
- ⊕ epizody hipoglikemii.

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, iż w badaniu *CANTATA-SU* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między terapiami KAN+MET oraz GLI+MET w odniesieniu do częstości występowania zgonów (w tym z powodu choroby sercowo-naczyniowej), zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

W badaniu *CANTATA-D2* nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic między terapiami KAN+MET+SU oraz SITA+MET+SU w odniesieniu do częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonego porównania pośredniego nie odnotowano także istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi KAN (w dawce 100 lub 300 mg) w skojarzeniu z MET i SU oraz grupą stosującą terapię InsGLAR+MET+SU w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

W badaniach przedstawionych w niniejszym raporcie hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia występowała istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących KAN+MET niż w grupie kontrolnej (porównanie z GLI+MET) lub z porównywalną częstością w obu grupach (porównanie z InsGLAR+MET+SU oraz porównanie z SITA+MET+SU).

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

---



---

## 6. Technika analityczna

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* analiza ekonomiczna powinna standardowo składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Biorąc pod uwagę fakt, że w badaniach klinicznych nie wykazano dowodów, by istniały jakiegokolwiek istotne statystycznie różnice w przeżyciu chorych leczonych z wykorzystaniem wnioskowanej interwencji oraz komparatorów, w niniejszym raporcie odstępiono od wykonania analizy kosztów-efektywności (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego. Biorąc pod uwagę powyższe, a także z uwagi na wykazaną w ramach *Analizy klinicznej* przewagę w skuteczności wnioskowanej interwencji nad komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

W związku z tym, że w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono randomizowane badanie kliniczne wykazujące wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorami refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* odstępiono od obliczenia wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy*

---

---

*o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 51 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **155 514 PLN**.

---

---

## 7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania kanagliflozyny względem komparatorów uwzględnionych w rozpatrywanym wskazaniu wykonano model symulacyjny. Biorąc pod uwagę przewlekłą, postępującą, a przede wszystkim złożoną charakterystykę cukrzycy i jej powikłań odstąpiono od wykonania klasycznego modelu Markowa. Jednym z ograniczeń tego typu modelu jest bowiem fakt, że wymaga on zdefiniowania wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia, które następują po sobie w sposób sekwencyjny, podczas gdy u chorych z cukrzycą często ujawnia się kilka powikłań jednocześnie. [REDACTED]

### 7.1. Struktura modelu

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

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. W związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii wynikający ze zróżnicowanych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Biorąc pod uwagę przeciętny wiek chorych włączanych do modelu (ok. 57 lat) oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [*Dane GUS – tablice trwania życia*] przyjęto, że ok. 43-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni) odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 7.3. Przyjęto także, że długość cyklu w modelu wynosi 1 rok.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

---

[Redacted text block]

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

### 7.1.1. Modelowanie [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 7.1.2. Modelowanie [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

### 7.1.3. Modelowanie

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 7.1.4. Modelowanie w zakresie śmiertelności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 7.2.

## 7.2. Jakość życia w modelu

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisals*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym w analizie w pierwszej kolejności brano pod uwagę badania, w których jakość życia chorych mierzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych zidentyfikowano 41 publikacji raportujących dane dotyczące użyteczności w omawianym problemie zdrowotnym. Publikacje te opisano w rozdziale 17.1.

Jedyną z odnalezionych publikacji był przegląd systematyczny *Beaudet 2014*, którego celem była identyfikacja badań dostarczających danych na temat użyteczności dla pacjentów z cukrzycą typu 2 doświadczających najistotniejszych powikłań cukrzycowych oraz stworzenie zbioru (preferowanych) użyteczności mających zastosowanie w modelach ekonomicznych i zgodnych z kryteriami NICE. Biorąc pod uwagę kryteria uwzględnione w publikacji *Beaudet 2014*, postanowiono wykorzystać wyniki tego przeglądu w niniejszej analizie ekonomicznej. Należy zauważyć, że w dotychczas wykonanych analizach ocenianych przez AOTMiT [*AE Trulicity*, *AE Vipidia*, *AE Invokana 2018*] wartości z przeglądu *Beaudet 2014* były również wykorzystywane i ich zastosowanie nie budziło wątpliwości.

W poniższej tabeli (Tabela 5.) przedstawiono użyteczności oraz obniżki użyteczności, które wykorzystano w oszacowaniach parametrów modelu (użyteczności stanowiące bezpośrednio

---

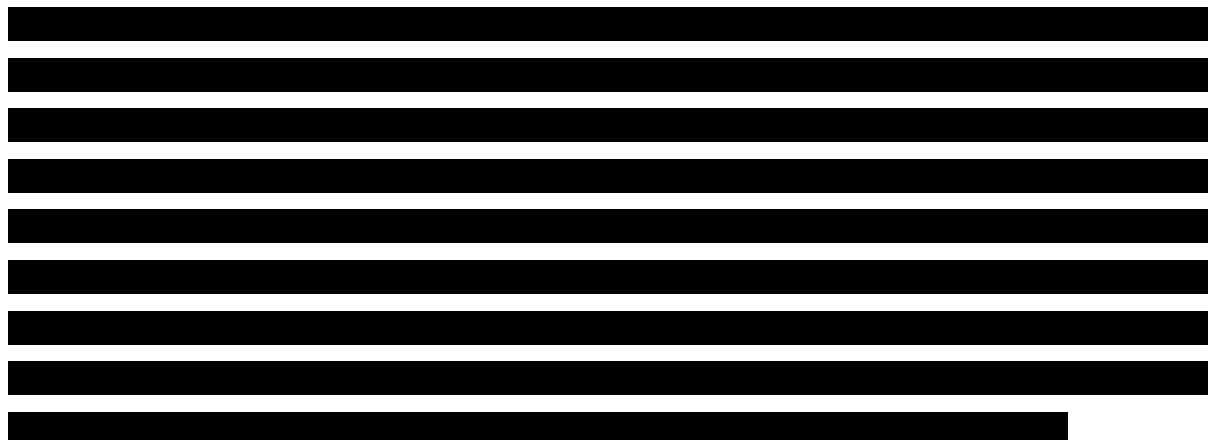
parametry modelu zaprezentowano w Tabeli 19.). W analizie podstawowej do obliczeń przyjęto wartości sugerowane w przeglądzie *Beudet 2014*. W analizie scenariuszy testowano uwzględnienie dolnych (wariant minimalny) i górnych (wariant maksymalny) granic 95% przedziału ufności dla oszacowanych obniżek użyteczności (w związku z brakiem odpowiednich danych dla obniżek użyteczności przypisanych ██████████ w ich przypadku testowano wartości o 50% mniejsze bądź większe niż te, które uwzględniono w analizie podstawowej).

---

**Tabela 5.**  
**Użyteczności oraz obniżki użyteczności uwzględnione w modelowaniu**

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted] <sup>3</sup>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted] <sup>4</sup>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted] <sup>5</sup>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted] <sup>6</sup>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]



### 7.3. Horyzont czasowy w modelu

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

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni. Biorąc pod uwagę strukturę modelu, w analizie podstawowej przyjęto, że ok. 43-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni) równy 43 cyklom rocznym odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej. Zgodnie z danymi przedstawionymi w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej* średnia ważona wieku chorych wyniosła około 57 lat (przyjęta w analizie podstawowej za wiek wejścia do modelu) [*Cefalu 2013, Wilding 2013, Schrenthaler 2013, Russell-Jones 2009*], co przy dostępności danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej (tablice trwania życia obejmują przedział wiekowy do 100. roku życia) [*dane GUS – tablice trwania życia*] pozwala na wykonanie oszacowań w maksymalnie 43-letnim horyzoncie czasowym.







---

Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

## 7.4. Dyskontowanie

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

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

---

---

## 8. Analiza kosztów

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

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

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych (w tym koszty leku Invokana®);
- ⊕ koszty insuliny;
- ⊕ koszty pasków do oznaczania glukozy we krwi;
- ⊕ koszty leczenia powikłań cukrzycowych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

---

**Tabela 6.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych	<p>W <i>Analizie klinicznej</i> wykazano kilka znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (np. zakażenie dróg moczowych, grzybica narządów płciowych) pomiędzy technologią ocenianą a komparatorami. W niniejszej analizie nie uwzględniono jednak kosztów leczenia tych działań niepożądanych, gdyż uznano je za pomijalnie małe. Ponadto, jak wskazują autorzy publikacji, zdarzenia te były nieliczne i miały łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia. W przypadku porównań w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między porównywanymi technologiami bądź też wnioskowana technologia (KAN+MET) wykazywała przewagę względem komparatora (GLI+MET) (brak szacowania kosztów leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych jest zatem w tej sytuacji założeniem konserwatywnym).</p>
Koszty podania leku	<p>Założono, że pacjent przyjmuje każdą z porównywanych terapii samodzielnie, ich podanie nie generuje zatem dodatkowych kosztów w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.</p>

## 8.1. Koszty leków i insuliny

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

### 8.1.1. Kanagliflozyna

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *ChPL Invokana®* określono, że zalecana dawka początkowa KAN to 100 mg podawana raz na dobę. U chorych tolerujących dawkę 100 mg KAN podawaną raz na dobę, którzy mają  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  lub  $CrCl$  (ang. *Creatinine Clearance* – klirens kreatyniny)  $\geq 60 \text{ ml/min}$  i wymagają lepszej kontroli glikemii, można zwiększyć dawkę do 300 mg doustnie raz na dobę. Biorąc pod uwagę konstrukcję badań klinicznych przedstawionych w *Analizie klinicznej* (skuteczność leczenia dla KAN określana oddzielnie dla dawki 100 mg oraz 300 mg), w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przyjęto

upraszczające założenie, że chorzy przyjmują jedną z dobowych dawek 100 mg (1 tabletkę po 100 mg) bądź 300 mg (3 tabletki po 100 mg) w całym horyzoncie czasowym analizy.

Obecnie lek Invokana® nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie finansowany w *Wykazie leków refundowanych* i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3.

Cenę zbytu netto KAN otrzymano od Wnioskodawcy [*dane dostarczone przez Wnioskodawcę*] i wynosi ona [REDAKTOWANE] za opakowanie leku *Invokana® 100 mg, tabletki powlekane*. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto, cenę detaliczną oraz wysokość limitu finansowania.

[REDAKTOWANE]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 7.**  
**Ceny za opakowanie leku *Invokana® 100 mg, tabletki powlekane* uwzględnione w analizie (PLN)**

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Wykorzystując dane o cenach za opakowanie leku Invokana®, a także dobowe dawki przyjęte w analizie, oszacowano dobowy i średnioroczny koszt stosowania KAN w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy. Końcowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
**Średni dobowy i roczny koszt stosowania KAN**



### 8.1.2. Pozostałe doustne leki przeciwcukrzycowe

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

**Tabela 9.**  
**Dobowe dawki MET, SU oraz SITA przyjęte w analizie.**

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

Obecnie MET oraz SU są finansowane we wnioskowanym wskazaniu jako leki dostępne w aptece na receptę (katalog A1) i wydawane są świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Ceny MET oraz SU uwzględnione na potrzeby niniejszej analizy zostały zaczerpnięte z *Wykazu leków refundowanych*.

Leki zawierające SITA nie są refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym na potrzeby niniejszej analizy dla SITA uwzględniono ceny rynkowe przedstawione na stronie internetowej portalu *Medycyna Praktyczna* (ceny w 100% pokrywane przez pacjenta).

Wykorzystując dane o zrefundowanej liczbie opakowań leków zawierających MET oraz SU [Dane refundacyjne NFZ], a także dobowe dawki przyjęte w analizie (Tabela 9.), oszacowano dobowy i średnioroczny koszt stosowania MET i SU w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej. Dodatkowo wykorzystując dane o cenach opakowań leków zawierających SITA, a także dobową dawkę przyjętą w analizie (Tabela 9.), oszacowano dobowy i średnioroczny koszt stosowania SITA (koszt notowany jedynie w perspektywie wspólnej). Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy. Końcowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**  
**Średni dobowy i roczny koszt stosowania MET, SU oraz SITA**

Substancja czynna / terapia	Średni koszt dobowy z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	Średni koszt dobowy z perspektywy wspólnej (PLN)	Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego w skali roku (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej w skali roku (PLN)
<b>do 75. roku życia</b>				
SU	0,16	0,60	59,58	220,93
MET	0,34	0,66	124,88	240,64
SITA	0,00	4,96	0,00	1 813,21
<b>powyżej 75. roku życia</b>				
SU	0,60	0,60	220,93	220,93
MET	0,66	0,66	240,64	240,64
SITA	0,00	4,96	0,00	1 813,21

### 8.1.3. Insuliny

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

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

Źródłem danych dla średniej dobowej dawki poszczególnych typów insuliny (analog długodziałający, insulina NPH, mieszanki insulinowe – insuliny MIX, insulina w bolusie) dla insulinoterapii złożonej jest zwalidowana i oceniona przez AOTMiT analiza ekonomicznej AE *Invokana 2018*. W celu oszacowania odsetków chorych stosujących poszczególne typy insuliny w ramach insulinoterapii złożonej wykorzystano dane z badania *Witek 2012*. W poniższej tabeli przedstawiono średnie dawki insuliny przyjęte w niniejszej analizie.

**Tabela 11.**  
**Dobowe dawki insuliny przyjęte w analizie**

Typ insulinoterapii		Odsetek chorych stosujących daną insulinę	Średnia dobową dawkę (j.m./kg m.c.)	Średnia dobową dawkę (j.m.) <sup>7</sup>	Źródło
Insulinoterapia złożona	Insuliny MIX	66,96%	0,86	75,39	<i>AE Invokana 2018</i>
	Insuliny NPH	29,51%	0,54	47,34	<i>AE Invokana 2018</i>
	Insuliny LAA	3,53%	0,78	68,38	<i>AE Invokana 2018</i>
	Insuliny bolus	33,57% <sup>8</sup>	0,17	14,90	<i>AE Invokana 2018</i>
Insulinoterapia prosta (insuliny bazowe)		100,00%	n/d	24,00	<i>Russell-Jones 2009</i>

Obecnie insuliny są finansowane w analizowanym wskazaniu jako leki dostępne w aptece na receptę (katalog A1) i wydawane są świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową bądź za odpłatnością w wysokości 30% limitu finansowania (insuliny LAA). Ceny insuliny uwzględnione na potrzeby niniejszej analizy zostały zaczerpnięte z *Wykazu leków refundowanych*.

Wykorzystując dane o zrefundowanej liczbie opakowań zawierających insuliny [*Dane refundacyjne NFZ*], a także dobowe dawki przyjęte w analizie (Tabela 11.), oszacowano dobowy i średnioroczny koszt stosowania insuliny w perspektywie płatnika publicznego oraz

<sup>7</sup> Masę ciała (87,7 kg) do obliczenia dobowej dawki w j.m. przyjęto na poziomie średniej ważonej masy ciała z badań włączonych do *Analizy klinicznej*.

<sup>8</sup> Założono, że szybko działające insuliny w bolusie są podawane dodatkowo, w populacji chorych stosujących inne typy insuliny (LAA, NPH lub MIX).

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

**Tabela 12.**  
**Średni dobowy i roczny koszt stosowania insuliny**

Substancja czynna / terapia	Średni koszt dobowy z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	Średni koszt dobowy z perspektywy wspólnej (PLN)	Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego w skali roku (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej w skali roku (PLN)
<b>do 75. roku życia</b>				
Insulinoterapia złożona	4,43	5,36	1 617,90	1 958,77
Insulinoterapia prosta (insuliny bazowe)	1,50	1,70	546,45	620,57
<b>powyżej 75. roku życia</b>				
Insulinoterapia złożona	5,36	5,36	1 958,77	1 958,77
Insulinoterapia prosta (insuliny bazowe)	1,70	1,70	620,57	620,57

#### 8.1.4. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie oraz ceny leków wyznaczono koszty leków w przeliczeniu na dzień i rok leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**  
**Koszty leków uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)**

Substancja czynna / terapia	Średni koszt dobowy z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	Średni koszt dobowy z perspektywy wspólnej (PLN)	Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego w skali roku (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej w skali roku (PLN)
<b>do 75. roku życia</b>				
████████████████████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████
████████████████████	████	████	████	████
SU	0,16	0,60	59,58	220,93
MET	0,34	0,66	124,88	240,64
SITA	0,00	4,96	0,00	1 813,21
Insulinoterapia złożona	4,43	5,36	1 617,90	1 958,77
Insulinoterapia prosta (insuliny bazowe)	1,50	1,70	546,45	620,57
<b>powyżej 75. roku życia</b>				



Substancja czynna / terapia	Średni koszt dobowy z perspektywy płatnika publicznego (PLN)	Średni koszt dobowy z perspektywy wspólnej (PLN)	Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego w skali roku (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej w skali roku (PLN)
SU	0,60	0,60	220,93	220,93
MET	0,66	0,66	240,64	240,64
SITA	0,00	4,96	0,00	1 813,21
Insulinoterapia złożona	5,36	5,36	1 958,77	1 958,77
Insulinoterapia prosta (insuliny bazowe)	1,70	1,70	620,57	620,57

## 8.2. Koszty testów paskowych

W niniejszej analizie uwzględniono koszty testów paskowych do oznaczania stężenia glukozy we krwi, które oszacowano w oparciu o *Wykaz leków refundowanych*. W ramach analizy obliczono średni ważony koszt za test paskowy na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ*.

Przyjęto, że w przypadku leczenia z wykorzystaniem doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz insulinoterapii prostej (insuliny bazowe) testy paskowe będą rozliczane w obrębie wskazania „Cukrzyca”, w ramach którego testy są wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% limitu finansowania. W przypadku leczenia z wykorzystaniem intensywnej insulinoterapii złożonej założono, że testy paskowe będą rozliczane w ramach wskazania „Cukrzyca typu I; Pozostałe typy cukrzycy wymagające co najmniej 3 wstrzyknięć insuliny na dobę oraz terapia cukrzycy za pomocą pompy insulinowej”, w ramach którego testy są wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Średnią opłatę za pasek z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej w ramach różnych kategorii odpłatności przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 14.**  
**Średnia opłata za test paskowy**

Poziom odpłatności	Średnia opłata z perspektywy płatnika publicznego za pasek (PLN)	Średnia opłata z perspektywy wspólnej za pasek (PLN)
30%	0,53	0,77
ryczałt	0,70	0,77

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

**Tabela 15.**  
**Średni roczny koszt wykorzystania testów paskowych w monitorowaniu glikemii**

Terapia	Zużycie pasków na dobę	Zużycie pasków w roku	Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego w skali roku (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej w skali roku (PLN)
Terapia doustna	1,43	522	277,26	400,86
Insulinoterapia złożona	8,00	2922	2034,16	2247,79
Insulinoterapia prosta (insuliny bazowe)	1,99	726	385,94	558,00

Na podstawie przedstawionych wyżej kosztów testów paskowych (Tabela 15.) oraz kosztów leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 (Tabela 13.) wyznaczono bezpośrednio koszty medyczne związane z wykorzystaniem poszczególnych technologii porównywanych w ramach niniejszej analizy ekonomicznej. Koszty te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.

Średnioroczne koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych (koszty leków i pasków)

Terapia	Kategoria kosztowa	do 75. roku życia		powyżej 75. roku życia	
		Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego w skali roku (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej w skali roku (PLN)	Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego w skali roku (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej w skali roku (PLN)
KAN100+MET					
	MET	124,88	240,64	240,64	240,64
	Paski	277,26	400,86	277,26	400,86
KAN300+MET					
	MET	124,88	240,64	240,64	240,64
	Paski	277,26	400,86	277,26	400,86
KAN100+MET+SU					
	MET	124,88	240,64	240,64	240,64
	SU	59,58	220,93	220,93	220,93
	Paski	277,26	400,86	277,26	400,86
KAN300+MET+SU					
	MET	124,88	240,64	240,64	240,64
	SU	59,58	220,93	220,93	220,93
	Paski	277,26	400,86	277,26	400,86
MET+SU	MET	124,88	240,64	240,64	240,64
	SU	59,58	220,93	220,93	220,93
	Paski	277,26	400,86	277,26	400,86

Terapia	Kategoria kosztowa	do 75. roku życia		powyżej 75. roku życia	
		Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego w skali roku (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej w skali roku (PLN)	Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego w skali roku (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej w skali roku (PLN)
	Suma	461,71	862,43	738,83	862,43
INS+MET+SU	Insuliny	546,45	620,57	620,57	620,57
	MET	124,88	240,64	240,64	240,64
	SU	59,58	220,93	220,93	220,93
	Paski	385,94	558,00	385,94	558,00
	Suma	1 116,84	1 640,14	1 468,08	1 640,14
SITA+MET+SU	SITA	0,00	1 813,21	0,00	1 813,21
	MET	124,88	240,64	240,64	240,64
	SU	59,58	220,93	220,93	220,93
	Paski	277,26	400,86	277,26	400,86
	Suma	461,71	2 675,64	738,83	2 675,64
Insulinoterapia złożona	Insuliny	1 617,90	1 958,77	1 958,77	1 958,77
	MET	124,88	240,64	240,64	240,64
	Paski	2 034,16	2 247,79	2 034,16	2 247,79
	Suma	3 776,94	4 447,20	4 233,57	4 447,20

### 8.3. Koszty leczenia powikłań

Koszty te zostały oszacowane na podstawie wyników już zweryfikowanej i ocenionej przez AOTMiT analizy ekonomicznej wykonanej w ramach poprzedniego wniosku refundacyjnego dla leku Invokana® [AE Invokana 2018], aby otrzymać najbardziej wiarygodne wartości.

Koszty leczenia poszczególnych powikłań zostały w pierwszej kolejności zaktualizowane na grudzień 2020 r.<sup>9</sup> z wykorzystaniem współczynników zmiany cen w zakresie zdrowia<sup>10</sup> [Dane

<sup>9</sup> Z tego okresu pochodzą najbardziej aktualne dane GUS dotyczące współczynników zmiany cen w zakresie zdrowia

<sup>10</sup> W przypadku analizy AE Invokana 2018 uwzględniono datę określającą aktualność poszczególnych wycen

---

*GUS – zdrowie*], a następnie otrzymane wartości wykorzystano w oszacowaniach analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości (zaktualizowane koszty z wariantu prawdopodobnego z *AE Invokana 2018* uwzględniono w analizie podstawowej, zaś zaktualizowane koszty z wariantów minimalnego i maksymalnego z *AE Invokana 2018* testowano w analizie wrażliwości).

Przedstawione wyżej podejście zostało zastosowane także we wspomnianej już analizie ekonomicznej *AE Invokana 2018*, ale także innych analizach zwalidowanych przez AOTMiT w ramach wniosków związanych z objęciem refundacją produktów leczniczych stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 [*AE Vipidia*] i nie zostało zakwestionowane w ramach analiz weryfikacyjnych AOTMiT [*AWA Invokana*, *AWA Vipidia*]. W związku z tym ten sam sposób oszacowania kosztów leczenia poszczególnych powikłań wykorzystano także w niniejszej analizie. Szczegółowe kalkulacje przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, a ostateczne wyniki wykorzystane bezpośrednio w modelu w poniższej tabeli.

---

**Tabela 17.**  
**Koszty leczenia powikłań cukrzycowych uwzględnione w modelu**

	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted] 11	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted] 12	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted] 13	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted] 14	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

## 8.4. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące uwzględnione w analizie podstawowej zostały podsumowane w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**  
**Koszty różniące w skali roku – podsumowanie**

Substancja czynna / terapia	Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego w skali roku (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej w skali roku (PLN)
<b>Koszty leków do 75 r. ż.</b>		
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████
SU	59,58	220,93
MET	124,88	240,64
SITA	0,00	1 813,21
Insulinoterapia złożona	1 617,90	1 958,77
Insulinoterapia prosta (insuliny bazowe)	546,45	620,57
<b>Koszty leków powyżej 75 r. ż.</b>		
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████
SU	220,93	220,93
MET	240,64	240,64
SITA	0,00	1 813,21
Insulinoterapia złożona	1 958,77	1 958,77
Insulinoterapia prosta (insuliny bazowe)	620,57	620,57
<b>Koszty testów paskowych do monitorowania glikemii</b>		
Terapia doustna	277,26	400,86
Insulinoterapia złożona	2 034,16	2 247,79
Insulinoterapia prosta (insuliny bazowe)	385,94	558,00
<b>Koszty leczenia powikłań cukrzycowych</b>		
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	██████

Substancja czynna / terapia	Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego w skali roku (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej w skali roku (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



---

## 9. Założenia i dane wejściowe

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

**Tabela 19.**  
**Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
<b>Parametry modelu</b>					
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	<i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	alter	0%		
Dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Dni w miesiącu	30,44	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość cyklu (tygodnie)	52,18	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość cyklu (dni)	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Długość cyklu (lata)	1,00	n/d	n/d	n/d	Założenie
Horyzont czasowy (cykle)	43	alter	5	Analiza podstawowa: w związku z tym, że zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy Wartość alter 1: 5-letni horyzont czasowy Wartość alter 2: 20-letni horyzont czasowy	Założenie
		alter	20		
Próg opłacalności (PLN/QALY)	155 514	n/d	n/d	n/d	<i>Obwieszczenie Prezesa GUS</i>













Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Wiek wejścia do modelu (lata)	56,6	n/d	n/d	Średnia ważona z badań włączonych do <i>Analizy klinicznej</i> Wartość min: minimalny średni wiek notowany w poszczególnych badaniach Wartość max: maksymalny średni wiek notowany w poszczególnych badaniach	<i>Cefalu 2013, Wilding 2013, Schrenthaler 2013, Russell-Jones 2009</i>
Odsetek mężczyzn	53,6%	alter	44,5%	Analiza podstawowa: średnia ważona z badań włączonych do <i>Analizy klinicznej</i> Wartość alter: średnia za lata 2013-2018 wyznaczona na podstawie danych z <i>Raportu NFZ</i> (pomimo tego, że w raporcie przedstawiono wartości dla populacji polskiej, celem zachowania spójności danych wsadowych modelu wartość parametru w analizie podstawowej oszacowano na podstawie danych z badań zagranicznych, ponieważ inne parametry modelu także zostały oszacowane na podstawie danych z tychże badań, np. średnia masa ciała)	<i>Cefalu 2013, Wilding 2013, Schrenthaler 2013, Russell-Jones 2009, Raport NFZ</i>
Masa ciała (kg)	87,7	n/d	n/d	Średnia ważona z badań włączonych do <i>Analizy klinicznej</i> (parametr nietestowany w AW, ponieważ nie ma bezpośredniego wpływu na wynik inkrementalny analizy)	<i>Cefalu 2013, Wilding 2013, Schrenthaler 2013, Russell-Jones 2009</i>
Wzrost (m)	1,67	n/d	n/d	Średnia ważona z badań włączonych do <i>Analizy klinicznej</i> (do obliczeń wartości BMI)	<i>Cefalu 2013, Wilding 2013, Schrenthaler 2013, Russell-Jones 2009</i>



Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
Wysokość płacy minimalnej (PLN)	2 800,00	n/d	n/d	n/d	Rozporządzenie Rady Ministrów
DDD kanagliflozyny do oszacowań cen w grupie limitowej (mg)	100	n/d	n/d	Według danych WHO DDD wynosi 200 mg, ale dane z aktualnie obowiązującego Wykazu leków refundowanych wskazują, że w obliczeniach uwzględniono 100 mg	Założenie
DDD podstawy limitu w grupie – dapagliflozyny (mg)	10	n/d	n/d	n/d	Dane WHO
<b>Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)</b>					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
<b>Parametry kosztowe</b>					
VAT	8%	n/d	n/d	<i>Ustawa o refundacji</i>	<i>Ustawa o refundacji</i>
Marża hurtowa	5%	n/d	n/d	<i>Ustawa o refundacji</i>	<i>Ustawa o refundacji</i>
					
					
Koszt leczenia powikłań	Tabela 17.	n/d	n/d	Rozdział 8.3.	Rozdział 8.3.
Koszt leczenia porównywanymi interwencjami	Tabela 16.	n/d	n/d	Rozdział 8.1. i rozdział 8.2	Rozdział 8.1. i rozdział 8.2



---





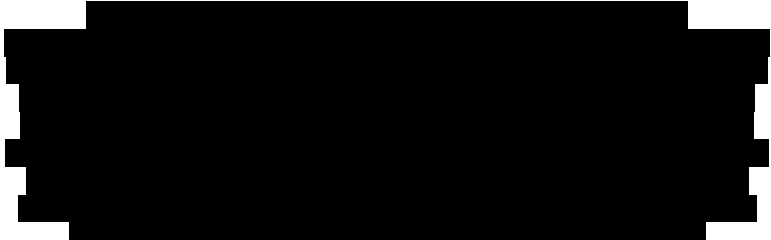

W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

---

**Tabela 20.**  
**Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości**

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie scenariuszy są regulowane przez <i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Źródło danych dla dobowych dawek insuliny	AE Invokana 2018	WHO	Dobowe dawki uwzględnione w analizie podstawowej dla poszczególnych typów insuliny zostały przyjęte na podstawie danych ze zwalidowanej przez AOTMiT analizy ekonomicznej <i>AE Invokana 2018</i> (Tabela 11.). W analizie scenariuszy testowano uwzględnienie wartości publikowanej przez WHO, tj. DDD (40 j.m.) jako dobowej dawki dla wszystkich typów insuliny	<i>AE Invokana 2018, Dane WHO</i>
Zestaw kosztów leczenia powikłań	wariant prawdopodobny	wariant minimalny wariant maksymalny	Koszty leczenia poszczególnych powikłań cukrzycowych oszacowano na podstawie danych pochodzących z <i>AE Invokana 2018</i> i zaktualizowano z wykorzystaniem współczynników zmiany cen w zakresie zdrowia [ <i>Dane GUS - zdrowie</i> ]. W analizie podstawowej uwzględniono wariant prawdopodobny tych oszacowań, zaś w analizie scenariuszy testowano uwzględnienie zestawów minimalnych i maksymalnych kosztów poszczególnych powikłań (Tabela 17.)	<i>AE Invokana 2018, Dane GUS - zdrowie</i>

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
		 		

---

## 10. Wyniki analizy

### 10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej (w niniejszej analizie uwzględniono dostosowanie ceny za opakowanie leku *Invokana*® 100 mg, *tabletki powlekane*). Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne przedstawiono w poniższych tabelach.<sup>15</sup>

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej, w wariancie z RSS i bez RSS.











## 10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności kosztów oraz wyników zdrowotnych został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy i wymieniono je w rozdziale 9. (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy<sup>16</sup>).

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu. Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej, w wariantach bez oraz z uwzględnieniem RSS.

**Tabela 25.**  
**Zestawienie kosztów i konsekwencji w porównaniu KAN100+MET vs MET+SU**

Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólnej	
	Koszt	Wynik zdrowotny	Koszt	Wynik zdrowotny
...	...	...	...	...
...				
...	...	...	...	...
...				
...	...	...	...	...
...				
...	...	...	...	...
...				
...	...	...	...	...
...				
...	...	...	...	...
...				

<sup>16</sup> przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

**Tabela 26.**

**Zestawienie kosztów i konsekwencji w porównaniu KAN300+MET vs MET+SU**

Kategoria	KAN300+MET		MET+SU	
	Koszt	Konsekwencja	Koszt	Konsekwencja
Koszt całkowity	...	...	...	...
	...	...	...	...
...				
Koszt	...	...	...	...
	...	...	...	...
...				
Koszt	...	...	...	...
	...	...	...	...
...				
Koszt	...	...	...	...
	...	...	...	...
...				
Koszt	...	...	...	...
	...	...	...	...
...				

**Tabela 27.**

**Zestawienie kosztów i konsekwencji w porównaniu KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU**

Kategoria	KAN300+MET+SU		SITA+MET+SU	
	Koszt	Konsekwencja	Koszt	Konsekwencja
Koszt całkowity	...	...	...	...
	...	...	...	...
...				
Koszt	...	...	...	...
	...	...	...	...
...				
Koszt	...	...	...	...
	...	...	...	...
...				
Koszt	...	...	...	...
	...	...	...	...
...				
Koszt	...	...	...	...
	...	...	...	...
...				



---

## 11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 9.

Ze względu na znaczne rozmiary tabel wynikowych szczegółowe rezultaty jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy przedstawiono w załączniku (rozdział 17.5.).

---

---

## 12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników analizy ekonomicznej należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, które mają potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. [REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym, że modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AWW miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR lub jest niemożliwe ze względu na założenia modelu (zmianie ulega cały zestaw parametrów jednocześnie), odstąpiono od wykonania analizy probabilistycznej. W ramach raportu wykonano jednak rozbudowaną analizę scenariuszy.

---

---

## 13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 17.5.

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

### 13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach analizy ekonomicznej (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

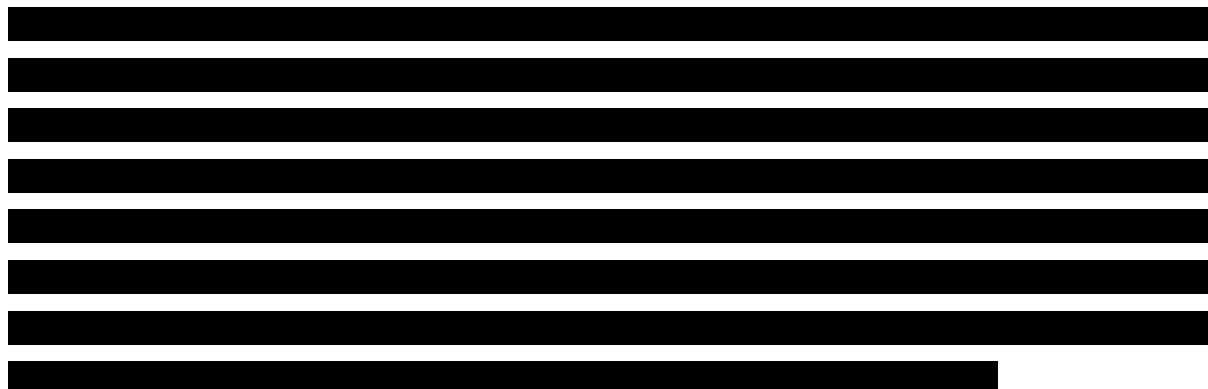
---

**Tabela 30.**  
**Wyniki walidacji wewnętrznej – testowanie wpływu wartości parametrów modelu na wyniki analizy<sup>17</sup>**

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

<sup>17</sup> Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w wariacie z RSS dla porównania KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU





**Tabela 31.**  
**Wyniki walidacji wewnętrznej – testowanie wpływu wartości zmiennych losowych na wyniki analizy**

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

### 13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisywanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy dla populacji wskazanej we wniosku (rozdział 17.2.5.) odnaleziono 11 analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Invokana® (kanagliflozyna).

W przypadku wszystkich 11 analiz odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego udowodniono efektywność kosztową schematów leczenia z kanagliflozyną względem rozpatrywanych komparatorów. Należy jednak zauważyć, że analizy oparte były o odmienne zestawy założeń, a wśród różnic wyróżnić można:

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

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

W ramach przeglądu odnaleziono 2 publikacje [*Szurto 2014a* i *Szurto 2014b*], w których przedstawiono wyniki przeprowadzonych w Polsce analiz CUA dla porównań: KAN100+MET+SU vs insuliny NPH+MET+SU, KAN300+MET+SU vs insuliny NPH+MET+SU oraz KAN100+MET vs SU(glimepiryd)+MET, KAN300+MET vs SU(glimepiryd)+MET. Należy zauważyć, że uwzględnione w wymienionych publikacjach komparatory (insuliny NPH+MET+SU oraz glimepiryd+MET) stanowią zawężenie komparatorów rozważanych w niniejszej analizie ekonomicznej, bowiem insuliny NPH są jednym z typów insuliny bazowych, a glimepiryd jest jedną z 3 substancji czynnych w ramach SU refundowanych w Polsce. Ponadto w niniejszej analizie ekonomicznej w ramach porównania terapii trójlekowych nie uwzględniano populacji chorych z  $HbA_{1c} \geq 8\%$  oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W związku z powyższym porównywanie kosztów inkrementalnych przedstawionych w publikacjach *Szurto 2014a* i *Szurto 2014b* oraz uzyskanych w ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie można uznać za uzasadnione.

### 13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* ten element walidacji powinien polegać na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Zgodnie z *Wytycznymi NICE* istnieją ograniczone

---

dowody na długookresową skuteczność leczenia z wykorzystaniem terapii obniżających poziom glukozy, do których należą inhibitory SGLT-2.

---

---

## 14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy. Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.

[Redacted content]

[Redacted content]

---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Biorąc pod uwagę objawy oraz progresywny charakter choroby założono, że leczenie chorego powinno trwać przez całe życie. W związku z tym w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy, który technicznie określono na około 43 lat. Założono również, że jeden rok ma 365,25 dni.

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

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

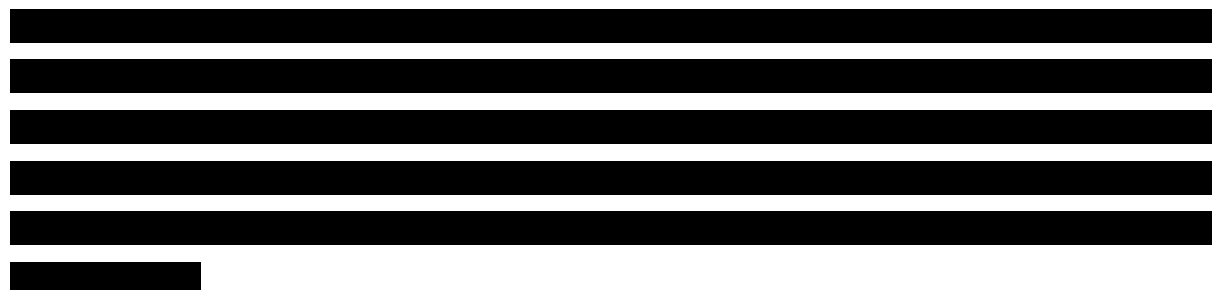
---

## 15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania kanagliflozyny (Invokana®) w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model symulacyjny wykonany *de novo*. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach badań, na podstawie której przeprowadzono ocenę porównawczą skuteczności kanagliflozyny względem komparatorów w ramach *Analizy klinicznej*. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych*, danych z portalu *Medycyna Praktyczna* oraz *Danych refundacyjnych NFZ*.

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



Finansowanie kanagliflozyny u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

---

---

## 16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie odnaleziono jednaście publikacji: *Sabapathy 2016*, *Ektare 2014*, *Granados 2014*, *Bacon 2014a*, *Bacon 2014b*, *Szmurlo 2014a*, *Szmurlo 2014b*, *Troelsgaard 2014a*, *Troelsgaard 2014b*, *Troelsgaard 2014c*, *Troelsgaard 2014d*. Szczegóły dotyczące poszczególnych analiz zostały przedstawione w poniższej tabeli.

---

**Tabela 32.**  
**Charakterystyka publikacji włączonych w ramach przeglądu innych analiz ekonomicznych**

Publikacja	Typ analizy	Populacja	Kraj analizy	Model	Porównywane schematy leczenia	Horyzont czasowy analizy	Perspektywa	Inkrementalny koszt całkowity	Inkrementalne QALY	Wynik analizy	Efektywność kosztowa KAN
Sabapathy 2016	CUA	pacjenci z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii MET+SU	Kanada	ECHO-T2DM <sup>18</sup>	KAN300+MET+SU vs SITA100+MET+SU	40 lat	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	- 2217 USD <sup>19</sup>	0,31	dominacja	Tak
					KAN100+MET+SU vs SITA100+MET+SU			- 2560 USD	0,28	dominacja	Tak
Ektare 2014	CMA	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2	USA	model wykonany w MS Excel	KAN300+MET+SU vs SITA100+MET+SU	1 rok	systemu ochrony zdrowia w USA	- 215 USD	n/d	- 215 USD (koszt inkrementalny)	Tak
Granados 2014	CUA	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2	Francja	IMS CORE Diabetes Model	KAN <sup>20</sup> +MET+SU vs SITA+MET+SU	b/d	b/d	- 286 EUR <sup>21</sup>	0,05	dominacja	Tak

<sup>18</sup> The Economic and Health Outcomes Model of T2DM (ECHO-T2DM) jest symulacyjnym modelem stochastycznym wykorzystującym strukturę modelu Markowa, w ramach którego wykonywane są oszacowania efektywności kosztowych różnych schematów leczenia w cukrzycy typu 2. Model ten został oceniony przez różne agencje HTA, w tym przez NICE.

<sup>19</sup> USD – dolary amerykańskie

<sup>20</sup> W przypadku KAN założono średnią ważoną wyników dla dawek 100 mg i 300 mg w proporcji 50:50

<sup>21</sup> EUR – euro



Publikacja	Typ analizy	Populacja	Kraj analizy	Model	Porównywane schematy leczenia	Horyzont czasowy analizy	Perspektywa	Inkrementalny koszt całkowity	Inkrementalne QALY	Wynik analizy	Efektywność kosztowa KAN
Bacon 2014a	CUA	pacjenci z cukrzycą typu 2	Irlandia	ECHO-T2DM	KAN <sup>22</sup> +MET+SU vs SITA100+MET+SU	dożywotni	pacjenta	108 EUR	0,093	ICUR = 1172 EUR/QALY	Tak
Bacon 2014b	CUA	pacjenci z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii MET	Irlandia	ECHO-T2DM	KAN <sup>23</sup> +MET vs SU+MET	dożywotni	b/d	2404 EUR	0,215	ICUR = 11191 EUR/QALY	Tak
Szmurlo 2014a	CUA	pacjenci z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii MET+SU	Polska	IMS CORE Diabetes Model	KAN100+MET+SU vs insuliny NPH+MET+SU	b/d	płatnika publicznego w Polsce	b/d	0,084	ICUR = 4477 PLN/QALY	Tak
					KAN300+MET+SU vs insuliny NPH+MET+SU			b/d	0,106	ICUR = 69081 PLN/QALY	Tak
Szmurlo 2014b	CUA	pacjenci z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii MET	Polska	IMS CORE Diabetes Model	KAN100+MET vs SU(glimepiryd)+MET	b/d	płatnika publicznego w Polsce	b/d	0,112	ICUR = 28454 PLN/QALY	Tak
					KAN300+MET vs SU(glimepiryd)+MET			b/d	0,14	ICUR = 73102 PLN/QALY	Tak
Troelsgaard 2014a	CUA	pacjenci z cukrzycą typu 2	Norwegia	IMS CORE	KAN <sup>24</sup> +MET vs SU+MET	b/d	b/d	5757,80 NOK <sup>25</sup>	0,0726	ICUR = 79309 NOK/QALY	Tak

<sup>22</sup> W przypadku KAN założono przyjmowanie dawki 100 mg, a w razie potrzeby podnoszonej do dawki 300 mg w celu lepszej kontroli glikemii

<sup>23</sup> j.w.

<sup>24</sup> W przypadku KAN założono średnią ważoną wyników dla dawek 100 mg i 300 mg w proporcji 80:20

<sup>25</sup> NOK – korony norweskie

Publikacja	Typ analizy	Populacja	Kraj analizy	Model	Porównywane schematy leczenia	Horyzont czasowy analizy	Perspektywa	Inkrementalny koszt całkowity	Inkrementalne QALY	Wynik analizy	Efektywność kosztowa KAN
				Diabetes Model	KAN <sup>26</sup> +MET+SU vs SITA+MET+SU			- 556 NOK	0,021	dominacja	Tak
Troelsgaard 2014b	CUA	pacjenci z cukrzycą typu 2	Portugalia	IMS CORE Diabetes Model	KAN <sup>27</sup> +MET+SU vs SITA100+MET+SU	30 lat	społeczna	- 171 EUR	0,033	dominacja	Tak
Troelsgaard 2014c	CUA	pacjenci z cukrzycą typu 2	Słowacja	IMS CORE Diabetes Model	KAN100+MET+SU vs SITA100+MET+SU	b/d	płatnika publicznego na Słowacji	b/d	b/d	ICUR = 5251 EUR/QALY	Tak
Troelsgaard 2014d	CUA	pacjenci z cukrzycą typu 2	Czechy	IMS CORE Diabetes Model	KAN100+MET vs SU(glimepiryd)+MET	b/d	płatnika publicznego w Czechach	b/d	b/d	ICUR = 626939 Kc/QALY <sup>28</sup>	Tak
					KAN100+MET+SU vs SITA100+MET+SU			b/d	b/d	ICUR = 335759 Kc/QALY	Tak

<sup>26</sup> W przypadku KAN założono średnią ważoną wyników dla dawek 100 mg i 300 mg w proporcji 80:20

<sup>27</sup> W przypadku KAN założono średnią ważoną wyników dla dawek 100 mg i 300 mg w proporcji 65:35

<sup>28</sup> Kc – korony czeskie

---

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR, jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

---

---

## 17. Załączniki

### 17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

##### Kryteria włączenia badań:

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

##### Kryteria wykluczenia badań:

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

#### 17.1.2. Strategia wyszukiwania

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

---

**Tabela 33.**

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"Type 2 Diabetes Mellitus"	151 432
#2	"Noninsulin Dependent" OR "Noninsulin-Dependent" OR "Non Insulin Dependent" OR "Non-Insulin Dependent" OR "Non-Insulin-Dependent" OR "insulin independent" OR "Ketosis Resistant" OR "Ketosis-Resistant" OR "slow onset" OR "slow-onset" OR "Maturity Onset" OR "Maturity-Onset" OR "Adult Onset" OR "Adult-Onset"	30 310
#3	#1 AND #2	10 542
#4	T2DM	21 624
#5	#3 OR #4	31 978
#6	"quality-adjusted life year" OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D	18 225
#7	#5 AND #6	101

Data ostatniego wyszukiwania: 23.09.2020

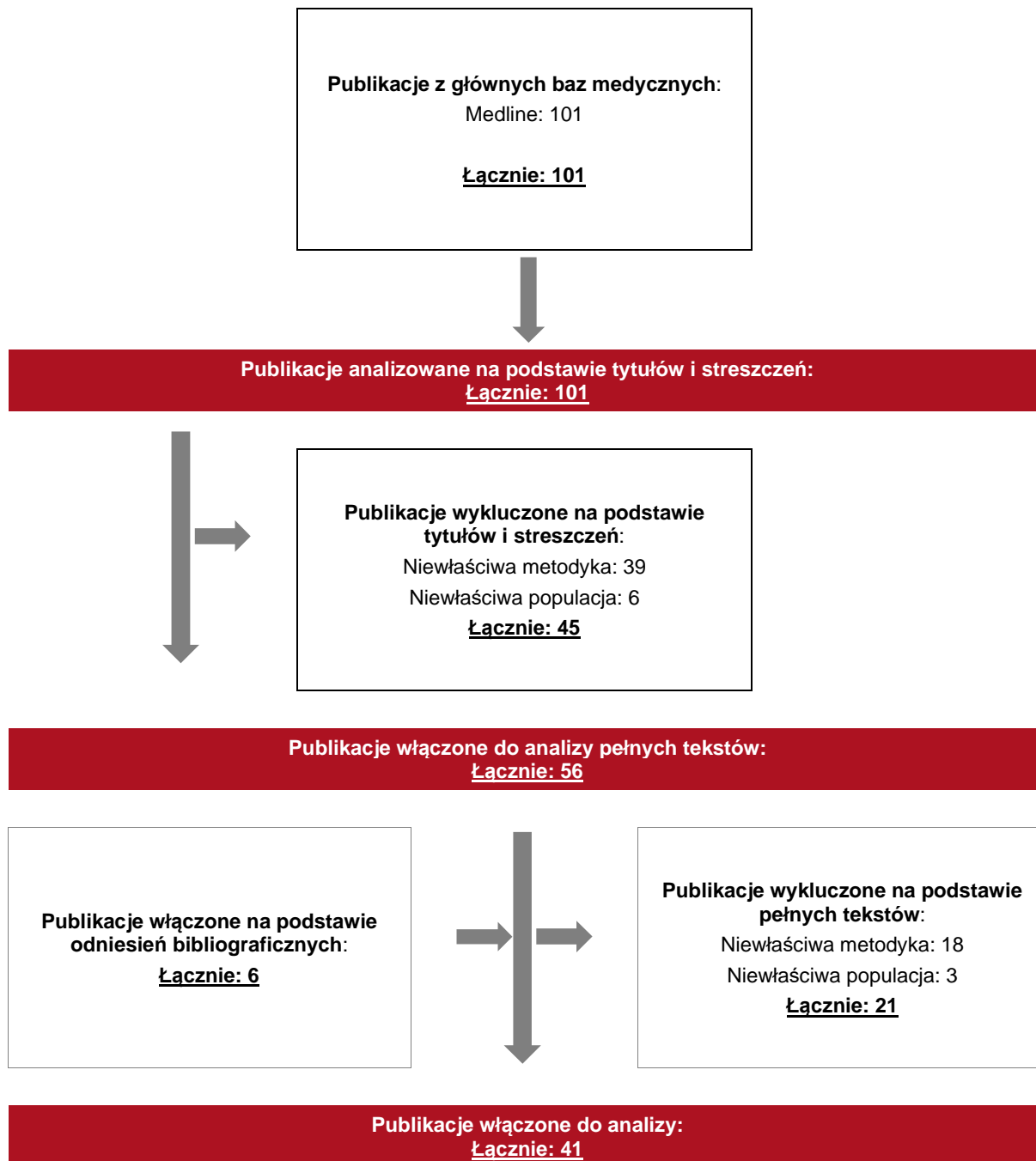
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

### 17.1.3. Selekcja badań

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

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 101 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 56 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 41 publikacji do oceny jakości życia chorych.

#### 17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 41 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Tomita 2020, Boye 2020, Azharuddin 2020, Ishaq 2020, Hashimoto 2020, Gu 2020, Yfantopoulos 2020, Pham 2020, Pratipanawatr 2019, Hussain 2019, Munsour 2019, Yang 2019, Arifin 2019, Torre 2018, Babenko 2019, Pinchevsky 2018, Lim 2018, Nguyen 2018, Pan 2018, Modarresnia 2018, Iqbal 2017, Pagkalos 2017, Wang 2016, Koh 2016, Farshchi 2016, van Giessen 2016, Nazir 2015, Ekwunife 2016, Grandy 2016, Koekkoek 2015, Pan 2014, Yang 2014, Shingler 2014, O'Shea 2014, Beaudet 2014, Clarke 2002, Wasserfallen 2004, Fenwick 2012, Lee 2012, Currie 2006 oraz Bagust 2005.*

Celem przeglądu systematycznego *Beaudet 2014* była identyfikacja badań dostarczających danych na temat użyteczności chorych na cukrzycę typu 2 doświadczających najistotniejszych powikłań cukrzycowych oraz stworzenie zbioru (preferowanych) użyteczności mających zastosowanie w modelach ekonomicznych i zgodnych z kryteriami NICE.

[Redacted text block]

**Tabela 34.**  
**Zestawienie użyteczności oraz obniżek użyteczności zalecanych w modelowaniu powikłań cukrzycowych na podstawie przeglądu *Beaudet 2014***

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] <sup>29</sup>	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] <sup>30</sup>	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Należy zauważyć, że w dotychczas wykonanych analizach ocenianych przez AOTMiT [AE *Trulicity*, AE *Vipidia*, AE *Invokana 2018*] wartości z przeglądu *Beaudet 2014* były również wykorzystywane i ich zastosowanie nie budziło wątpliwości. W związku z tym przyjęto, że użyteczności opisywane jako zalecane do stosowania w ramach modelowania ekonomicznego do momentu wykonania przeglądu *Beaudet 2014* zostały określone w sposób prawidłowy. W przypadku pozostałych badań (publikowanych po przeglądzie *Beaudet 2014*) metody i wyniki pomiaru użyteczności odpowiadających poszczególnym stanom zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

---

---



**Tabela 35.**

**Stany zdrowia i odpowiadające im użyteczności określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych**

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Użyteczność	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Tomita 2020	EQ-5D	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,82	b.d.	1 273
Boye 2020	EQ-5D-5L	Chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący dulaglutyd – początek leczenia	0,84	± 0,21	1 103
		Chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący liraglutyd – początek leczenia	0,83	± 0,23	1 018
		Chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący dulaglutyd oraz liraglutyd – początek leczenia	0,83	± 0,22	2 121
Azharuddin 2020	EQ-5D	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,79	± 0,22	300
Ishaq 2020	EQ-5D	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,48	± 0,36	300
Hashimoto 2020	EQ-5D	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,79	± 0,17	342
Gu 2020	EQ-5D	Chorzy z cukrzycą typu 2 z powikłaniami	0,562	(0,548; 0,577)*	802
		Ostry zawał serca	0,434	(0,394; 0,473)*	112
		Zastoinowa niewydolność serca	0,471	(0,433; 0,510)*	88
		Udar mózgu	0,472	(0,436; 0,508)*	153
		Schyłkowa niewydolność nerek	0,693	(0,670; 0,717)*	115
		Amputacja	0,395	(0,341; 0,448)*	10
Yfantopoulos 2020	EQ-5D-5L	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,713	± 0,239	938
Pham 2020	EQ-5D-5L	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,94**	(0,85; 1,00)***	214
		Retinopatia	0,92**	(0,81; 1,00)***	10
Pratipanawatr 2019	EQ-5D-3L	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,79	± 0,31	457
Hussain 2019	EQ-5D-3L	Chorzy z cukrzycą typu 2 z przewlekłą chorobą nerek w 1 stadium	0,88	± 0,14	38
		Chorzy z cukrzycą typu 2 z przewlekłą chorobą nerek w 2 stadium	0,83	± 0,22	44
		Chorzy z cukrzycą typu 2 z przewlekłą chorobą nerek w 3 lub 4 stadium	0,73	± 0,23	14

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Użyteczność	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Munsour 2019	EQ-5D-5L	Chorzy z cukrzycą typu 2 – początek leczenia	0,767	± 0,246	140
		Chorzy z cukrzycą typu 2 – po 3 miesiącach	0,837	± 0,233	74
		Chorzy z cukrzycą typu 2 – po 6 miesiącach	0,877	± 0,204	71
		Chorzy z cukrzycą typu 2 – początek leczenia (grupa interwencyjna)	0,730	± 0,262	66
		Chorzy z cukrzycą typu 2 – po 3 miesiącach (grupa interwencyjna)	0,837	± 0,233	43
		Chorzy z cukrzycą typu 2 – po 6 miesiącach (grupa interwencyjna)	0,939	± 0,163	42
		Chorzy z cukrzycą typu 2 – początek leczenia (grupa kontrolna)	0,796	± 0,202	74
		Chorzy z cukrzycą typu 2 – po 3 miesiącach (grupa kontrolna)	0,837	± 0,292	31
		Chorzy z cukrzycą typu 2 – po 6 miesiącach (grupa kontrolna)	0,796	± 0,233	29
Yang 2019	EQ-5D-5L	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,817	(0,741; 0,848)	72
		Chorzy z cukrzycą typu 2	0,848	(0,768; 0,848)	296
Arifin 2019	EQ-5D-5L	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,77	(0,75; 0,79)*	907
		Chorzy z cukrzycą typu 2 bez powikłań	0,80	(0,76; 0,83)*	269
Torre 2018	EQ-5D-3L	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,68	± 0,28	1 265
Babenko 2019	EQ-5D	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,700	± 0,100	106
Pinchevsky 2018	EQ-5D	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,75	± 0,22	144
		Chorzy z cukrzycą typu 2	0,80	± 0,23	146
Lim 2018	EQ-5D	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,849	± 0,205	525
Nguyen 2018	EQ-5D	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,80	± 0,20	171
Pan 2018	EQ-5D-5L	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,986	± 0,045	722
		Jednostronna retinopatia	0,971	± 0,082	56
		Obustronna retinopatia	0,970	± 0,145	102
Modarresnia 2018	EQ-5D-3L	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,84	b.d.	169
Iqbal 2017	EQ-5D	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,48	± 0,36	300

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Użyteczność	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Pagkalos 2017	EQ-5D-3L	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,8	± 0,2	218
Wang 2016	EQ-5D-3L	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,786	± 0,299	121
	EQ-5D-5L	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,795	± 0,278	121
Koh 2016	EQ-5D-5L	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,91	± 0,16	50
Farshchi 2016	EQ-5D-3L	Chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący dwufazową insulinę aspart 30 – początek leczenia	0,59	± 0,03	82
		Chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący dwufazową insulinę aspart 30 – po 48 tygodniach leczenia	0,73	± 0,04	82
		Chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący tradycyjną insulinę ludzką – początek leczenia	0,64	± 0,11	82
		Chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący tradycyjną insulinę ludzką – po 48 tygodniach leczenia	0,66	± 0,06	82
van Giessen 2016	EQ-5D	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,868	b.d.	233
Nazir 2015	EQ-5D	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,471	± 0,336	392
Ekwunife 2016	EQ-5D-3L	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,78	± 0,21	226
Grandy 2016	EQ-5D	Chorzy z cukrzycą typu 2 w ramieniu placebo – początek leczenia	0,85	b.d.	108
		Chorzy z cukrzycą typu 2 w ramieniu dapagliflozyny – początek leczenia	0,85	b.d.	108
		Chorzy z cukrzycą typu 2 w ramieniu placebo – po 52 tygodniach leczenia	0,84	(0,80; 0,88)*	108
		Chorzy z cukrzycą typu 2 w ramieniu dapagliflozyny – po 52 tygodniach leczenia	0,86	(0,83; 0,89)*	108
Koekkoek 2015	EQ-5D	Chorzy z cukrzycą typu 2	0,83	± 0,2	165
Pan 2014	EQ-5D-5L	Retinopatia	0,843	± 0,15	136
	EQ-5D-3L	Retinopatia	0,870	± 0,17	
Yang 2014	EQ-5D	Chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący dwufazową insulinę aspart 30 – początek leczenia	0,875	± 0,179	6 220

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Użyteczność	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
		<b>Chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący dwufazową insulinę aspart 30 – po 24 tygodniach leczenia</b>	0,893	± 0,160	
Shingler 2014	EQ-5D	<b>Chorzy z cukrzycą typu 2</b>	0,80	± 0,18	7 327
O'Shea 2014	EQ-5D	<b>Chorzy z cukrzycą typu 2 bez powikłań</b>	0,85**	(0,73; 1,00)***	74

\*95% przedział ufności

\*\*Mediana

\*\*\*Zakres międzykwartyłowy

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

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

### 17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na cukrzycę typu 2;
- ⊕ **interwencja:** Invokana® (KAN, kanagliflozyna) stosowana w skojarzeniu z metforminą (MET) lub metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika (SU);
- ⊕ **komparatory:**
  - ⊙ dla terapii dwulekowej KAN + MET – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika, inhibitorami DPP-4, agonistami receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistą PPAR-γ;
  - ⊙ dla terapii trójlekowej KAN + MET + SU – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika oraz z akarbozą lub insuliną bazową metformina w skojarzeniu z 2 lekami z grupy: pochodnych sulfonylomocznika, inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorów SGLT-2 lub agonistów PPAR-γ.
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

### Kryteria wykluczenia badań:

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

### 17.2.2. Strategia wyszukiwania

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

**Tabela 36.**

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 383 035	94 514
#2	Canagliflozin OR Canagliflocin OR Invokana OR jnj28431754 OR "jnj 28431754" OR "jnj-28431754" OR ta7284 OR "ta 7284" OR "ta-7284"	1 215	532
#3	#1 AND #2	88	19

Data ostatniego wyszukiwania: 23.09.2020

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 37.**

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych**

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
#1	Canagliflozin	17
#2	Canagliflocin	0
#3	Invokana	4

Data ostatniego wyszukiwania: 23.09.2020

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

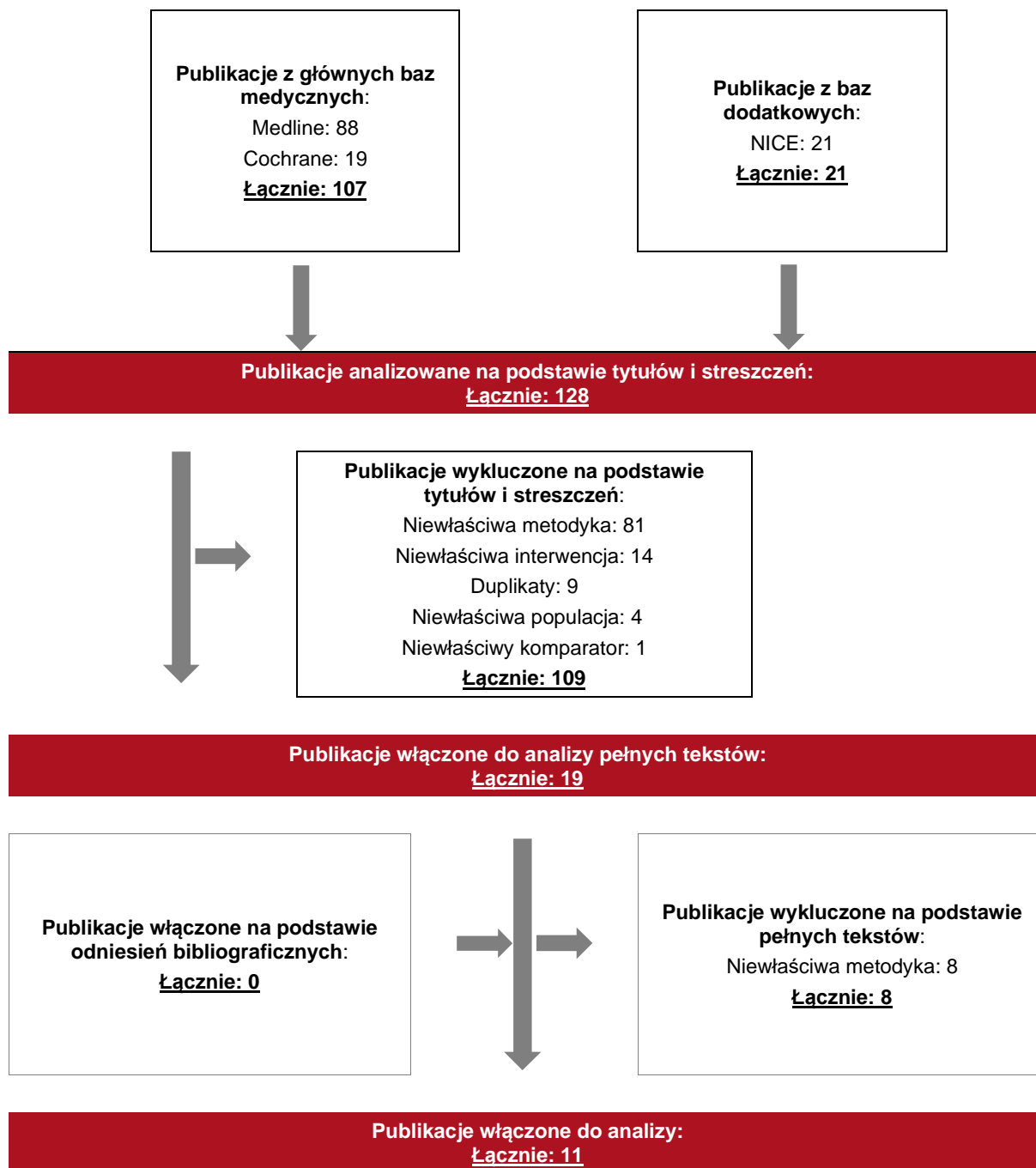
### 17.2.3. Selekcja badań

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

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

**Rysunek 2.**

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





---

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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 128 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 88 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 19 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 21 publikacji.

Po usunięciu duplikatów, przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 11 publikacji: *Sabapathy 2016*, *Ektare 2014*, *Granados 2014*, *Bacon 2014a*, *Bacon 2014b*, *Szurlo 2014a*, *Szurlo 2014b*, *Troelsgaard 2014a*, *Troelsgaard 2014b*, *Troelsgaard 2014c*, *Troelsgaard 2014d*, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

### **17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 11 innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania KAN w porównaniu z komparatorami uwzględnionymi we wnioskowanej populacji.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

---

### 17.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że lek Invokana® można zakwalifikować do finansowania w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 251.0, *Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny*. Lek ten spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji*, ponieważ lek Invokana® jest już obecnie finansowany w grupie limitowej 251.0, *Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny*. [Wykaz leków refundowanych].

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

Tabela 38.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11. i 17.5.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: ⊕ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii ⊕ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	TAK, rozdział 10.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1.
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. I 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. I 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 17.5.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>⊕ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

## 17.5. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy

Tabela 39.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN100+MET vs MET+SU – perspektywa płatnika publicznego z RSS

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Ciepłota ciała	Wzrost
		Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost		
Scenariusz 1	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 2	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 3	170	70	70	70	37	37	70	70	37
			70	70	37	37	70	70	37
Scenariusz 4	170	70	70	70	37	37	70	70	37
			70	70	37	37	70	70	37
Scenariusz 5	170	70	70	37	37	70	70	37	170

Lp	Nazwa leku	Kod ATC	Cena		Wzrost		Ciężar ciała	Leczenie	Opis
			Netto	Brutto	Min	Max			
1	Invokana 300 mg tabletki	J02AB07	1200	1440	170	190	70-100	1	1
2	Invokana 300 mg tabletki	J02AB07	1200	1440	170	190	70-100	1	1
			1200	1440	170	190	70-100	1	1
3	Invokana 300 mg tabletki	J02AB07	1200	1440	170	190	70-100	1	1
			1200	1440	170	190	70-100	1	1
4	Invokana 300 mg tabletki	J02AB07	1200	1440	170	190	70-100	1	1
			1200	1440	170	190	70-100	1	1
5	Invokana 300 mg tabletki	J02AB07	1200	1440	170	190	70-100	1	1
6	Invokana 300 mg tabletki	J02AB07	1200	1440	170	190	70-100	1	1
			1200	1440	170	190	70-100	1	1
7	Invokana 300 mg tabletki	J02AB07	1200	1440	170	190	70-100	1	1
			1200	1440	170	190	70-100	1	1











**Tabela 42.**

**Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU – perspektywa płatnika publicznego z RSS**

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost		
Scenariusz 1	170	70	70	37	37	70	70	170	70
Scenariusz 2	170	70	70	37	37	70	70	170	70
Scenariusz 3	170	70	70	37	37	70	70	170	70
		70	70	37	37	70	70		
Scenariusz 4	170	70	70	37	37	70	70	170	70
		70	70	37	37	70	70		
Scenariusz 5	170	70	70	37	37	70	70	170	70
		70	70	37	37	70	70		
Scenariusz 6	170	70	70	37	37	70	70	170	70
		70	70	37	37	70	70		
Scenariusz 7	170	70	70	37	37	70	70	170	70
		70	70	37	37	70	70		
Scenariusz 8	170	70	70	37	37	70	70	170	70
		70	70	37	37	70	70		



**Tabela 43.**

**Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU – perspektywa płatnika publicznego z RSS**

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Ciepłota ciała	Wzrost
		Wzrost	CI	CI	Wzrost	CI	CI		
Scenariusz 1	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 2	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 3	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 4	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 5	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 6	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 7	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 8	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 9	170	70	70	37	37	70	70	37	170



**Tabela 44.**  
**Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN100+MET vs MET+SU – perspektywa wspólna z RSS**

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost		
Scenariusz 1	170	75	75	37	37	75	75	170	75
Scenariusz 2	170	75	75	37	37	75	75	170	75
Scenariusz 3	170	75	75	37	37	75	75	170	75
Scenariusz 4	170	75	75	37	37	75	75	170	75
Scenariusz 5	170	75	75	37	37	75	75	170	75
Scenariusz 6	170	75	75	37	37	75	75	170	75
Scenariusz 7	170	75	75	37	37	75	75	170	75
Scenariusz 8	170	75	75	37	37	75	75	170	75
Scenariusz 9	170	75	75	37	37	75	75	170	75
Scenariusz 10	170	75	75	37	37	75	75	170	75































**Tabela 51.**

**Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU – perspektywa płatnika publicznego bez RSS**

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost		
Scenariusz 1	170	70	70	37	37	70	70	170	70
Scenariusz 2	170	70	70	37	37	70	70	170	70
Scenariusz 3	170	70	70	37	37	70	70	170	70
Scenariusz 4	170	70	70	37	37	70	70	170	70
Scenariusz 5	170	70	70	37	37	70	70	170	70
Scenariusz 6	170	70	70	37	37	70	70	170	70
Scenariusz 7	170	70	70	37	37	70	70	170	70
Scenariusz 8	170	70	70	37	37	70	70	170	70
Scenariusz 9	170	70	70	37	37	70	70	170	70









**Tabela 53.**

**Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU – perspektywa płatnika publicznego bez RSS**

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Ciepłota ciała	Wzrost
		Wzrost	CI	CI	Wzrost	CI	CI		
Scenariusz 1	1,75	75	75	37	37	75	75	37	1,75
Scenariusz 2	1,75	75	75	37	37	75	75	37	1,75
Scenariusz 3	1,75	75	75	37	37	75	75	37	1,75
Scenariusz 4	1,75	75	75	37	37	75	75	37	1,75
Scenariusz 5	1,75	75	75	37	37	75	75	37	1,75
Scenariusz 6	1,75	75	75	37	37	75	75	37	1,75
Scenariusz 7	1,75	75	75	37	37	75	75	37	1,75
Scenariusz 8	1,75	75	75	37	37	75	75	37	1,75
Scenariusz 9	1,75	75	75	37	37	75	75	37	1,75
Scenariusz 10	1,75	75	75	37	37	75	75	37	1,75



**Tabela 54.**

**Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN100+MET vs MET+SU – perspektywa wspólna bez RSS**

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Ciepłota ciała	Wzrost
		Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost		
Scenariusz 1	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 2	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 3	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 4	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 5	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 6	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 7	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 8	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 9	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 10	170	70	70	37	37	70	70	37	170



**Tabela 55.**  
**Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN300+MET vs MET+SU – perspektywa wspólna bez RSS**

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost		
Scenariusz 1	175	75	75	37	37	75	75	175	75
Scenariusz 2	175	75	75	37	37	75	75	175	75
Scenariusz 3	175	75	75	37	37	75	75	175	75
Scenariusz 4	175	75	75	37	37	75	75	175	75
Scenariusz 5	175	75	75	37	37	75	75	175	75
Scenariusz 6	175	75	75	37	37	75	75	175	75
Scenariusz 7	175	75	75	37	37	75	75	175	75
Scenariusz 8	175	75	75	37	37	75	75	175	75
Scenariusz 9	175	75	75	37	37	75	75	175	75
Scenariusz 10	175	75	75	37	37	75	75	175	75









**Tabela 57.**

**Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU – perspektywa wspólna bez RSS**

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Ciepłota ciała	Wzrost
		Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost		
Scenariusz 1	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 2	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 3	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 4	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 5	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 6	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 7	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 8	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 9	170	70	70	37	37	70	70	37	170
Scenariusz 10	170	70	70	37	37	70	70	37	170



**Tabela 58.**

**Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU – perspektywa wspólna bez RSS**

Scenariusz	Wzrost	Ciężar ciała		Ciepłota ciała		Ciężar ciała		Ciepłota ciała	Wzrost
		Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost		
Scenariusz 1	170	70	70	36,5	36,5	70	70	36,5	170
Scenariusz 2	170	70	70	36,5	36,5	70	70	36,5	170
Scenariusz 3	170	70	70	36,5	36,5	70	70	36,5	170
Scenariusz 4	170	70	70	36,5	36,5	70	70	36,5	170
Scenariusz 5	170	70	70	36,5	36,5	70	70	36,5	170
Scenariusz 6	170	70	70	36,5	36,5	70	70	36,5	170
Scenariusz 7	170	70	70	36,5	36,5	70	70	36,5	170
Scenariusz 8	170	70	70	36,5	36,5	70	70	36,5	170
Scenariusz 9	170	70	70	36,5	36,5	70	70	36,5	170
Scenariusz 10	170	70	70	36,5	36,5	70	70	36,5	170



## 18. Spis tabel

Tabela 1.	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	29
Tabela 2.	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	32
Tabela 3.	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	33
Tabela 4.	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	34
Tabela 5.	Użyteczności oraz obniżki użyteczności uwzględnione w modelowaniu.....	38
Tabela 6.	Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne .....	43
Tabela 7.	Ceny za opakowanie leku <i>Invokana® 100 mg, tabletki powlekane</i> uwzględnione w analizie (PLN) .....	44
Tabela 8.	Średni dobowy i roczny koszt stosowania KAN.....	45
Tabela 9.	Dobowe dawki MET, SU oraz SITA przyjęte w analizie.....	45
Tabela 10.	Średni dobowy i roczny koszt stosowania MET, SU oraz SITA.....	46
Tabela 11.	Dobowe dawki insuliny przyjęte w analizie.....	47
Tabela 12.	Średni dobowy i roczny koszt stosowania insuliny .....	48
Tabela 13.	Koszty leków uwzględnione w analizie podstawowej (PLN) .....	48
Tabela 14.	Średnia opłata za test paskowy .....	49
Tabela 15.	Średni roczny koszt wykorzystania testów paskowych w monitorowaniu glikemii .....	50

---

Tabela 16. Średnioroczne koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych (koszty leków i pasków) .....	51
Tabela 17. Koszty leczenia powikłań cukrzycowych uwzględnione w modelu .....	54
Tabela 18. Koszty różniące w skali roku – podsumowanie .....	55
Tabela 19. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	58
Tabela 20. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości .....	66
Tabela 21. Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	70
Tabela 22. Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem proponowanego RSS.....	71
Tabela 23. Wyniki analizy CUA w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	72
Tabela 24. Wyniki analizy CUA w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia proponowanego RSS.....	73
Tabela 25. Zestawienie kosztów i konsekwencji w porównaniu KAN100+MET vs MET+SU .....	74
Tabela 26. Zestawienie kosztów i konsekwencji w porównaniu KAN300+MET vs MET+SU .....	75
Tabela 27. Zestawienie kosztów i konsekwencji w porównaniu KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU.....	75
Tabela 28. Zestawienie kosztów i konsekwencji w porównaniu KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU.....	76
Tabela 29. Zestawienie kosztów i konsekwencji w porównaniu KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU.....	76

---

---

Tabela 30. Wyniki walidacji wewnętrznej – testowanie wpływu wartości parametrów modelu na wyniki analizy .....	80
Tabela 31. Wyniki walidacji wewnętrznej – testowanie wpływu wartości zmiennych losowych na wyniki analizy .....	81
Tabela 32. Charakterystyka publikacji włączonych w ramach przeglądu innych analiz ekonomicznych.....	88
Tabela 33. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	93
Tabela 34. Zestawienie użyteczności oraz obniżek użyteczności zalecanych w modelowaniu powikłań cukrzycowych na podstawie przeglądu <i>Beaudet 2014</i> .....	96
Tabela 35. Stany zdrowia i odpowiadające im użyteczności określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych .....	97
Tabela 36. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	102
Tabela 37. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	103
Tabela 38. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	106
Tabela 39. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN100+MET vs MET+SU – perspektywa płatnika publicznego z RSS .....	109
Tabela 40. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN300+MET vs MET+SU – perspektywa płatnika publicznego z RSS .....	111

---

---

Tabela 41. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU – perspektywa płatnika publicznego z RSS .....	113
Tabela 42. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU – perspektywa płatnika publicznego z RSS .....	115
Tabela 43. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU – perspektywa płatnika publicznego z RSS .....	117
Tabela 44. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN100+MET vs MET+SU – perspektywa wspólna z RSS.....	119
Tabela 45. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN300+MET vs MET+SU – perspektywa wspólna z RSS.....	121
Tabela 46. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU – perspektywa wspólna z RSS .....	123
Tabela 47. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU – perspektywa wspólna z RSS .....	125
Tabela 48. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU – perspektywa wspólna z RSS .....	127
Tabela 49. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN100+MET vs MET+SU – perspektywa płatnika publicznego bez RSS .....	129
Tabela 50. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN300+MET vs MET+SU – perspektywa płatnika publicznego bez RSS .....	131

---



---

Tabela 51. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU – perspektywa płatnika publicznego bez RSS .....	133
Tabela 52. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU – perspektywa płatnika publicznego bez RSS .....	135
Tabela 53. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU – perspektywa płatnika publicznego bez RSS .....	137
Tabela 54. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN100+MET vs MET+SU – perspektywa wspólna bez RSS..	139
Tabela 55. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN300+MET vs MET+SU – perspektywa wspólna bez RSS..	141
Tabela 56. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU – perspektywa wspólna bez RSS .....	143
Tabela 57. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU – perspektywa wspólna bez RSS .....	145
Tabela 58. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy dla porównania KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU – perspektywa wspólna bez RSS .....	147

---

---

## 19. Spis rysunków

- Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....94
- Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....104
-

## 20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
AE Invokana 2018	Analiza ekonomiczna do zlecenia 191/2018, <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/191/AW/191_AW_OT.4330.19.2018_Invokana_AE_wersja_1.0_2018.11.28.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/191/AW/191_AW_OT.4330.19.2018_Invokana_AE_wersja_1.0_2018.11.28.pdf</a> (data dostępu: 25.09.2020 r.)
AE Trulicity	Analiza ekonomiczna do zlecenia 78/2017, <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AW/078_AW_OT_4350_11_2017_Trulicity_AE.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AW/078_AW_OT_4350_11_2017_Trulicity_AE.pdf</a> (data dostępu: 25.09.2020 r.)
AE Vipidia	Analiza ekonomiczna do zlecenia 96/2017, <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/096/AW/96_AW_OT_4350_14_Vipidia_AE_5.10.2017.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/096/AW/96_AW_OT_4350_14_Vipidia_AE_5.10.2017.pdf</a> (data dostępu: 25.09.2020 r.)
Analiza kliniczna	██████████ Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. Analiza kliniczna, MAHTA 2020
Analiza problemu decyzyjnego	██████████ Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2020
Arifin 2019	Arifin B., Idrus L.R., van Asselt A.D.I. i in., <i>Health-related quality of life in Indonesian type 2 diabetes mellitus outpatients measured with the Bahasa version of EQ-5D</i> , Quality of Life Research, 2019; 28(5):1179-1190
AWA Invokana	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Analiza weryfikacyjna nr OT.4330.19.2018
AWA Vipidia	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Analiza weryfikacyjna nr OT.4350.14.2017
Azharuddin 2020	Azharuddin M., Kapur P., Adil M. i in., <i>Health-related quality of life and sleep quality among North Indian type 2 diabetes mellitus patients: evidence from a cross-sectional study</i> , Sleep Medicine, 2020; 73:93-100
Babenko 2019	Babenko A.Y., Mosikian A.A., Lebedev D.L. i in., <i>Mental state, psychoemotional status, quality of life and treatment compliance in patients with Type 2 diabetes mellitus</i> , 2019; 8(2):113-120
Bacon 2014a	Bacon T., Willis M., Johansen P. i in., <i>Is Canagliflozin Cost-Effective Compared to Sitagliptin Across Multiple Lines of Type 2 Diabetes Mellitus (T2dm) Therapy In Ireland?</i> , Value Health. 2014 Nov;17(7):A345.
Bacon 2014b	Bacon T., Willis M., Johansen P. in., <i>The Cost-Effectiveness of Canagliflozin Versus Insulin-Secretagogues (Sulphonylureas) or Insulin In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2dm) As An Add-On To Metformin In Ireland</i> , Value Health. 2014 Nov;17(7):A346.
Bagust 2005	Bagust A., Beale S., <i>Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data</i> , Health Econ. 2005 Mar;14(3):217-30
Bailey 2014	Bailey R.A., Damaraju C.V., Martin S.C. i in., <i>Attainment of diabetes-related quality measures with Canagliflozin versus sitagliptin.</i> , Am J Manag Care. 2014 Jan; 20 (1 Suppl): s16-24

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Bataineh 2019	Bataineh Y.A., Al-Khames Aga Q.A., Kurji H.A i in., <i>Efficacy and safety of canagliflozin compared to sitagliptin and glimepiride as add-on therapy in T2DM</i> Journal of Global Pharma Technology. 11 (7 Supplement) (pp 758-768), 2019
Beaudet 2014	Beaudet A., Clegg J., Thuresson P.O. i in., <i>Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes</i> , Value Health. 2014 Jun;17(4):462-70
Boye 2020	Boye K.S., Sapin H., Garcia-Pérez L.E. i in., <i>The Real-World Observational Prospective Study of Health Outcomes with Dulaglutide and Liraglutide in Type 2 Diabetes Patients (TROPHIES): Baseline Patient-Reported Outcomes</i> , Diabetes Therapy, 2020; 11(10):2383-2399
Cefalu 2013	Cefalu W., Leiter L.A., Yoon K.H. i in., <i>Efficacy and safety of Canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial.</i> , Lancet. 2013 Sep 14; 382 (9896): 941-50
ChPL Invokana®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Invokana®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Invokana-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Invokana-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu 13.10.2020 r.)
Clarke 2002	Clarke P., Gray A., Holman R., <i>Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62)</i> , Med Decis Making. 2002 Jul-Aug;22(4):340-9
Currie 2006	Currie C.J., Morgan C.L., Poole C.D. i in., <i>Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes</i> , Curr Med Res Opin. 2006 Aug;22(8):1523-34
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę w zakresie cen wnioskowanej technologii lekowej
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia GUS za 2018 r.
Dane GUS – zdrowie	Główny Urząd Statystyczny, Bank Danych Makroekonomicznych, <a href="https://bdm.stat.gov.pl/">https://bdm.stat.gov.pl/</a> (data dostępu: 12.02.2021 r.)
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-listopad 2020 r.)
Dane WHO	<a href="https://www.whocc.no/atc_ddd_index/">https://www.whocc.no/atc_ddd_index/</a> (data dostępu 25.09.2020 r.)
Ektare 2014	Ektare V.U., Lopez J.M., Martin S.C. i in., <i>Cost efficiency of canagliflozin versus sitagliptin for type 2 diabetes mellitus</i> , Am J Manag Care. 2014 Oct;20(10 Suppl):S204-15.
Ekwunife 2016	Ekwunife O.I., Ezenduka C.C., Uzoma B.E., <i>Evaluating the sensitivity of EQ-5D in a sample of patients with type 2 diabetes mellitus in two tertiary health care facilities in Nigeria</i> , BMC Research Notes, 2016; 9:24
Farshchi 2016	Farshchi A., Aghili R., Oskuee M. i in., <i>Biphasic insulin Aspart 30 vs. NPH plus regular human insulin in type 2 diabetes patients; a cost-effectiveness study</i> , BMC Endocrine Disorders, 2016; 16(1):35
Fenwick 2012	Fenwick E.K., Xie J., Ratcliffe J. i in., <i>The impact of diabetic retinopathy and diabetic macular edema on health-related quality of life in type 1 and type 2 diabetes</i> , Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Feb 13;53(2):677-84
Granados 2014	Granados D., Maurel F., Knudsen M. i in., <i>Health Economic Evaluation of Canagliflozin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in France</i> , Value Health. 2014 Nov;17(7):A344.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Grandy 2016	Grandy S., Sternhufvud C., Ryden A. i in., <i>Patient-reported outcomes among patients with type 2 diabetes mellitus treated with dapagliflozin in a triple-therapy regimen for 52 weeks</i> , Diabetes, Obesity & Metabolism, 2016; 18(3):306-9
Gu 2020	Gu S., Wang X., Shi L. i in., <i>Health-related quality of life of type 2 diabetes patients hospitalized for a diabetes-related complication</i> , Quality of Life Research, 2020
Hashimoto 2020	Hashimoto Y., Sakai R., Ikeda K. i in., <i>Association between sleep disorder and quality of life in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study</i> , BMC Endocrine Disorders, 2020; 20(1):98
Hussain 2019	Hussain S., Habib A., Najmi A.K., <i>Anemia prevalence and its impact on health-related quality of life in Indian diabetic kidney disease patients: Evidence from a cross-sectional study</i> , Journal of Evidence-Based Medicine, 2019; 12(4):243-252
Iqbal 2017	Iqbal Q., U.I. Haq N., Bashir S. i in., <i>Profile and predictors of health related quality of life among type II diabetes mellitus patients in Quetta city, Pakistan</i> , Health and Quality of Life Outcomes, 2017; 15(1):142
Ishaq 2020	Ishaq R., Haider S., Saleem F. i in., <i>Diabetes-related Knowledge, Medication Adherence, and Health-related Quality of Life: A Correlation Analysis</i> , Alternative Therapies in Health and Medicine, 2020; AT6185
Jong 2002	Jong P, Vowinckel E, Liu PP i in., <i>Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study</i> . Arch Intern Med. 2002 Aug 12-26;162(15):1689-94.
Kiberd 1995	Kiberd B.A., Jindal K.K., <i>Screening to prevent renal failure in insulin dependent diabetic patients: an economic evaluation</i> , BMJ. 1995 Dec 16;311(7020):1595-9.
Koekkoek 2015	Koekkoek P.S., Biessels G.J., Kooistra M. i in., <i>Undiagnosed cognitive impairment, health status and depressive symptoms in patients with type 2 diabetes</i> , Journal of Diabetes and its Complications, 2015; 29(8):1217-22
Koh 2016	Koh D., Abdullah A.M., Wang P. i in., <i>Validation of Brunei's Malay EQ-5D Questionnaire in Patients with Type 2 Diabetes</i> , PLoS One, 2016; 11(11):e0165555
Lee 2012	Lee W.J., Song K.H., Noh J.H. i in., <i>Health-related quality of life using the EuroQol 5D questionnaire in Korean patients with type 2 diabetes</i> , J Korean Med Sci. 2012 Mar;27(3):255-60
Leiter 2015	Leiter L.A., Yoon K.H. Arias P. i in., <i>Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study.</i> , Diabetes Care. 2015 Mar; 38 (3): 355-64
Leiter 2016	Leiter L.A., Langslet G., Vijapurkar U. i in., <i>Simultaneous Reduction in Both HbA1c and Body Weight with Canagliflozin Versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin</i> . Diabetes Ther. 2016 Jun; 7 (2): 269-78
Lim 2018	Lim S.M., Siaw M.Y.L., Tsou K.Y.K. i in., <i>Risk factors and quality of life of patients with high diabetes-related distress in primary care: a cross-sectional, multicenter study</i> , Quality of Life Research, 2018; 28(2):491-501
Medycyna Praktyczna	<a href="https://indeks.mp.pl/leki">https://indeks.mp.pl/leki</a> (data dostępu 12.02.2021 r.)
Modarresnia 2018	Modarresnia L., Golgiri F., Madani N.H. i in., <i>Restless Legs Syndrome in Iranian People With Type 2 Diabetes Mellitus: The Role in Quality of Life and Quality of Sleep</i> , Journal of Clinical Sleep Medicine, 2018; 14(2):223-228

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Munsour 2019	Munsour E.E., Awaisu A., Ahmad Hassali M.A. i in., <i>Impact of customized-consumer medication information on health-related quality of life among patients with type 2 diabetes mellitus</i> , Research in Social & Administrative Pharmacy, 2019; 16(6):793-799
Nazir 2015	Nazir S.U., Hassali M.A., Saleem F. i in., <i>A cross-sectional assessment of health-related quality of life among type 2 diabetic patients in Pakistan</i> , Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences, 2015; 8(1):64-8
Nguyen 2018	Nguyen H.T.T., Moir M.P., Nguyen T.X. i in., <i>Health-related quality of life in elderly diabetic outpatients in Vietnam</i> , Patient Preference and Adherence, 2018; 12:1347-1354
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2013, <a href="https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781">https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781</a> (data dostępu 25.09.2020 r.)
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
O'Shea 2014	O'Shea M.P., Teeling M., Bennett K., <i>Comorbidity, health-related quality of life and self-care in type 2 diabetes: a cross-sectional study in an outpatient population</i> , Irish Journal of Medical Science, 2014; 184(3):623-30
Pagkalos 2017	Pagkalos E., Thanopoulou A., Sampanis C. i in., <i>The Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Type 2 Diabetes Management in Greece</i> , Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2017; 126(1):53-60
Pan 2014	Pan C.W., Sun H.P., Wang X. i in., <i>The EQ-5D-5L index score is more discriminative than the EQ-5D-3L index score in diabetes patients</i> , Quality of Life Research, 2014; 24(7):1767-74
Pan 2018	Pan C.W., Wang S., Wang P. i in., <i>Diabetic retinopathy and health-related quality of life among Chinese with known type 2 diabetes mellitus</i> , Quality of Life Research, 2018; 27(8):2087-2093
Patel 2016	Patel C.A., Bailey R.A., Vijapurkar U. i in., <i>A post-hoc analysis of the comparative efficacy of Canagliflozin and glimepiride in the attainment of type 2 diabetes-related quality measures.</i> , BMC Health Serv Res. 2016 Aug 5; 16 (a): 356
Pham 2020	Pham T.B., Nguyen T.T., Truong H.T. i in., <i>Effects of Diabetic Complications on Health-Related Quality of Life Impairment in Vietnamese Patients with Type 2 Diabetes</i> , Journal of Diabetes Research, 2020; 2020:4360804
Pinchevsky 2018	Pinchevsky Y., Raal F., Butkow N. i in., <i>Quality of care delivered to type 2 diabetes mellitus patients in public and private sector facilities in Johannesburg, South Africa</i> , International Journal of General Medicine, 2018; 11:383-390
Pratipanawatr 2019	Pratipanawatr T., Satirapoj B., Ongphiphadhanakul B. i in., <i>Impact of Hypoglycemia on Health-Related Quality of Life among Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study in Thailand</i> , Journal of Diabetes Research, 2019; 2019:5903820
Raport NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia, <a href="https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/205/mod_resource/content/4/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca.pdf">https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/205/mod_resource/content/4/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca.pdf</a> (data dostępu: 25.09.2020 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Rozporządzenie Rady Ministrów	<a href="https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20200001596/O/D20201596.pdf">https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20200001596/O/D20201596.pdf</a> (data dostępu: 12.02.2021 r.)
Russell-Jones 2009	Russell-Jones D., Vaag A., Schmitz O. i in., <i>Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial</i> , Diabetologia (2009) 52: 2046–2055
Sabapathy 2016	Sabapathy S., Neslusan C., Yoong K. i in., <i>Cost-effectiveness of Canagliflozin versus Sitagliptin When Added to Metformin and Sulfonylurea in Type 2 Diabetes in Canada</i> , J Popul Ther Clin Pharmacol. 2016;23(2):e151-68.
Schernthaner 2013	Schernthaner G., Gross J.L., Rosenstock J. i in., <i>Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial.</i> , Diabetes Care. 2013 Sep; 36 (9): 2508-15
Shafie 2020	Shafie AA, Ng CH. <i>Cost-Effectiveness of Insulin Glargine and Insulin Detemir in the Basal Regimen for Naïve Insulin Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in Malaysia</i> . Clinicoecon Outcomes Res. 2020 Jun 22;12:333-343.
Shingler 2014	Shingler S., Fordham B., Evans M. i in., <i>Utilities for treatment-related adverse events in type 2 diabetes</i> , Journal of Medical Economics, 2014; 18(1):45-55
Strategia prewencji i leczenia cukrzycy w Polsce na lata 2015-2025	Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej, Cukrzyca 2025. Strategia Prewencji i Leczenia Cukrzycy w Polsce, <a href="http://ippep.pl/wp-content/uploads/2019/03/Cukrzyca-20251.pdf">http://ippep.pl/wp-content/uploads/2019/03/Cukrzyca-20251.pdf</a> (data dostępu: 13.10.2020 r.)
Stratton 2000	Stratton IM, Adler AI, Neil HA I in., <i>Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study</i> . BMJ. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
Szmurło 2014a	Szmurło D., Drzał R., Plisko R. i in., <i>Cost Effectiveness Evaluation of Canagliflozin in Combination with Metformin and Sulfonylurea in Comparison To Nph Insulin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus In Poland</i> , Value Health. 2014 Nov;17(7):A351
Szmurło 2014b	Szmurło D., Drzał R., Plisko R. i in., <i>Cost Effectiveness Evaluation of Canagliflozin In Combination With Metformin in the Treatment Of Type 2 Diabetes Mellitus In Poland</i> , Value Health. 2014 Nov;17(7):A346
Tłuczykont 2014	Tłuczykont M., Molsa M., Markowicz A., Strojek K., <i>The prevalence of hypoglycemic symptoms in diabetic patients treated in outpatient conditions</i> , Diabetologia Kliniczna 2014, tom 3, nr 2, 57-61
Tomita 2020	Tomita T., Kazumori K., Baba K. i in., <i>Impact of Chronic Constipation on Health-Related Quality of Life and Work Productivity in Japan</i> , Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2020
Torre 2018	Torre C., Guerreiro J., Longo P. i in., <i>Health-related quality of life in adults with type 2 diabetes mellitus starting with new glucose lowering drugs: An inception cohort study</i> , Primary Care Diabetes, 2018; 13(3):221-232

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Troelsgaard 2014a	Troelsgaard A., Huetsen P., Kjellberg J. i in., <i>Health Economic Evaluation of Canagliflozin In The Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus In Norway</i> , Value Health. 2014 Nov;17(7):A345.
Troelsgaard 2014b	Troelsgaard A., Knudsen M., Maia-Lopes S. i in., <i>Health Economic Evaluation of Canagliflozin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Portugal</i> , Value Health. 2014 Nov;17(7):A343-4.
Troelsgaard 2014c	Troelsgaard A., Pitcher A., Binder R. i in., <i>Health Economic Evaluation of Canagliflozin In The Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus In Slovakia</i> , Value Health. 2014 Nov;17(7):A345.
Troelsgaard 2014d	Troelsgaard A., Pitcher A., Veselá Š. i in., <i>Health Economic Evaluation of Canagliflozin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Czech Republic</i> , Value Health. 2014 Nov;17(7):A342-3.
UKPDS 1998	<i>Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)</i> . UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
van Giessen 2016	van Giessen A., Boonman-de Winter L.J., Rutten F.H. i in., <i>Cost-effectiveness of screening strategies to detect heart failure in patients with type 2 diabetes</i> , Cardiovascular Diabetology, 2016; 15:48
Wang 2016	Wang P., Luo N., Tai E.S. i in., <i>The EQ-5D-5L is More Discriminative Than the EQ-5D-3L in Patients with Diabetes in Singapore</i> , Value in Health Regional Issues, 2016; 9:57-62
Wasserfallen 2004	Wasserfallen J.B., Halabi G., Saudan P. i in., <i>Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis</i> , Nephrol Dial Transplant. 2004 Jun;19(6):1594-9
Wilding 2013	Wilding J.P., Charpentier G., Hollander P. i in., <i>Efficacy and safety of Canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial</i> , Int J Clin Pract. 2013 Dec;67 (12): 1267-82
Witek 2012	Witek P. W., Wołkow P., Stancel-Możwiłło J. i in., <i>The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study</i> , Diabetologia Kliniczna 2012, 1 (1): 3-11
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Wytyczne NICE	NICE, <i>Type 2 diabetes in adults: management, NICE guideline</i> , <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493">https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493</a> (data dostępu: 28.08.2020 r.)



Publikacja/Źródło danych	Referencje
Yang 2014	Yang W., Zhuang X., Li Y. i in., <i>Improvements in quality of life associated with biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes patients in China: results from the A1chieve® observational study</i> , Health and Quality of Life Outcomes, 2014; 12:137
Yang 2019	Yang Y., Xie B., Ju C. i in., <i>THE ASSOCIATION OF DECREASED SERUM GDNF LEVEL WITH HYPERGLYCEMIA AND DEPRESSION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS</i> , Endocrine Practice, 2019; 25(9):951-965
Yfantopoulos 2020	Yfantopoulos J., Chantzaras A., <i>Health-related quality of life and health utilities in insulin-treated type 2 diabetes: the impact of related comorbidities/complications</i> , The European Journal of Health Economics, 2020; 21(5):729-743
Zalecenia PTD 2020	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, <i>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020</i> , Diabetologia Praktyczna 2020, 6 (1): 1-114