

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

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2024

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel. /fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

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

Zamawiający

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Ul. Postępu 14,

02-676 Warszawa

tel. +48 22 2457300

fax. +48 22 4853007

www.astrazeneca.pl

Słowa kluczowe

dapagliflozyna, cukrzyca typu 2, analiza ekonomiczna

Spis treści

Słowa kluczowe.....	4
Spis treści.....	5
Skróty i akronimy	7
Streszczenie	9
1 Cel raportu.....	18
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	23
3 Perspektywa.....	24
4 Horyzont czasowy	25
5 Technika analityczna	26
5.1 Metody.....	26
5.2 Opis modelu	30
5.2.1 Struktura modelu Cardiff	33
5.2.2 Populacja docelowa	37
5.2.3 Skuteczność i bezpieczeństwo.....	39
5.2.3.1 Skuteczność	40
5.2.3.2 Bezpieczeństwo	42
5.2.4 Umieralność.....	43
5.2.5 Użyteczności.....	44
5.2.6 Parametry kosztowe.....	51
5.2.6.1 Koszty w ramieniu interwencji i komparatora	51
5.2.6.1.1 Struktura standardowej terapii	51
5.2.6.1.2 Dawkowanie leków	53
5.2.6.1.3 Koszt zakupu dapagliflozyny oraz uzasadnienie grupy limitowej i ceny 54	
5.2.6.1.4 Koszt nabycia pozostałych substancji czynnych	57
5.2.6.1.5 Koszty podania leków	58
5.2.6.1.6 Koszty monitorowania poziomu glukozy	58
5.2.6.1.7 Podsumowanie	61
5.2.6.2 Koszty leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych.....	63
5.2.6.3 Koszty związane z przyrostem masy ciała	67
5.2.7 Dyskontowanie	68
5.3 Walidacja modelu.....	69

5.3.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	75
5.3.1.1	Strategia wyszukiwania	75
5.3.1.2	Wyniki przeglądu.....	78
5.3.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	83
5.4	Analiza wrażliwości.....	84
5.4.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	85
5.4.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	88
5.5	Analiza progowa.....	88
6	Wyniki.....	90
6.1	Perspektywa NFZ.....	91
6.2	Perspektywa łączna NFZ i pacjenta.....	97
6.3	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	102
6.4	Analiza progowa.....	106
7	Wariant dodatkowy z uwzględnieniem zdarzeń nerkowych	108
7.1	Parametry wariantu nerkowego	109
7.2	Wyniki wariantu nerkowego.....	110
7.2.1	Perspektywa NFZ.....	111
7.2.2	Perspektywa łączna NFZ i pacjenta.....	112
7.2.3	Analiza progowa.....	113
8	Ograniczenia i dyskusja	115
9	Wyniki końcowe	123
10	Wnioski	126
11	Aneksy	129
	Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych - spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy.....	129
	Aneks 3. Tablice trwania życia	130
	Aneks 4. Czynniki ryzyka.....	134
	Aneks 5. Preparaty refundowane w cukrzycy	139
	Aneks 6. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	157
	Spis tabel	161
	Spis rycin	164
	Piśmiennictwo	165

Skróty i akronimy

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

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

Streszczenie

Cel analizy

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

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

Niewystarczająco kontrolowana cukrzyca zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r. oznacza utrzymywanie się poziomu HbA_{1c} pomimo zastosowanej terapii powyżej różnych wartości w zależności od różnych czynników w związku z indywidualizacją celów. Cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują zakres HbA_{1c} od 6% do 8%. Na potrzeby opracowania analitycznego przyjęto, że poziom ten wynosi średnio 7%, co odpowiada celowi ogólnemu cukrzycy.

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

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz,
- przyjęciu definicji niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA_{1c} $\geq 7,5\%$ i przyjęcie $\geq 7\%$) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi, jak i w skojarzeniu z insuliną.

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r.⁸⁵) jak i zagranicznych w tym między innymi ESC¹⁵ z 2023 r., ADA¹⁶ z 2024 r., ADA i EASD^{17,18,19,20} oraz NICE z 2022 r.²¹ w myśl których, inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są **rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy niezależnie od kontroli glikemii**. Powyższe rekomendacje są związane z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych.

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c} co najmniej 7,5%), jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż HbA_{1c} 7% (≤ 53 mmol/mol).

Rozszerzenie jest również podyktowane faktem, że **Polska jest od wielu lat jest jedynym krajem UE i EFTA z tak bardzo ograniczonym wskazaniem refundacyjnym** - wszystkie pozostałe kraje (za wyjątkiem jeszcze Słowacji) mają refundację już od etapu połączenia z

metforminą lub nawet szerzej, tj. zgodnie z CHPL od monoterapii (bez ograniczeń). Szczegółowe dane refundacyjne w krajach UE/EFTA przedstawiono w poniższej tabeli (dane Wnioskodawcy).

Kraj UE/EFTA	Warunki/ ograniczenia refundacji - cukrzyca	Warunki refundacji w skrócie
Austria	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą, z HbA1c >7% (nie refundowany w kombinacji z DPP4)	MET+
Belgia	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Bulgaria	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Chorwacja	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Cypr	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Czechy	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą	MET+
Dania	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Estonia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą, ograniczenie BMI do wartości >30	MET+
Finlandia	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Francja	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą	MET+
Grecja	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą tylko w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji pochodnych sulfonilomocznika lub jeśli u pacjenta występuje ryzyko hipoglikemii lub jej powikłań	MET+
Hiszpania	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą	MET+
Holandia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika; u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni kombinacją metforminy i pochodnych sulfonilomocznika i nie stosują insuliny; z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	MET+
Irlandia	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Islandia	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Litwa	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Luksemburg	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Liechtenstein	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Lotwa	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Niemcy	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Norwegia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub innymi terapiami	MET+
Portugalia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika; u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni kombinacją metforminy i pochodnych sulfonilomocznika	MET+
Rumunia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą	MET+
Słowacja	Cukrzyca typu 2: w leczeniu skojarzonym z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika lub z insuliną i metforminą, z HbA1c \geq 7,0%, z BMI >28	2OAD+ (MET+SU+ i inne ograniczenia)
Słowenia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika; u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni kombinacją metforminy i pochodnych sulfonilomocznika	MET+
Szwajcaria	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń.	CHPL
Szwecja	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub w monoterapii gdy metformina przeciwwskazana	MET+
Węgry	Cukrzyca typu 2: w terapii w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika	MET+
Włochy	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Polska	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 (lub więcej) głównych czynników ryzyka	2OAD+ (MET+SU+ i inne ograniczenia)

Kraj UE/EFTA	Warunki/ ograniczenia refundacji - cukrzyca	Warunki refundacji w skrócie
	spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość;	

Legenda: kolor niebieski: CHPL - refundowany bez ograniczeń w MET+; tymw monoterapii przed metforminą; kolor jasnoniebieski: MET+ - refundowany od metforminy + z niewielkimi ograniczeniami; kolor jasnopomarańczowy: terapia trójlekowa lub z insuliną lub p/wskazania do metforminy; kolor pomarańczowy: terapia trójlekowa lub z insuliną + liczne dodatkowe ograniczenia.

Według ChPL i wytycznych klinicznych PTD fozyny mogą być stosowane w monoterapii, tj. nawet przed włączeniem metforminy i niezależnie od poziomu HbA_{1c}, podczas gdy w Polsce refundowane są tylko w terapii trójlekowej lub jako dodanie do insuliny przy z HbA_{1c} $\geq 7,5\%$ - patrz tabela poniżej. Pomimo **najwyższej refundacji w Polsce** wnioskowane wskazanie stanowi **kompromis** - wersję pośrednią pomiędzy pełnym wskazaniem refundacyjnym czy rekomendacjami klinicznymi PTD a obecnym wskazaniem refundacyjnym.

Wskazanie	Warunki/ ograniczenia refundacji - cukrzyca
Pierwsze refundacyjne	cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA _{1c} $\geq 8 \%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość
Refundacyjne rozszerzone	cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA _{1c} $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość
Pośrednie wnioskowane i pozytywnie ocenione przez AOTMIT - nierefundowane	cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA _{1c} $\geq 7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość
Wg wytycznych PTD	już w monoterapii z bardzo wysokim ryzykiem CV niezależnie od wartości HbA _{1c}
Wg ChPL	u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne - w monoterapii (gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji) oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2

Około 50% chorych z cukrzycą jest w grupie bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wpisuje się w konieczną koncepcję kompleksowej opieki nad chorymi i wyborem leków które mają udowodnione działa diabetologiczne przy korzyściach związanych z kardioprotekcją i nefroprotekcją. Dapagliflozyna oprócz kontroli glikemii zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zmniejsza ryzyko zdarzeń nerkowych⁵², tym samym oprócz szerokiego spektrum korzyści klinicznych wpływa na aspekt ekonomiczny, bezpośrednio redukując koszty opieki szpitalnej.

Dapagliflozyna jest pierwszym inhibitorem SGLT-2, który wykazał istotne korzyści u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w dedykowanym badaniu obejmującym zarówno pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i pacjentów bez cukrzycy (badanie DAPA-CKD; *Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease*)^{1,2}. Uświadomiło to klinicystów o dużym efekcie płynącym z efektów nerkowych, który ma

istotne znaczenie dla chorych i który został również wykazany w badaniu DECLARE w odniesieniu do złożonych punktów końcowych. Ponadto opublikowano wyniki badania DECLARE w odniesieniu do punktów opartych na eGFR, które według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków oraz Europejskiej Agencji Leków, uważane są za surogaty (punkty zastępcze) dla twardych punktów końcowych (tj. uznany jest ich wpływ na twarde punkty końcowe).^{114,3} Wykazała również istotne korzyści u pacjentów z niewydolnością serca i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (badanie DAPA-HF; *Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure*)^{4,5} oraz niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory >40% (badanie DELIVER; *Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure*)^{6,7}, niezależnie od obecności lub braku cukrzycy typu 2. Wraz z empagliflozyną jako jedyne z leków przeciwcukrzycowych są refundowane w Polsce w leczeniu przewlekłej choroby nerek oraz przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z LVEF \leq 50%.

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

Strategia analityczna

W analizie kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę - *Cardiff T2DM Model* stworzony pierwotnie w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS).³³ Uwzględniona w niniejszej analizie wersja oparta jest, zgodnie z analizowanym problemem decyzyjnym, na równaniach wg badania DECLARE-TIMI 58. Model *Cardiff* jest od wielu lat wykorzystywany w analizach ekonomicznych dla cukrzycy, w tym do oceny kosztowej efektywności dapagliflozyny (zweryfikowany przez AOTM w 2013 r. i 2014 r. oraz 2020 r. i 2023 r.) i saksagliptyny (zweryfikowany przez AOTM w 2010 r. oraz 2012 r.) oraz był wielokrotnie publikowany w recenzowanych czasopismach naukowych, co uwiarygadnia założenia modelu i daje podstawy do prawidłowego wnioskowania.

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

punktów końcowych (tj. uznany jest ich wpływ na twarde punkty końcowe).^{114,3} Ponadto, 30 marca 2020 r. zostało zakończone przed czasem badanie DAPA-CKD ze względu na wysokie korzyści kliniczne zaobserwowane wcześniej niż to zakładano (pierwszorzędowy punkt końcowy badania to pogorszenie czynności nerek, zdefiniowane jako punkt złożony, na który składały się: zmniejszenie eGFR o $\geq 50\%$, wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych). Uświadomiło to klinicystów o dużym efekcie płynącym z efektów nerkowych, który ma istotne znaczenie dla chorych. Przewlekła choroba nerek (CKD) jest poważnym, postępującym stanem związanym ze zmniejszoną czynnością nerek (wykazaną m.in. przez zmniejszone eGFR).⁸ Do najczęstszych przyczyn CKD należy cukrzyca.⁹ CKD wiąże się ze znaczną zachorowalnością pacjenta i zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych¹⁰, takich jak HF i przedwczesny zgon.¹¹ W najcięższej postaci, znanej jako ESRD, uszkodzenie nerek i pogorszenie czynności nerek dochodzą do etapu, w którym wymagane są kosztochłonne dializy lub przeszczep nerki.¹² Większość pacjentów z CKD umrze z przyczyn sercowo-naczyniowych przed osiągnięciem ESRD.^{13,112} Model nieuwzględniający korzyści nerkowych nie doszacowuje zatem efektu dapagliflozyny w populacji DECLARE, w której wykazano istotne korzyści nerkowe. Dlatego więc, w związku z udowodnionymi nerkowymi korzyściami klinicznymi w badaniu DECLARE oraz ich potwierdzeniem w badaniu DAPA-CKD, opracowano model z rozszerzeniem o moduł nerkowy, pozwalający na śledzenia postępu eGFR poprzez stadia przewlekłej choroby nerek (CKD 2, 3a, 3b, 4 i 5, patrz rozdz. 7.1), związane z utratą użyteczności i kosztami leczenia, przez co wpływają istotnie na wynik analizy. Po dostarczeniu przez Wnioskodawcę model ten został wykorzystany w niniejszym raporcie dodatkowo, w celu pokazania pełnych korzyści, jakie niesie za sobą stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo. Korzyści nerkowe, uwzględnione w sposób dedykowany w modelu z modułem nerkowym, są addytywne w odniesieniu do korzyści uwzględnionych w pierwotnej wersji modelu, w związku z czym nie ma ryzyka podwójnego liczenia którychś z korzyści. Kompleksowy wariant z uwzględnieniem również przewag nerkowych stanowi zatem wariant dodatkowy w stosunku do analizy podstawowej, która może być uznana za podejście konserwatywne.

Wszystkie założenia analizy są tożsame z założeniami prezentowanymi w raportach HTA dla dapagliflozyny z 2020 i 2023 r., które zostały pozytywnie zweryfikowane przez AOTMiT w ramach zlecenia 68/2020 i zlecenia 105/2023 - pozytywna rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. oraz pozytywna rekomendacja nr 126/2023 z dnia 6 listopada 2023 r. Raport z 2020 r. był podstawą do rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla DAPA przez obniżenie progu HbA_{1c} z 8% do 7,5% oraz umożliwienie dołączenia DAPA do terapii insuliną.⁴⁷

Struktura i parametry analizy

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

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z opublikowanych badań klinicznych dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*⁵⁵ (tj. w oparciu o badanie DECLARE) oraz niektórych (brakujących) parametrów użyteczności. Pozostałe

parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff.

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

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

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

[Redacted]

W ramach instrumentu podziału ryzyka (RSS)

[Redacted]

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

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

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

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

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

[Redacted]

[REDAKTOWANE]

Ponadto uwzględnienie w modelu korzyści nerkowych w ramach kompleksowego wariantu nerkowego przekłada się na uniknięcie u [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy ekonomicznej - analiza podstawowa z RSS

- perspektywa NFZ:

[REDAKTOWANE]

- perspektywa łączna NFZ i pacjenta:

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy ekonomicznej - analiza z RSS z uwzględnieniem korzyści nerkowych:

- perspektywa NFZ:

[REDAKTOWANE] co oznacza, że dapagliflozyna stanowi terapię dominującą w porównaniu z placebo.

- perspektywa łączna NFZ i pacjenta:

[REDAKTOWANE] co oznacza, że dapagliflozyna stanowi terapię dominującą w porównaniu z placebo.

Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że leczenie dapagliflozyną pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden

lek przeciwcukrzycowy, z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jest efektywne kosztowo (opłacalne).

Uzyskanie dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu poprzez leczenie dapagliflozyną w porównaniu z placebo wiąże się z większymi kosztami całkowitymi terapii, ale współczynnik ICUR jest zdecydowanie poniżej limitu progu opłacalności, niezależnie od analizowanego scenariusza (nawet w wariantcie konserwatywnym analizy), który wynosi 190 380 PLN/QALY (3-krotność PKB *per capita* w Polsce), co wskazuje to na bardzo wysoką efektywność kosztową terapii dapagliflozyną.

W przypadku uwzględnienia wszystkich korzyści klinicznych, w tym korzyści nerkowych, ICUR wskazuje na dapagliflozynę jako **terapię dominującą** (tabela poniżej).

Tabela 1. Zestawienie wyników konserwatywnej analizy podstawowej i kompleksowego wariantu dodatkowego. Analiza z perspektywy NFZ.

Parametr	DAPA vs PLA	
	BEZ NERKOWYCH	Z NERKOWYMI*
Koszty całkowite, PLN	■	■
Efekty, QALY	■	■
ICUR, PLN/QALY	■	■

* DAPA stanowi terapię dominującą związaną z niższymi kosztami i większymi efektami zdrowotnymi.

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

Dapagliflozyna (jako przedstawiciel grupy inhibitorów SGLT2) jest aktualnie wskazywana w wytycznych krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r.⁸⁵) jak i zagranicznych w tym między innymi ESC¹⁵ z 2023 r., ADA¹⁶ z 2024 r., ADA i EASD^{17,18,19,20} oraz NICE z 2022 r.²¹, jako standard terapeutyczny u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy.

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej wysokiej skuteczności, w tym w odniesieniu do twardych punktów końcowych, i dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, skierowanej do szerokiej populacji chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi. Dapagliflozyna ma już ugruntowaną pozycję w leczeniu cukrzycy typu 2 - jest rekomendowana przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), agencje oceny technologii medycznych i jest refundowana w innych krajach UE/EFTA w szerszych wskazaniach. **Polska jest od wielu lat jest jedynym krajem UE i EFTA z tak bardzo ograniczonym wskazaniem refundacyjnym** - pozostałe kraje UE/EFTA (za wyjątkiem jeszcze Słowacji) mają refundację już od etapu połączenia z

metforminą lub nawet szerzej, tj. zgodnie z CHPL od monoterapii (bez ograniczeń). Według ChPL i wytycznych klinicznych PTD flozyny mogą być stosowane w monoterapii, tj. nawet przed włączeniem metforminy i niezależnie od poziomu HbA_{1c}, podczas gdy w Polsce refundowane są tylko w terapii trójlekowej lub jako dodanie do insuliny przy z HbA_{1c} ≥ 7,5% - patrz tabela poniżej. Pomimo **najwyższej refundacji w Polsce** wnioskowane wskazanie stanowi **kompromis** - wersję pośrednią pomiędzy pełnym wskazaniem refundacyjnym czy rekomendacjami klinicznymi PTD a obecnym wskazaniem refundacyjnym.

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

W kontekście najwyższej w Europie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ponad trzykrotnie częstszych hospitalizacji z powodu niewydolności serca niż średnia europejska (726 hospitalizacji na 100 tys. ludności, w porównaniu do średniej europejskiej na poziomie 233 na 100 tys.¹⁴), dapagliflozyna przez 27% redukcję częstości hospitalizacji stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno w wymiarze klinicznym jak i ekonomicznym.

Dla warunków określonych w modelu dapagliflozyna jest lekiem, który przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wskazuje, że w warunkach polskich leczenie dapagliflozyną jest znacznie poniżej granicy opłacalności procedur medycznych wyznaczonej przez 3-krotność produktu krajowego brutto *per capita* dla porównania z placebo w przypadku obu rozpatrywanych perspektyw. **Dapagliflozyna stanowi zatem terapię wysoce kosztowo-efektywną, nawet w wariacie konserwatywnym analizy.**

1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) we wskazaniu cukrzycy typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Niewystarczająco kontrolowana cukrzyca zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r. oznacza utrzymywanie się poziomu HbA_{1c} pomimo zastosowanej terapii powyżej różnych wartości w zależności od różnych czynników w związku z indywidualizacją celów. Cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują zakres HbA_{1c} od 6% do 8%. Na potrzeby opracowania analitycznego przyjęto, że poziom ten wynosi średnio 7%, co odpowiada celowi ogólnemu cukrzycy.

Analizowane wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny.

Rozszerzenie polega na:

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz
- na przyjęciu definicji niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA_{1c} $\geq 7,5\%$ i przyjęcie $\geq 7\%$) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r.⁸⁵) jak i zagranicznych w tym między innymi ESC¹⁵ z 2023 r., ADA¹⁶ z 2024 r., ADA i EASD^{17,18,19,20} z 2023 r. oraz NICE z 2022 r.²¹ w myśl których, inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są **rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy niezależnie od kontroli glikemii**. Powyższe rekomendacje są związane z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych.

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c} co najmniej 7,5%), jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż HbA_{1c} 7% (≤ 53 mmol/mol).

Rozszerzenie jest również podyktowane faktem, że **Polska jest od wielu lat jest jedynym krajem UE i EFTA z tak bardzo ograniczonym wskazaniem refundacyjnym** - wszystkie

pozostałe kraje (za wyjątkiem jeszcze Słowacji) mają refundację już od etapu połączenia z metforminą lub nawet szerzej, tj. zgodnie z CHPL od monoterapii (bez ograniczeń). Szczegółowe dane refundacyjne w krajach UE/EFTA przedstawiono w poniższej tabeli (dane Wnioskodawcy).

Tab. 1. Refundacja dapagliflozyny w cukrzycy w krajach UE/EFTA (dane Wnioskodawcy).

Kraj UE/EFTA	Warunki/ ograniczenia refundacji - cukrzyca	Warunki refundacji w skrócie
Austria	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą, z HbA1c >7% (nie refundowany w kombinacji z DPP4)	MET+
Belgia	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Bułgaria	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Chorwacja	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Cypr	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Czechy	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą	MET+
Dania	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Estonia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą, ograniczenie BMI do wartości >30	MET+
Finlandia	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Francja	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą	MET+
Grecja	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą tylko w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji pochodnych sulfonilomocznika lub jeśli u pacjenta występuje ryzyko hipoglikemii lub jej powikłań	MET+
Hiszpania	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą	MET+
Holandia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika; u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni kombinacją metforminy i pochodnych sulfonilomocznika i nie stosują insuliny; z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	MET+
Irlandia	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Islandia	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Litwa	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Luksemburg	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Liechtenstein	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Łotwa	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
	Nie dotyczy.	
Niemcy	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL
Norwegia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub innymi terapiami	MET+
Portugalia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika; u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni kombinacją metforminy i pochodnych sulfonilomocznika	MET+
Rumunia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą	MET+
Słowacja	Cukrzyca typu 2: w leczeniu skojarzonym z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika lub z insuliny i metforminą, z HbA1c \geq 7,0%, z BMI >28	2OAD+ (MET+SU+ i inne ograniczenia)
Słowenia	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika; u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni kombinacją metforminy i pochodnych sulfonilomocznika	MET+
Szwajcaria	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL - brak ograniczeń.	CHPL
Szwecja	Cukrzyca typu 2: od terapii w połączeniu z metforminą lub w monoterapii gdy metformina przeciwwskazana	MET+
Węgry	Cukrzyca typu 2: w terapii w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika	MET+
Włochy	Cukrzyca typu 2: lek refundowany zgodnie z CHPL od monoterapii - brak ograniczeń.	CHPL

Kraj UE/EFTA	Warunki/ ograniczenia refundacji - cukrzyca	Warunki refundacji w skrócie
Polska	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA _{1c} ≥ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość;	2OAD+ (MET+SU+ i inne ograniczenia)

Legenda: kolor niebieski: CHPL - refundowany bez ograniczeń w MET+; tymw monoterapii przed metforminą; kolor jasnoniebieski: MET+ - refundowany od metforminy + z niewielkimi ograniczeniami; kolor jasnopomarańczowy: terapia trójlekowa lub z insuliną lub p/wskazania do metforminy; kolor pomarańczowy: terapia trójlekowa lub z insuliną + liczne dodatkowe ograniczenia.

Według ChPL i wytycznych klinicznych PTD flozyny mogą być stosowane w monoterapii, tj. nawet przed włączeniem metforminy i niezależnie od poziomu HbA_{1c}, podczas gdy w Polsce refundowane są tylko w terapii trójlekowej lub jako dodanie do insuliny przy z HbA_{1c} ≥ 7,5% - patrz tabela poniżej. Pomimo **najwyższej refundacji w Polsce** wnioskowane wskazanie stanowi **kompromis** - wersję pośrednią pomiędzy pełnym wskazaniem refundacyjnym czy rekomendacjami klinicznymi PTD a obecnym wskazaniem refundacyjnym.

Tab. 2. Zakres refundacji flozyn w cukrzycy.

Wskazanie	Warunki/ ograniczenia refundacji - cukrzyca
Pierwsze refundacyjne	cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA _{1c} ≥ 8 % oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość
Refundacyjne rozszerzone	cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA _{1c} ≥ 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość
Pośrednie wnioskowane i pozytywnie oceniane przez AOTMIT - nierefundowane	cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA _{1c} ≥7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość
Wg wytycznych PTD	już w monoterapii z bardzo wysokim ryzykiem CV niezależnie od wartości HbA _{1c}
Wg ChPL	u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne - w monoterapii (gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji) oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2

Ponadto, dapagliflozyna jest pierwszym inhibitorem SGLT-2, który wykazał znaczące korzyści u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w badaniu obejmującym zarówno pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i pacjentów bez cukrzycy (badanie DAPA-CKD; pierwszorzędowy punkt końcowy badania to pogorszenie czynności nerek, zdefiniowane jako punkt złożony, na który składały się: zmniejszenie eGFR o ≥50%, wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych).¹¹² Uświadomiło to klinicystów o dużym efekcie płynącym z efektów nerkowych, który ma istotne znaczenie dla chorych i który został również wykazany w badaniu DECLARE. W badaniu DECLARE wykazano istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny nad placebo zarówno w odniesieniu do złożonego

„nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych (drugorzędowy punkt końcowy w badaniu DECLARE), jak i złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek. Ponadto opublikowano wyniki badania DECLARE w odniesieniu do punktów opartych na eGFR, które według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków oraz Europejskiej Agencji Leków, uważane są za surogaty (punkty zastępcze) dla twardych punktów końcowych (tj. uznany jest ich wpływ na twarde punkty końcowe).^{114,3} Dapagliflozyna wykazała również istotne korzyści u pacjentów z niewydolnością serca i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (badanie DAPA-HF; *Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure*)^{4,5} oraz niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory $> 40\%$ (badanie DELIVER; *Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure*).^{6,7} Wraz z empagliflozyną jako jedyne z leków przeciwcukrzycowych są refundowane w Polsce w leczeniu przewlekłej choroby nerek oraz przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z LVEF $\leq 50\%$.

Wybór komparatorów podyktowany był światowymi i polskimi wytycznymi klinicznymi, rekomendacjami refundacyjnymi, obecną praktyką kliniczną oraz aktualnym statusem finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu cukrzycy typu 2 w Polsce. Mając na uwadze, iż brak jest alternatywnej refundowanej opcji leczenia skierowanej do chorych na cukrzycę z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (w części rozszerzającej obecne wskazanie refundacyjne), którą dapagliflozyna mogłaby zastąpić w praktyce klinicznej, komparatorem dla dapagliflozyny dodawanej do terapii standardowej, bez względu na etap leczenia (tj. w terapii podwójnej, np. z metforminą lub insuliną i terapii potrójnej), stanowi placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia). Szczegółową analizę problemu decyzyjnego oraz uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.²²

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych terapii przyjęto na podstawie badania klinicznego DECLARE bezpośrednio porównującego terapie, odnalezione w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.⁵⁵

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

Wszystkie założenia analizy są tożsame z założeniami prezentowanymi w raportach HTA dla dapagliflozyny z 2020 i 2023 r., które zostały pozytywnie zweryfikowane przez AOTMiT w ramach zlecenia 68/2020 i zlecenia 105/2023 - pozytywna rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. oraz pozytywna rekomendacja nr 126/2023 z dnia 6 listopada 2023 r. Raport z 2020 r. był podstawą do rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla DAPA przez obniżenie progu HbA_{1c} z 8% do 7,5% oraz umożliwienie dołączenia DAPA do terapii insuliną.⁴⁷

Tabela 2. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.

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

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

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu przedstawiono w rozdz. 5.2.6.1.3.

3 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1)¹⁰⁸ oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych¹⁰⁹²³ „analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

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

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

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

4 Horyzont czasowy

Cukrzyca jest chorobą przewlekłą, zwykle wykrywaną u chorych między 55. a 65. rokiem życia, dlatego horyzont czasowy ustalono na 40 lat, tak aby uwzględnić wszystkie koszty i korzyści związane z leczeniem (dożywotni horyzont czasowy analizy). Ze względu na niepewny charakter parametru, w ramach analizy wrażliwości testowano 20-letni horyzont czasowy, zgodnie z dokumentacją do złożoną NICE dla DAPA w leczeniu cukrzycy typu 2.⁷³

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

5 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności.

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

5.1 Metody

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

Model Cardiff jest wykorzystywany w analizach ekonomicznych dla cukrzycy, w tym do oceny kosztowej efektywności dapagliflozyny (patrz rozdz. 5.3.1.2) i saksagliptyny oraz był wielokrotnie publikowany w recenzowanych czasopismach naukowych, co uwiarygadnia założenia modelu i daje podstawy do prawidłowego wnioskowania.^{24,25,26,27,28,29,30,31,32}

Model Cardiff został pierwotnie stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania UKPDS (najpierw UKPDS 68, potem UKPDS 82),^{33,34} i został zwalidowany wewnętrznie i zewnętrznie jako część *Mount Hood Challenges*^{35,102} a także skontrolowany w ramach recenzowanych publikacji^{36,37,38,39,40,41,42,43,59,44} i ocen technologii medycznych (NICE^{68,45}, AOTMiT).

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

- porównania dapagliflozyny z placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczasowego leczenia – optymalizację leczenia) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA_{1c} ≥7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość – wszystkie założenia niniejszej analizy są tożsame z założeniami prezentowanymi w raporcie HTA dla dapagliflozyny z 2023 r., który został pozytywnie zweryfikowany przez AOTMiT w ramach zlecenia 105/2023 - pozytywna rekomendacja nr 140/2023 z dnia 7 grudnia 2023 r.;⁴⁶
- porównania dapagliflozyny z placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczasowego leczenia – optymalizację leczenia) w leczeniu pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród

wymienionych poniżej: obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość – wszystkie założenia niniejszej analizy są tożsame z założeniami prezentowanymi w raporcie HTA dla dapagliflozyny z 2020 r., który został pozytywnie zweryfikowany przez AOTMiT w ramach zlecenia 68/2020 - pozytywna rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r.; raport z 2020 r. był podstawą do rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla DAPA przez obniżenie progu HbA_{1c} z 8% do 7,5% oraz umożliwienie dołączenia DAPA do terapii insuliną;⁴⁷

- porównania dapagliflozyny w połączeniu z metforminą z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z metforminą; Prezes Agencji wydał wówczas negatywną rekomendację w odniesieniu do refundacji leku w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, ponieważ dapagliflozyna uznana została za bardziej kosztowną niż terapia alternatywna oraz ze względu na jeszcze niedokładnie poznany profil bezpieczeństwa w tamtym czasie;⁴⁸
- porównania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA_{1c} $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m² oraz dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA_{1c} $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m² z insuliną±OAD; Prezes Agencji wydał wówczas negatywną rekomendację ze względu na brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (brak w tamtym czasie publikacji badania DECLARE);⁴⁹
- porównania saksagliptyny w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika z terapią skojarzoną insuliną + metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika; Rada Konsultacyjna uznała wówczas za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością;⁵⁰
- porównania saksagliptyny w skojarzeniu z: metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe, metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację w odniesieniu do refundacji leku w tych wskazaniach pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.⁵¹

W 2019 roku opublikowano wyniki badania DECALRE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*).⁵² Badanie to objęło 17 160 uczestników z T2DM i zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular*, CV), a jego celem było ustalenie bezpieczeństwa CV i potencjalnych korzyści CV leczenia dapagliflozyną. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy dapagliflozyny (w dawce 10 mg) lub do grupy placebo, w dodaniu do standardowej terapii cukrzycy typu 2. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiac events*, MACE) oraz złożony punkt końcowy ze zgonu CV lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (ang. *hospitalisation for heart failure*, HHF). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały złożony „nerkowy” punkt końcowy ($\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych) i zgon niezależnie od przyczyny. Wyniki badania DECLARE wykazały zmniejszenie HHF w przypadku stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo w perspektywie krótkoterminowej.

Dowody z badania DECLARE i innych badań sercowo-naczyniowych (CVOT)^{53,54} sugerują, że inhibitory SGLT-2 są związane z korzyściami CV, których nie przewiduje się poprzez modyfikację tradycyjnych czynników ryzyka zawartych w równaniach ryzyka UKPDS.

W związku z powyższym w niniejszej analizie użyto zaktualizowanej wersji modelu Cardiff ze zintegrowanymi równaniami ryzyka na podstawie badania DECLARE. W ramach analizy wrażliwości testowano przyjęcie równań UKPDS82 i UKPDS 68.^{33,34}

W pierwotnej wersji modelu z równaniami opartymi na badaniu DECLARE w związku z udowodnioną przewagą dapagliflozyny nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, uwzględniono wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe. Przyjęto podejście konserwatywne, bez uwzględnienia wpływu na zdarzenia nerkowe, pomimo udowodnionego korzystnego wpływu dapagliflozyny na te zdarzenia w badaniu DECLARE opublikowanym w listopadzie 2018 r., w którym wykazano istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny nad placebo zarówno w odniesieniu do złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych (drugorzędowy punkt końcowy w badaniu DECLARE), jak i złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek. W listopadzie 2019 r. opublikowano abstrakt konferencyjny z wynikami badania DECLARE w odniesieniu do punktów opartych na eGFR, które według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków oraz Europejskiej Agencji Leków, uważane są za surogaty (punkty zastępcze) dla twardych punktów końcowych (tj. uznany jest ich wpływ na twarde punkty końcowe).¹¹⁴ Ponadto, 30 marca br. zostało zakończone przed czasem badanie DAPA-CKD ze względu na wysokie korzyści kliniczne zaobserwowane wcześniej niż to zakładano (pierwszorzędowny punkt końcowy badania to pogorszenie czynności nerek, zdefiniowane jako punkt złożony, na który składały się: zmniejszenie eGFR o $\geq 50\%$, wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych). Uświadomiło to klinicystów o dużym efekcie płynącym z efektów nerkowych, który ma istotne znaczenie dla chorych. Przewlekła choroba nerek (CKD) jest poważnym, postępującym stanem związanym ze zmniejszoną czynnością nerek (wykazaną m.in. przez zmniejszone eGFR).⁸ Do

najczęstszych przyczyn CKD należy cukrzyca.⁹ CKD wiąże się ze znaczną zachorowalnością pacjenta i zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych¹⁰, takich jak HF i przedwczesny zgon.¹¹ W najcięższej postaci, znanej jako ESRD, uszkodzenie nerek i pogorszenie czynności nerek dochodzą do etapu, w którym wymagane są kosztochłonne dializy lub przeszczep nerki.¹² Większość pacjentów z CKD umrze z przyczyn sercowo-naczyniowych przed osiągnięciem ESRD.^{13,112} Model nieuwzględniający korzyści nerkowych nie doszacowuje zatem efektu dapagliflozyny w populacji DECLARE, w której wykazano istotne korzyści nerkowe. Dlatego więc, w związku z udowodnionymi nerkowymi korzyściami klinicznymi w badaniu DECLARE oraz ich potwierdzeniem w badaniu DAPA-CKD, opracowano model z rozszerzeniem o moduł nerkowy, pozwalający na śledzenia postępu eGFR poprzez stadia przewlekłej choroby nerek (CKD 2, 3a, 3b, 4 i 5, patrz rozdz. 7.1), związane z utratą użyteczności i kosztami leczenia, przez co wpływają istotnie na wynik analizy. Po dostarczeniu przez Wnioskodawcę model ten został wykorzystany w niniejszym raporcie dodatkowo, w celu pokazania pełnych korzyści, jakie niesie za sobą stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo. Korzyści nerkowe, uwzględnione w sposób dedykowany w modelu z modułem nerkowym, są addytywne w odniesieniu do korzyści uwzględnionych w pierwotnej wersji modelu, w związku z czym nie ma ryzyka podwójnego liczenia którychś z korzyści. Kompleksowy wariant z uwzględnieniem również przewag nerkowych, opisany w rozdz. 7, stanowi zatem wariant dodatkowy w stosunku do analizy podstawowej bez uwzględnienia korzyści nerkowych, która może być uznana za podejście konserwatywne.

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z opublikowanych badań klinicznych dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*⁵⁵ oraz niektórych parametrów użyteczności. Pozostałe parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych kosztowych i tablic długości trwania życia, wprowadzenia skuteczności terapii i demografii, weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych i interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności.

Pierwotne wartości użyteczności dotyczące jakości życia określono na podstawie wyników badania UKPDS i uzupełniono o brakujące wartości utraty użyteczności dla części stanów oraz związane ze zwiększaniem masy ciała i relacje pomiędzy obawą przed hipoglikemią i użytecznościami związanymi ze zdrowiem.^{56,57,71,58} Wartości użyteczności walidowano w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny literatury (patrz rozdz. 5.3.2).

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

5.2 Opis modelu

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

Wyjściowa populacja pacjentów (1 000 chorych) została wygenerowana według odpowiednich czynników demograficznych i profilu czynników ryzyka dla pacjentów z cukrzycą typu 2 na podstawie badań klinicznych. Każdy pacjent w obrębie modelowanej kohorty jest identyczny pod względem podstawowych cech (np. wiek i HbA_{1c}), z wyjątkiem wartości binarnych (np. płeć i historia zdarzeń). Profil czynników ryzyka został skorygowany tak, aby odzwierciedlał wpływ leczenia na zmianę wskaźnika masy ciała, całkowitego cholesterolu (ang. *total cholesterol*, TC), cholesterolu o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein-cholesterol*, HDL-C), skurczowego ciśnienia krwi (ang. *systolic blood pressure*, SBP), rozkurczowego ciśnienia krwi (ang. *diastolic blood pressure*, DBP), hematokrytu, zmienności glikemii i/lub HbA_{1c} dla grupy kontrolnej.⁵⁹ Każdy chory z wygenerowanej kohorty przechodzi przez model w 6-miesięcznych cyklach. Na początku każdego okresu (cyklu) czynniki ryzyka ulegają progresji zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby:

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

Każdy czynnik ryzyka wpływa na prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń klinicznych.^{*} Następuje weryfikacja pod kątem wystąpienia wszystkich zdefiniowanych zdarzeń zakończonych i niezakończonych zgonem. Do przewidywanych zdarzeń klinicznych należą: zdarzenia makro- i mikronaczyniowe, hipoglikemia, umieralność ogólna i działania niepożądane. Powikłania związane z cukrzycą zależą od wyjściowej charakterystyki pacjentów, efektu terapii (spadek poziomu glukozy we krwi, HbA_{1c}) i zdarzeń niepożądanych (przez wpływ na czynniki ryzyka).⁶⁰ W przypadku równań DECLARE kolejność, w jakiej model sprawdza wystąpienie każdego zdarzenia przedstawiono na poniższym wykresie.[†] Odpowiedni koszt przypisany do zdarzenia jest łączony z innymi kosztami związanymi z powikłaniami, leczeniem i trwaniem terapii. Proces symulacji jest powtarzany do momentu zakończenia wszystkich cykli (40 lat) lub zgonu chorego (w przypadku zdarzenia zakończonego zgonem wszystkie koszty, liczba lat życia oraz jakość życia są kumulowane i następuje zakończenie symulacji dla tego chorego). Następnie wybierana jest kolejna osoba i proces rozpoczyna się od początku. Gdy wszyscy chorzy zakończą symulację, proces zostaje zakończony i gromadzone są wszystkie zbiorcze statystyki. Symulacja przeprowadzana jest

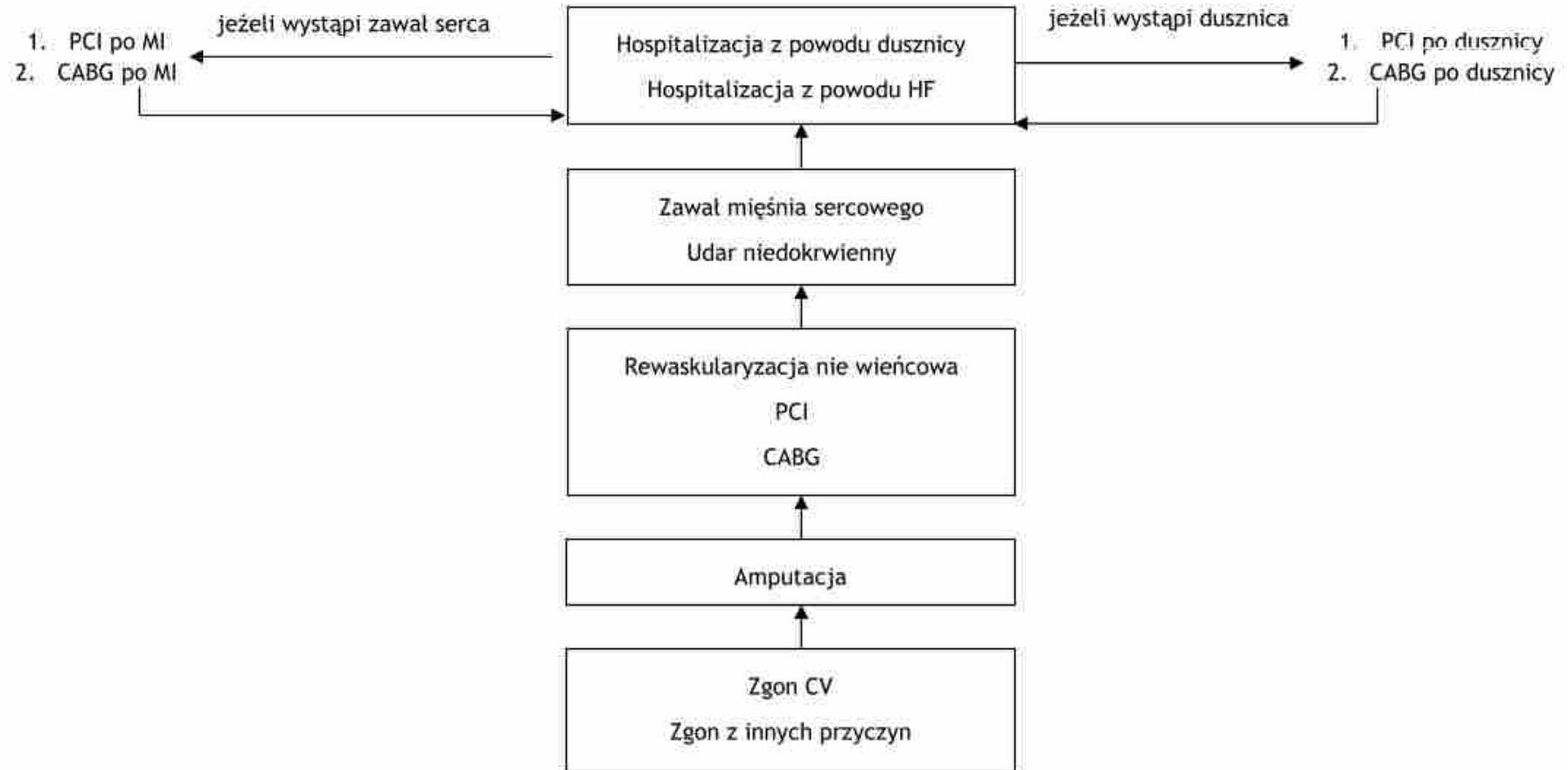
^{*} stosowanie niektórych terapii może być bezpośrednio związane ze zwiększonym ryzykiem części zdarzeń, jednakże ze względu na brak danych odnośnie zwiększonego ryzyka dla analizowanych grup, prawdopodobieństwa wystąpienia po raz pierwszy zdarzeń klinicznych będących powikłaniami długotrwałych zaburzeń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

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

1 000 razy. Model jest uruchamiany dwukrotnie przy użyciu dokładnie tej samej kohorty pacjentów, ale z zastosowaniem odpowiednich efektów leczenia raz dla komparatora i raz dla dapagliflozyny.

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

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



5.2.1 Struktura modelu Cardiff

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

Schemat struktury działania modelu przedstawiono na poniższym rysunku.

Równania ryzyka występowania zdarzeń klinicznych

Występowanie zdarzeń klinicznych związanych z cukrzycą, w tym makro- i mikronaczyniowych powikłań, jest modelowane w ciągu zadanego horyzontu czasowego zgodnie z oszacowaniami ryzyka, które zależą od takich czynników ryzyka, jak np.: wiek pacjenta, HbA_{1c} i wcześniejsze zdarzenia. W modelu istnieje możliwość wyboru trzech zestawów równań ryzyka występowania zdarzeń klinicznych związanych z cukrzycą - w oparciu o badania UKPDS 68³³ i UKPDS 82³⁴ oraz w oparciu o badanie DECLARE.⁵² Modelowane zdarzenia związane z T2DM w zależności od wyboru równań ryzyka zestawiono w poniższej tabeli.

W przypadku badania UKPDS 68³³ do opisu powikłań związanych z cukrzycą wykorzystano serię siedmiu równań oszacowanych z wykorzystaniem rozkładu proporcjonalnego ryzyka Weibulla w oparciu o kohortę 5 102 chorych z cukrzycą w Wielkiej Brytanii w wieku od 25 do 65 lat. W modelu zdefiniowano następujące powikłania:

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

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

Równania w oparciu o badanie UKPDS 82³⁴ powstały później, na podstawie długoterminowych obserwacji tej samej populacji co w UKPDS 68. Dotyczą one tych samych siedmiu powikłań co UKPDS 68 oraz 4 dodatkowych: drugi zawał mięśnia sercowego, drugi udar, druga amputacja i owrzodzenie. Równania te uwzględniają również większą liczbę prognostycznych czynników ryzyka, takich jak LDL-C (cholesterol o niskiej gęstości, ang. *low-density lipoprotein-cholesterol*) i eGFR (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej,

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

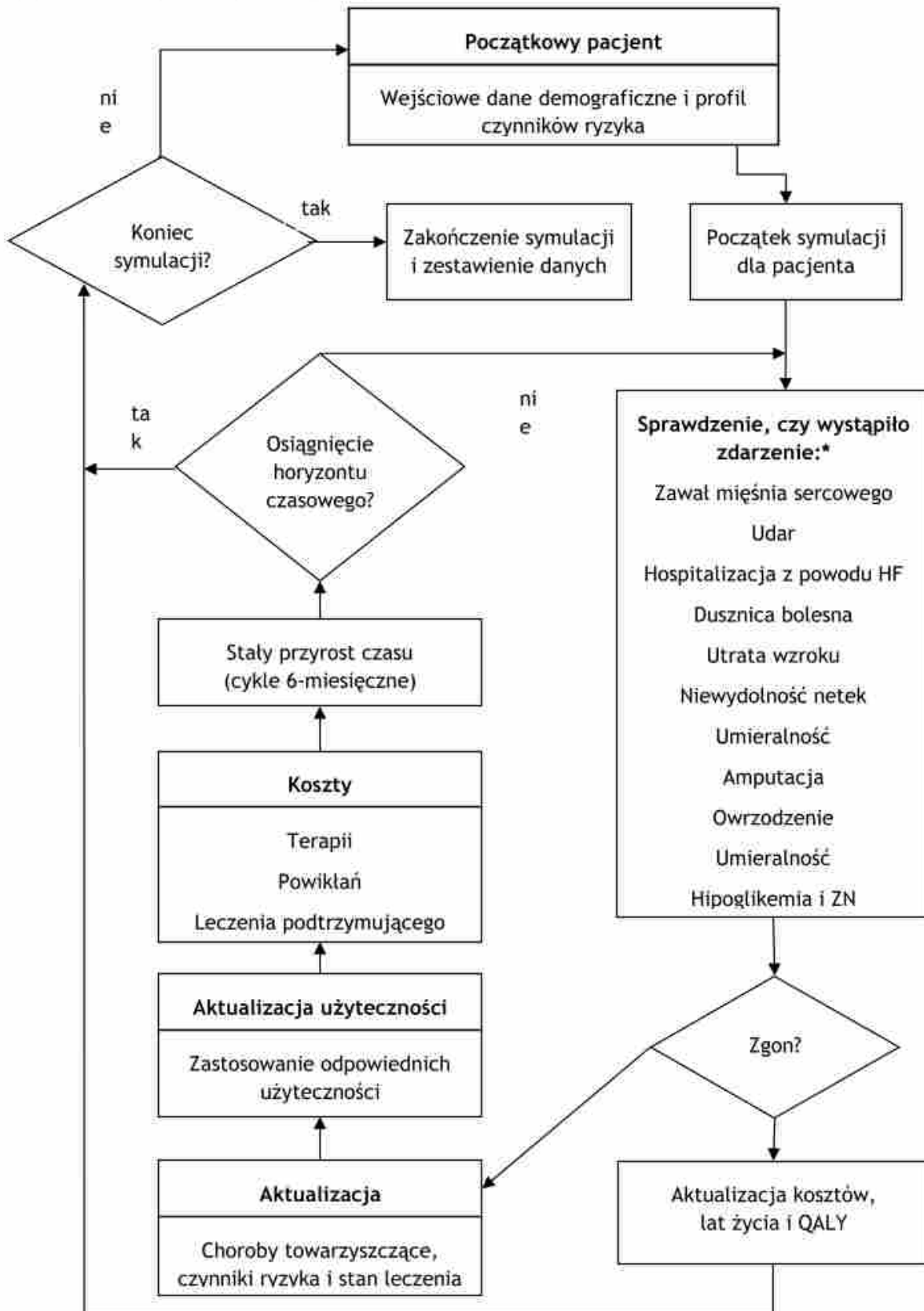
Równania DECLARE opracowano na podstawie danych dotyczących czasu do wystąpienia zdarzenia z poziomu pacjenta (ang. *patient-level time-to-event data*) z badania DECLARE-TIMI 58, które objęło 17 160 pacjentów z T2DM z ustaloną chorobą sercowo-naczyniową lub wieloma czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej,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

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

Struktura leczenia

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

Rysunek 2. Struktura modelu Cardiff.



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

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

Tabela 3. Zdarzenia związane z cukrzycą typu 2 modelowane w modelu Cardiff T2DM na podstawie wybranych równania ryzyka.

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

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

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

5.2.2 Populacja docelowa

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

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

Niewystarczająco kontrolowana cukrzyca zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r. oznacza utrzymywanie się poziomu HbA_{1c} pomimo zastosowanej terapii powyżej różnych wartości w zależności od różnych czynników w związku z indywidualizacją celów. Cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują zakres HbA_{1c} od 6% do 8%. Na potrzeby opracowania analitycznego przyjęto, że poziom ten wynosi średnio 7%, co odpowiada celowi ogólnemu cukrzycy.

Analizowane wnioskowane wskazanie jest rozszerzeniem względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny.

Rozszerzenie polega na:

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz
- na przyjęciu definicji niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie HbA_{1c} $\geq 7,5\%$ i przyjęcie $\geq 7\%$) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne oparto na badaniu DECLARE TIMI-58, analogicznie jak w poprzednich wnioskach dotyczących dapagliflozyny do stosowania w cukrzycy typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (Zlecenie nr 68/2020⁴⁷) i Zlecenie nr 105/2023⁴⁶). W znacznej mierze pokrywa się ono z populacją całkowitą badania DECLARE-TIMI 58[†], stąd, analogicznie jak we wspomnianych wnioskach, charakterystykę wejściową pacjentów do modelu wraz z czynnikami ryzyka oparto na charakterystyce początkowej pacjentów z badania DECLARE (w oparciu o dane Wnioskodawcy z raportu technicznego do modelu Cardiff⁶¹, w związku z tym, że są pełniejsze od tych przedstawionych w publikacji z badania).⁵² Z badania DECLARE przyjęto również parametry skuteczności i bezpieczeństwa terapii (patrz rozdz. 5.2.3).

[†] w Analizie Klinicznej w tab. 2 (i w opisie nad tabelą) do Zlecenia 68/2020 dostępne jest porównanie wskazania refundacyjnego i populacji badania DECLARE TIMI-58

W przypadku braku danych w odpowiednich badaniach klinicznych dotyczących analizowanych porównań przyjęto wartości z badań UKPDS 33⁶² i UKPDS 82³⁴, zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu.

Demografię wejściowej populacji przedstawiono w postaci tabelarycznej w poniższej tabeli.

Tabela 4. Charakterystyka chorych wraz z czynnikami ryzyka - dane wejściowe, średnia (SE).⁶¹

Parametr	Średnia (SE)	Źródło
charakterystyka chorych		
wiek, lata	██████████	DECLARE PLD
odsetek kobiet	██████████	
czas trwania cukrzycy, lata	██████████	
wzrost, m	██████████	
odsetek AC	██████████	
odsetek Indian	0,05 (0,01*)	UKPDS 33 ⁶²
odsetek Azjatów	██████████	DECLARE PLD
odsetek osób hiszpańskojęzycznych	██████████	
odsetek palących	██████████	
czynniki ryzyka		
HbA _{1c} (%)	██████████	DECLARE PLD
cholesterol całkowity (mg/dl)	██████████	
HDL (mg/dl)	██████████	
LDL (mg/dl)	██████████	
SBP (mmHg)	██████████	
DBP (mmHg)	██████████	
masa ciała (kg)	██████████	
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	██████████	
hemoglobina (g/dl)	██████████	
albuminuria (mg/l)	47,00 (9,4*)	UKPDS 82 ³⁴
liczba białych krwinek (x106/ml)	6,80 (1,36*)	
częstotliwość rytmu serca (bpm)	██████████	DECLARE PLD
zmienność glikemii	██████████	
hematokryt (%)	██████████	
historia powikań		
migotanie przedsionków (AF)	██████████	DECLARE PLD
choroba naczyń obwodowych (PVD)	██████████	

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

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

5.2.3 Skuteczność i bezpieczeństwo

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

Parametry skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowano na podstawie badania klinicznego DECLARE dotyczącego analizowanego porównania (patrz kolejne podrozdziały). Wartości wprowadzane do modelu powinny dotyczyć rocznego okresu obserwacji (w modelu wartości te przeliczane są na cykle 6-miesięczne). Jednakże badanie DECLARE obejmowało ocenę skuteczności/bezpieczeństwa w innym okresie, w związku z czym parametry pozostawiono

bez zmian, ponieważ nie jest możliwe przyjęcie proporcjonalnych zmian, a w związku z tym wiarygodne oszacowanie tych parametrów, co potwierdzają wyniki w różnych okresach.

Wartości przedstawiono w postaci średniej i błędu standardowego (ang. *standard error*, SE) - w przypadku braku wartości SE w badaniach, SE obliczano w oparciu o dostępne dane (tj. odchylenie standardowe lub przedział ufności), a jeżeli nie było to możliwe z powodu braku jakichkolwiek danych, przyjmowano 20% wartości średniej (zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu ; patrz probabilistyczna analiza wrażliwości, rozdz. 5.4.2).

5.2.3.1 Skuteczność

Skuteczność porównywanych terapii (DAPA + standardowa terapia vs PLA + standardowa terapia) przyjęto, tak jak charakterystykę początkową pacjentów, z badania DECLARE (dane dla HbA_{1c}, masy ciała, SBP i DBP z załącznika do głównej publikacji z badania, a pozostałe parametry skuteczności, dla których brak danych w publikacji, w oparciu o dane Wnioskodawcy z raportu technicznego do modelu Cardiff) – patrz tabela poniżej.^{52,61}

Tabela 5. Parametry skuteczności przyjęte w modelu w oparciu o badanie DECLARE, średnia (SE).^{52,61}

Parametr	DAPA - średnia (SE*)	PLA - średnia (SE*)	Źródło
zmiana zawartości HbA _{1c} (%)	-0,45 [#] (0,09)	-0,21 ^{##} (0,042)	Wiviott 2018 ⁵² (dane odczytane z wykresu ^{**})
zmiana skurczowego ciśnienia krwi (mmHg)	-2,64 (0,528)	0,07 (0,014)	
zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi (mmHg)	-1,97 (0,394)	-1,12 (0,224)	
zmiana stężenia cholesterolu całkowitego (mmol/l)	████████	████████	DECLARE PLD ⁶¹ (dane wewnętrzne Wnioskodawcy ^{***})
zmiana stężenia cholesterolu HDL (mmol/l)	████████	████████	
zmiana zmienności glikemii	████████	████████	
zmiana hematokrytu	████████	████████	
zmiana masy ciała (kg)	-3,88 (0,776)	-1,65 (0,33)	Wiviott 2018 ⁵² (dane odczytane z wykresu ^{**})

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

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

- dla SBP, cholesterolu (TC i HDL-C), w oparciu o równania z badania UKPDS 68;
- HbA_{1c} i masa ciała patrz niżej;

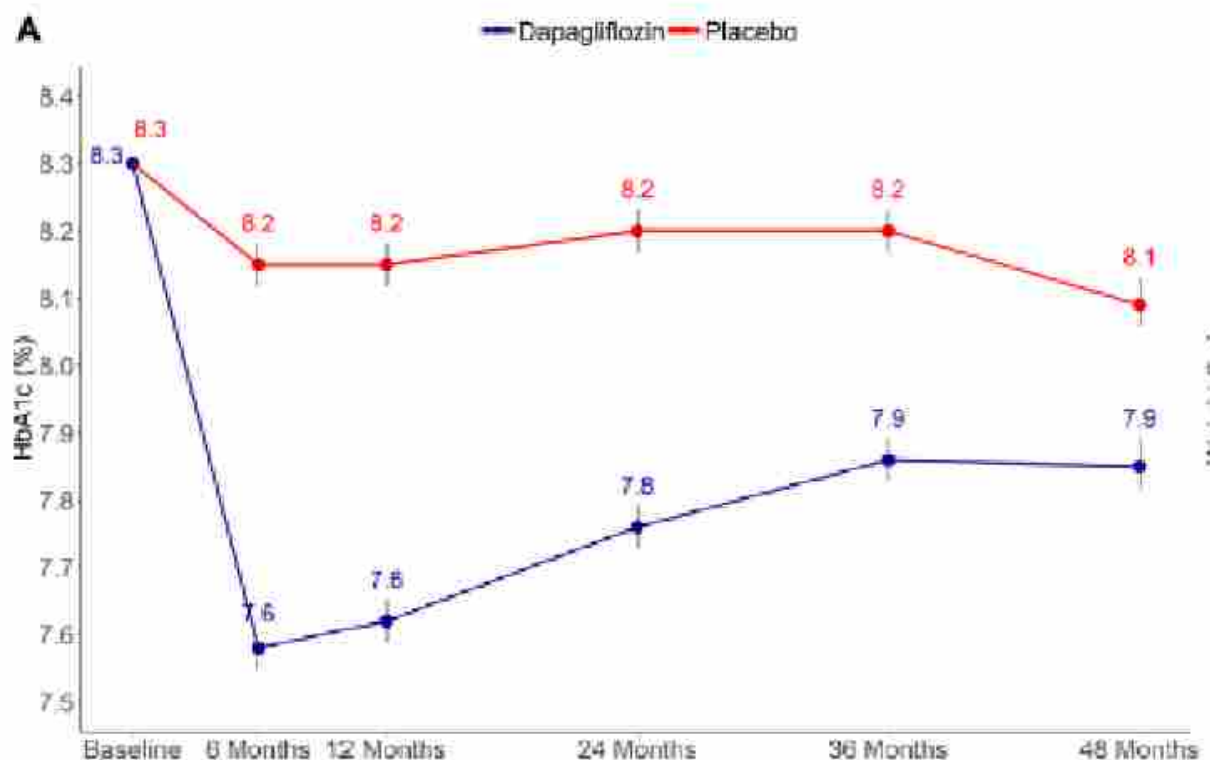
- dla pozostałych czynników ryzyka przyjęto utrzymywanie na stałym poziomie (tj. brak zmian tych parametrów w czasie ze względu na brak opublikowanych wiarygodnych danych).

HbA_{1c} i masa ciała

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

W przypadku HbA_{1c}, model zakłada, że pełny efekt terapeutyczny w postaci zmiany poziomu HbA_{1c} uzyskiwany jest w ciągu 2 pierwszych lat. Na to, jaka część efektu zostanie uwzględniona w pierwszym roku wskazuje parametr dotyczący rozwoju korzyści terapeutycznych. W przypadku dapagliflozyny jego wartość przyjęto na 12 m-cy, co oznacza, że część efektu terapeutycznego przypadająca na pierwszy rok leczenia nie jest zmniejszona (tj. u chorych następuje stały spadek poziomu HbA_{1c} w ciągu 2 pierwszych lat aż do osiągnięcia założonej zmiany). W przypadku placebo parametr ten ustalono na 9 miesięcy, co oznacza, że ok. 5/7 efektu zostanie osiągniętych w pierwszym roku a reszta w kolejnym. Założenia te przyjęto na podstawie wartości HbA_{1c} osiąganych po roku leczenia DAPA/PLA w badaniu DECALRE (patrz wykres poniżej).⁵²

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



5.2.3.2 Bezpieczeństwo

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

Zgodnie z tabelą 2 w publikacji głównej z badania DECLARE (Wiviott 2018) istotność statystyczną wykazano dodatkowo dla następujących zdarzeń niepożądanych: cukrzycowa kwasica ketonowa, zakażenia narządów płciowych, ostre uszkodzenie nerek, rak pęcherza, jednakże 2 ostatnie występowały rzadziej w ramieniu DAPA i pominięto je dla uproszczenia w analizie (założenie konserwatywne).⁵²

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

Parametry użyte w analizie zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 6. Parametry skuteczności przyjęte w modelu w oparciu o badanie DECLARE, średnia (SE*).⁵²

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

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

5.2.4 Umieralność

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

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

Umieralność ogólną przyjęto w oparciu o tablice życia dla populacji Polski zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego na rok 2023⁶³ (patrz Aneks 3. Tablice trwania życia).

W przypadku równań ryzyka w oparciu o badanie UKPDS 68 w modelu umieralność modelowana jest w postaci: odsetka zgonów związanych ze zdarzeniami (ang. *event fatality*; zależnego od wieku chorego w momencie wystąpienia zdarzenia i poziomu HbA_{1c}), umieralności związanej z cukrzycą (zależnej od wieku chorego, poziomu cholesterolu i historii wcześniejszych zdarzeń) oraz umieralności z innych przyczyn. Ta ostatnia może być

modelowana w oparciu o równania UKPDS 68 (zależne od wieku chorego i statusu palenia papierosów) lub w oparciu o tablice życia (zależne od wieku i płci; ten wariant wybrany został w przypadku uwzględnienia w analizie wrażliwości równań UKPDS 68). Aby uniknąć podwójnego liczenia ryzyka umieralności z powodu cukrzycy i częstości występowania zdarzeń związanych z cukrzycą, prawdopodobieństwa oszacowane przez równania UKPDS 68 odejmuje się od prawdopodobieństwa umieralności z jakiegokolwiek przyczyny uzyskanej z tablic ogólnych.

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

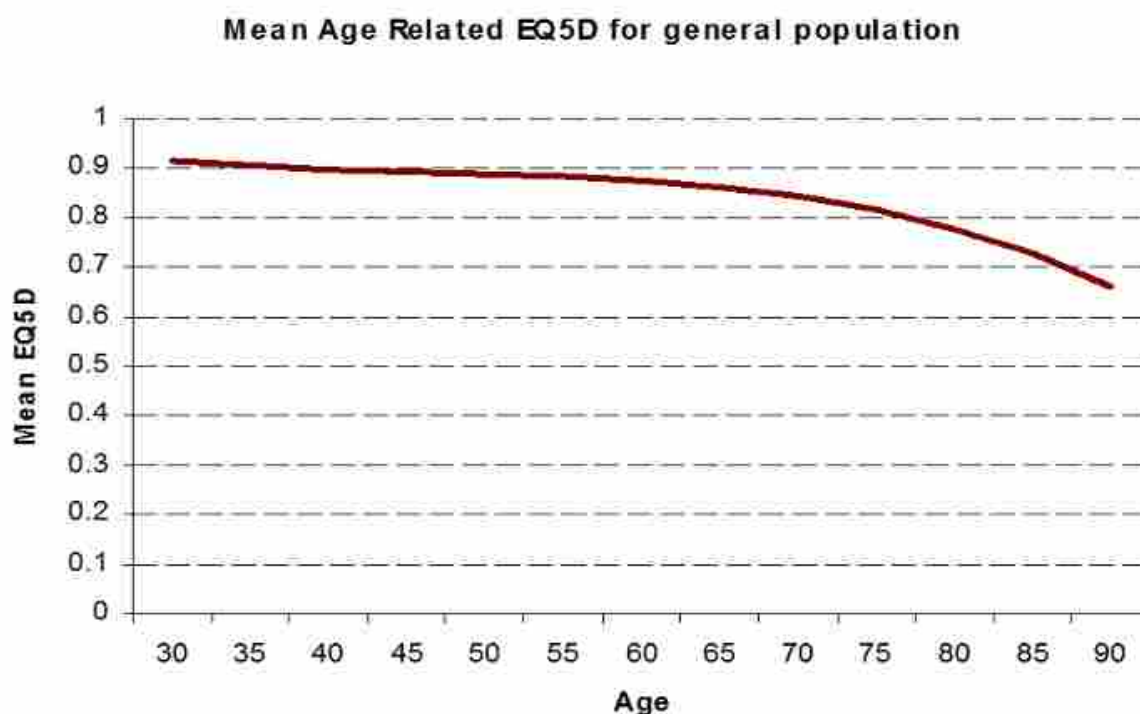
5.2.5 Użyteczności

Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2

Liczba QALY w modelu jest oparta na założeniu, że każdy pacjent ma początkowo (przed wystąpieniem powikłań) określony poziom użyteczności, który zmniejsza się wraz z wiekiem. Początkowa użyteczność jest modelowana przy użyciu kwestionariusza EQ5D (kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol) w grupie pacjentów bez poważnych powikłań, na podstawie *Health Survey for England* (HSE) z 2003 roku.⁶⁴ Do oszacowania początkowej użyteczności w zależności od wieku wykorzystano równanie uzyskane z poniższego wykresu:

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

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



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

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

Zgodnie z wynikami polskiego badania Golicki 2015⁶⁵ użyteczność zdrowia pacjentów z cukrzycą w grupie wiekowej od 55 do 64 lat wyniosła 0,809 w ocenie wg kwestionariusza EQ-5D - wartość tę przyjęto w analizie wrażliwości.

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

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przyjęto zestaw użyteczności z modelu CORE, zgodnie z wartościami użytymi w ostatnim zleceniu dla cukrzycy typu 2, tj. Zleceniu nr 56/2019⁸⁷ (patrz niżej).

Tabela 7. Wartość początkowa użyteczności.

Porównanie	Wartość użyteczności	Uwagi
zależna od wieku na podstawie równań HSE 2003 ⁶⁴	0,865	dla wieku początkowego z badania DECLARE (patrz rozdz. 5.2.2)
w oparciu o polskie badanie użyteczności u chorych z T2DM	0,809	Golicki 2015 ⁶⁵
w oparciu o przegląd systematyczny	0,785	najczęstsza wartość w wykonanym przeglądzie, patrz rozdz. 5.3.2
w oparciu o Zlecenie nr 56/2019 ⁶⁷	0,814	razem ze zmianą pozostałych użyteczności z tego zlecenia - patrz niżej

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

Zdarzenia makro- i mikronaczyniowe

Nie zidentyfikowano opublikowanych, specyficznych dla populacji polskiej danych dotyczących obniżenia użyteczności związanej z powikłaniami cukrzycy. Stąd w modelu przyjęto wartości zgodnie z badaniem *United Kingdom Prospective Diabetes Study 62* (UKPDS 62 - publikacja Clarke 2002),⁵⁷ z wyjątkiem wartości dla hospitalizacji z powodu dusznicy bolesnej, którą przyjęto z publikacji Sullivan 2011⁶⁶, wartości dla schyłkowej niewydolności nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) i utraty wzroku, które przyjęto z bazy *the Health Outcomes Data Repository* (HODaR, publikacja Currie 2005⁶⁷), wartości dla owrzodzenia, którą przyjęto z badania CODE-2 (w publikacji Bagust 2005⁶⁸ raportowano wyniki w oparciu o kwestionariusze aż od 4 641 chorych z cukrzycą typu 2 z 5 krajów europejskich) oraz wartości dla PCI/CABG/rewaskularyzacji nie wieńcowej, które przyjęto z Shao 2018⁶⁹. Zestawienie wartości redukcji użyteczności (ang. *disutilities*) przedstawiono w poniższej tabeli. Wartości testowano w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), gdzie przyjęto błąd standardowy wielkości 20% wartości średniej (patrz rozdz. 5.4.2).

Tabela 8. Wartości obniżenia użyteczności dla zdarzeń makro- i mikronaczyniowych uwzględnionych w modelu - analiza podstawowa (zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu).

Zdarzenie	Spadek użyteczności				Źródło
	Rok wystąpienia zdarzenia		Kolejne lata		
	Średnia	SE	Średnia	SE	
HAP	0,042	0,008	0,042	0,008	Sullivan 2011 ⁶⁶
IHD*	0,090	0,009	0,090	0,009	UKPDS 62 ⁵⁷
MI	0,055	0,006	0,055	0,006	UKPDS 62 ⁵⁷
kolejny MI	0,055	0,006	0,055	0,006	UKPDS 62 ⁵⁷
CHF*	0,108	0,031	0,108	0,031	UKPDS 62 ⁵⁷
HHF	0,108	0,031	0,108	0,031	Założono taką jak dla CHF
udar	0,164	0,030	0,164	0,030	UKPDS 62 ⁵⁷
kolejny udar	0,164	0,030	0,164	0,030	UKPDS 62 ⁵⁷
amputacja	0,280	0,053	0,280	0,053	UKPDS 62 ⁵⁷
kolejna amputacja	0,280	0,053	0,280	0,053	UKPDS 62 ⁵⁷
utrata wzroku	0,074	0,007	0,074	0,007	Currie 2005 ⁶⁷
ESRD	0,263	0,019	0,263	0,019	Currie 2005 ⁶⁷
owrzodzenie	0,170	0,019	0,170	0,019	Bagust 2005 ⁶⁸
PCI	0,038	0,008	0,016	0,003	Shao 2018 ⁶⁹
CABG	0,038	0,008	0,016	0,003	Shao 2018 ⁶⁹
rewaskularyzacja nie wieńcowa	0,038	0,008	0,016	0,003	Shao 2018 ⁶⁹

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

W ramach analizy wrażliwości przyjęto zestaw użyteczności z modelu CORE, zgodnie z wartościami użytymi w ostatnim zleceniu dla cukrzycy typu 2, tj. Zleceniu nr 56/2019⁸⁷ (patrz niżej).

Hipoglikemia i inne działania niepożądane oraz przerwanie leczenia

Wpływ obawy przed hipoglikemią na zmiany w użytecznościach związanych ze zdrowiem dotyczy pierwszego cyklu, w którym wystąpiła hipoglikemia i oparty jest na badaniu Beaudet 2014.⁷⁰

W analizie wrażliwości wyzerowano te wartości. W takim przypadku użyteczności związane z hipoglikemią oparte są na danych ankietowych (połączone dane z dwóch ankiet; ang. *the Hypoglycemia Fear Survey*, HFS) od 1 305 pacjentów w Wielkiej Brytanii.⁷¹ W badaniu tym obawę przed hipoglikemią oceniano za pomocą specjalnej ankiety dotyczącej obawy przed

hipoglikemią (ang. *the fear of hypoglycaemia survey*, FHS; 8 pytań na skali dotyczącej obawy) i użyteczności związanej ze zdrowiem zgodnie z kwestionariuszem EQ-5D. Zostały opracowane modele statystyczne wiążące obawę przed hipoglikemią ze zmianami w użytecznościach związanych ze zdrowiem uwarunkowanych ciężkością i częstością występowania zdarzeń hipoglikemicznych. Opublikowane równania charakteryzujące relacje pomiędzy obawą przed hipoglikemią i użytecznościami związanymi ze zdrowiem przy użyciu EQ-5D zostały zakodowane w modelu przez pierwotnych autorów,⁷¹ w związku z czym użyteczności dla hipoglikemii odpowiadają domyślnym wartościom w modelu (patrz tabela poniżej).

Ze względu na brak danych odnośnie utraty użyteczności w przypadku zakażenia narządów płciowych i cukrzycowej kwasicy ketonowej przypisano tym zdarzeniom zmniejszenie wartości użyteczności o 0,0028 jak dla zakażeń dróg moczowych z publikacji Barry 1997 dotyczące zakażeń dróg moczowych u kobiet leczonych w warunkach ambulatoryjnych (zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu).^{72,5}

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

Tabela 9. Wartości obniżenia użyteczności dla hipoglikemii i innych działań niepożądanych.

Działanie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Źródło/uwagi
hipoglikemia*		
ciężka hipoglikemia	0,0470 (w SA 0**)	Beaudet 2014 ⁷⁰ /Currie 2006 ⁷¹
objawowa hipoglikemia	0,0142 (w SA 0**)	Beaudet 2014 ⁷⁰ / Currie 2006 ⁷¹
inne DN		
zakażenia narządów płciowych	0,00283 (w SA 0**)	Barry 1997 (jak dla zakażeń dróg moczowych; wartości z badania przekształcone na QALY)
cukrzycowa kwasica ketonowa	0,00283 (w SA 0**)	Barry 1997 (jak dla zakażeń dróg moczowych; wartości z badania przekształcone na QALY)
przerwanie terapii	0	założenie (za pierwotnymi autorami modelu)

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

Wzrost masy ciała

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

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

przy użyciu metody handlowania czasem (ang. *time trade-off*, TTO). Należy zauważyć, że badanie to dotyczyło precyzyjnej oceny wpływu oddzielnie dla zwiększenia i zmniejszenia BMI na użyteczność zdrowia, podczas gdy w innych badaniach analizowano jedynie wpływ zwiększenia BMI na użyteczność. Dodatkowo, wartości te zostały użyte w opublikowanym badaniu ekonomicznym dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 (badanie Haalen 2014²⁷) oraz w raporcie Zleceniodawcy złożonym do NICE.

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

Evidence Review Group (ERG) oceniające dokumentację złożoną do *the National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) dla dapagliflozyny w cukrzycy typu 2⁷³ sugeruje zamiast wartości z badania Lane 2014 użycie wartości w oparciu o badanie Bagust 2005. W publikacji Bagust 2005 raportowano wyniki badania CODE-2 w oparciu o kwestionariusze *EuroQol EQ-5D* od 4 641 chorych z cukrzycą typu 2 z 5 krajów europejskich, przy użyciu skali wizualno-analogowej (ang. *visual analogue scale*, VAS) i metody handlowania czasem (TTO).⁶⁸ Należy jednakże zauważyć, że w momencie oceny dokumentacji złożonej do NICE, dane z badania Lane 2014 dostępne były jedynie w ramach doniesienia konferencyjnego, co obniżało ich wiarygodność. Zmniejszenie użyteczności związane ze wzrostem BMI o 1 jednostkę oszacowano w publikacji Bagust 2005 na 0,0061. Wartość tę przyjęto w ramach analizy wrażliwości, w której założono również, nieoceniany bezpośrednio w publikacji, wzrost użyteczności wraz ze zmniejszeniem BMI o 1 jednostkę na 0,0061 (należy zauważyć, że wartość dla zwiększenia BMI uzyskano w badaniu Bagust 2005 w oparciu o wyniki zastosowanej regresji liniowej).⁷³ Należy zauważyć, że obok wartości przyjętych w analizie podstawowej wartość 0,0061 na 1 jednostkę BMI jest najczęstszą używaną wartością pojawiającą się w publikacjach - patrz przegląd użyteczności w rozdz. 5.3.2.

Tabela 10. Zmiana wartości użyteczności związana ze zmianami BMI.

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

BMI - wskaźnik masy ciała.

Podsumowanie

Wykorzystane w analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, jako najbardziej wiarygodne dane oraz dane, które umożliwiają odniesienie się do innych wyników oszacowanych w modelu. Wartości te są zbieżne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach wykonanego przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 5.3.2).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono zestaw użyteczności zestaw użyteczności z modelu CORE, zgodnie z wartościami użytymi w zleceniu dla cukrzycy typu 2, tj. Zleceniu nr 56/2019⁸⁷ (tj. scenariusz analizy wrażliwości analogiczny jak we wcześniejszym wniosku dla DAPA - Zlecenie nr 105/2023; patrz tabela poniżej).

Tabela 11. Wartości użyteczności przyjęte w ramach analizy wrażliwości w oparciu o Zlecenie nr 56/2019⁸⁷.

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

pominięto nocną hipoglikemię, ponieważ nie była analizowana w badaniu ^{*} jak dla choroby wieńcowej; ^{**} pierwszy rok/kolejne lata; ^{***} jak pierwsze zdarzenie (założenie); [#] jak dla niewydolności serca; ^{##} w przypadku gdy w Zleceniu nr 56/2019⁸⁷ podano wartość użyteczności spadki obliczono poprzez jej różnicę od wartości bazowej cukrzycy; ^{###} średnia z przeszczepu nerki, hemodializy i dializy zaotrzewnowej; [^] nie rozpatrywano w Zleceniu nr 56/2019⁸⁷ - pozostawiono jak w analizie podstawowej; ^{^^} wartość średnia dla hipoglikemii ciężkiej dziennej wymagającej pomocy niemedycznej, ciężkiej nocnej wymagającej pomocy niemedycznej, ciężkiej dziennej wymagającej pomocy medycznej i ciężkiej nocnej wymagającej pomocy medycznej; ^{^^^} wartość średnia dla hipoglikemii nieciężkiej dziennej i nieciężkiej nocnej.

5.2.6 Parametry kosztowe

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

Oszacowane koszty podane są w PLN i są aktualne na lipiec 2024 r. i oszacowane są przy założeniu, że rok ma 365,25 dnia.

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

5.2.6.1 Koszty w ramieniu interwencji i komparatora

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

5.2.6.1.1 Struktura standardowej terapii

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

Poniższe założenie są tożsame z prezentowanymi w raporcie HTA dla dapagliflozyny, który został pozytywnie zweryfikowany przez AOTMiT w ramach zlecenia 68/2020 - pozytywna rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. oraz zlecenia 105/2023 - pozytywna rekomendacja nr 140/2023 z dnia 7 grudnia 2023 r.

Założono, że refundacja leków z grupy inhibitorów DPP-4 (iDPP-4) jako alternatywnej terapii dla pochodnych sulfonylomocznika, nie będzie modyfikować ścieżki terapeutycznej chorych. Wpływ na budżet płatnika związany z refundacją iDPP-4 zostanie odzwierciedlony przez przyjęcie uśrednionego kosztu związanego ze stosowaniem pochodnych sulfonylomocznika lub leków z grupy iDPP-4.

Tabela 12. Założenia odnośnie składu terapii w przypadku ramienia interwencji i komparatora.

Nieskuteczność	Ramię komparatora	Ramię interwencji
1 OAD		
MET: 85%*	MET+SU(iDPP-4) ale łącznie dla upr	MET+DAPA
SU/iDPP-4: 15%*	SU(iDPP-4)** ale łącznie dla upr	DAPA
OADs***		
MET+SU(iDPP-4) - chorzy, którzy następnie dostaną INS: ■	MET+SU(iDPP-4)+INS	MET+SU(iDPP-4)+DAPA
MET+SU(iDPP-4) - chorzy wstrzymujący się od włączenia INS: ■	MET+SU(iDPP-4)	MET+DAPA (0% ^{##}) lub MET+SU(iDPP-4)+DAPA (100%)
INS [^]		
MET+INS: 75,8% ^{^^}	MET+INS ⁻⁻	MET+INS zmniejszona dawka ^{^^^} +DAPA
MET+SU(iDPP-4)+INS: 24,2% ^{##}	MET+SU(iDPP-4)+INS	MET+SU(iDPP-4)+INS zmniejszona dawka ^{^^^} +DAPA

- odpowiednio scenariusz nowy i istniejący (patrz rozdz. 3.4 w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*);
 -- analogicznie jak we wcześniejszych raportach ze względu na marginalne stosowanie leków SU/iDPP-4 w takim połączeniu zgodnie z praktyką kliniczną; * w oparciu o wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy⁷⁴; ** niezaawansowani chorzy, więc nie będą chcieli przechodzić na INS; *** upraszczająco przyjęto schemat MET+SU w oparciu o wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy⁷⁴ (stanowił 93% z schematów OADs, pozostałe miały pomijalny udział); [#] odsetek chorych, u których do OADs (dla HbA_{1c} między 7 a 8%) dodawana jest INS (■); ^{##} odsetek chorych (z chorych, u których nie byłaby dodawana INS), u których po dodaniu DAPA będzie można zrezygnować z SU - 0% założenie konserwatywne; [^] upraszczająco przyjęto schematy MET+INS i MET+SU+INS w oparciu o wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy⁷⁴ (stanowiły odpowiednio 71% i 23% ze schematów INS z OAD/OADs, pozostałe miały pomijalny udział); ^{^^} udział MET+INS w MET+INS i MET+SU+INS w oparciu o wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy⁷⁴; ^{^^^} patrz rozdz. 5.2.6.1.2.

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

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

Tabela 13. Założenia w przypadku ramienia interwencji i komparatora.-

Grupa/nieskuteczność	Liczebność populacji*		Odsetek w łącznej populacji		
	I rok**	II rok**	I rok**	II rok**	Średnia***
1 OAD	177 163	228 827	90,8%	90,7%	90,8%
OADs	13 315	17 198	6,8%	6,8%	6,8%
INS	4 539	6 142	2,3%	2,4%	2,4%
SUMA	195 017	252 167	100%	100%	100%

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

5.2.6.1.2 Dawkowanie leków

Dawki leków przyjęto zgodnie ze zdefiniowanymi dawkami dobowymi według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)⁷⁵ - patrz tabela poniżej. Podejście do kosztów oparte na DDD jest zgodne z Ustawą refundacyjną.⁷⁸ Ponadto zgodnie z uwagami analityków AOTMiT dla innego ocenionego leku w terapii cukrzycy typu 2, z tej samej grupy leków tj. SGLT-2 (empagliflozyna, Jardiance®, Zlecenie MZ nr 29/2017), koszty leku powinny zostać obliczone przy zastosowaniu DDD według WHO.⁷⁵ Zgodnie z badaniem randomizowanym Wilding 2014 w grupie przyjmujących DAPA 10 mg + INS w porównaniu do chorych leczonych PLA+INS obserwowano zmniejszenie dawki obserwowano mniejszą średnio o 11,2 jednostek dawkę INS (po 48 tyg.).⁷⁶ W związku z tym w scenariuszu nowym przyjęto zmniejszenie dawki INS o 11,2 jednostek.

Tab. 3. Dawkowanie leków w oparciu o zdefiniowane dawki dobowe wg WHO⁷⁵.

Lek	DDD	Jednostka
dapagliflozyna (DAPA)	10	mg
metformina (MET)	2000	mg
insulina (INS)	40 (-11,2*)	U
pochodne sulfonilomocznika (SU)**		
gliklazyd	60	mg
glimepiryd	2	mg
glipizyd	10	mg
Inhibitory dipeptydylopeptydazy 4		
sitagliptyna	100	mg
sitagliptyna+metformina	100	mg
wildagliptyna	100	mg
wildagliptyna+metformina	100	mg

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

Dodatkowo, w przypadku podstawowej dawki INS (40 U) należy zauważyć, że dawka ta została również przyjęta we wcześniejszym zleceniu dla dapagliflozyny i poparta opinią prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Strojka oraz wnioskami z przeprowadzonego przeglądu literatury pod kątem zidentyfikowania dawek INS i ich zmian w czasie (patrz Zlecenie nr 36/2019⁷⁷).

5.2.6.1.3 Koszt zakupu dapagliflozyny oraz uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest aktualnie refundowana w Polsce we wskazaniu diabetologicznym, nefrologicznym, kardiologicznym.

W cukrzycy jest refundowana we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość”. Refundowana jest ona w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.

Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) w ramach istniejącej grupy limitowej (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej⁷⁸), [REDACTED]

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

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

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 14 września 2023 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2024 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 lipca 2024 roku ustalono na 4 300 PLN.⁷⁹

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) dapagliflozyny w postaci preparatu Forxiga® (30 tabl. po 10 mg, tj. 30 DDD w opakowaniu⁸⁰) wynosi [REDACTED]. Cena detaliczna (tj. z uwzględnieniem podatku VAT na poziomie 8%, marży hurtowej na poziomie 5% oraz marży detalicznej zgodnej z zapisami w ustawie refundacyjnej i uwzględnieniem obecnej podstawy limitu) będzie wynosić [REDACTED].

Dapagliflozyna, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni,

[REDACTED]

[REDACTED] W związku ze zmianą marż detalicznych od stycznia 2025 r. zgodnie z Ustawą refundacyjną, cena detaliczna przyjęta w analizie wyniosła [REDACTED].

[REDACTED]

Tab. 4. Wnioskowana cena dapagliflozyny (Forxiga®, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.).

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

* obecnie/ od stycznia 2025 r. w związku ze zmianą marż detalicznych (cena użyta w analizie).

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing agreement*, RSA). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.



Tab. 5. Cena dapagliflozyny z RSS (Forxiga®, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.).

	Koszt NFZ, PLN/opak.	Koszt pacjenta, PLN/opak.	Koszt NFZ+pacjenta, PLN
Cena bez RSS (tabela wyżej)	████	████	████
RSS		████	
Cena z RSS	████	████	████

RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS); * obecnie/ od stycznia 2025 r. w związku ze zmianą marż detalicznych (cena użyta w analizie).

Koszt terapii rocznej

Dawkę dapagliflozyny przyjęto na 10 mg/d, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Forxiga® oraz zdefiniowaną dawką dobową według Światowej Organizacji Zdrowia (patrz poprzedni rozdział).⁷⁵ Oszacowanie kosztu terapii rocznej dapagliflozyny (koszt zakupu substancji czynnej) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Koszt terapii rocznej dapagliflozyny, PLN.

Analiza	NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent
Bez RSS	████	████	████
Z RSS	████	████	████

5.2.6.1.4 Koszt nabycia pozostałych substancji czynnych

Koszty preparatów refundowanych leków wymienionych w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r.^{81,82}) przypisano w oparciu o ceny rzeczywiste zgodnie z najnowszymi danymi sprzedażowymi (Uchwały Rady NFZ – sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2024 r.,⁸² ponieważ w przeciwieństwie do Raportów Refundacyjnych⁸³ w sprawozdaniach tych dostępne są dane nie tylko na temat wielkości refundacji ale i wysokości dopłat poniesionych przez pacjentów) – patrz Aneks 5. Preparaty refundowane w cukrzycy.

Koszty jednostkowe i roczne leków zebrano w poniższych tabelach. Zużycie leków przyjęto zgodnie z DDD wg WHO⁷⁵ (patrz rozdz. 5.2.6.1.2).

Tabela 15. Pozostałe leki - koszty jednostkowe, PLN.

Lek [^]	Analiza podstawowa			Jednostka
	NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent	
metformina (MET)	0,0003	0,0001	0,0004	mg
insulina (INS)	0,08	0,01	0,08	U
gliklazyd	0,009	0,002	0,010	mg
glimepiryd	0,15	0,02	0,16	mg
glipizyd	0,07	0,01	0,08	mg
iDPP-4	0,01	0,00	0,02	mg
SU oraz iDPP-4 - średnia ważona*	0,51 (SA** 0,65)	0,09 (SA** 0,12)	0,60 (SA** 0,77)	DDD
MET/iDPP4 (złożone preparaty)	0,01	0,00	0,02	mg

* koszt średni ważony preparatów SU i iDPP-4 przy uwzględnieniu ich udziału w rynku wg danych sprzedażowych NFZ (gliklazyd 46,1%, glimepiryd 43,7%, glipizyd 0,1%, iDPP-4 10,1%)⁸²; ** przy założeniu 25% udziału iDPP-4 (założenie arbitralne; w związku ze spodziewanym zwiększaniem udziału skuteczniejszych od SU inhibitorów DPP-4) - udziały poszczególnych SU przeliczone proporcjonalnie do sprzedaży w ramach SU (patrz kolejny punkt); [^] upraszczająco przyjęto średnią ważoną sprzedażą z wszystkich preparatów danego leku.

Tabela 16. Pozostałe leki - koszt terapii rocznej, PLN.

Lek [*]	Analiza podstawowa		
	NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent
metformina	216,48	49,92	266,40
SU oraz iDPP-4** (SA***)	186,37 (235,85)	31,65 (43,97)	218,03 (279,82)
MET/iDPP4 (złożone preparaty)**	490,83	133,03	623,86

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

Lek*	Analiza podstawowa		
	NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent
MET+SU(iDPP-4) (leczenie skojarzone) oraz MET/iDPP-4 (złożone preparaty) - średnia ważona (SA) [#]	411,77 (461,96)	86,79 (103,67)	498,56 (565,63)
insulina w standardowej dawce	1100,08	104,90	1204,98
insulina w zmniejszonej dawce ^{##}	792,06	75,53	867,58

* upraszczająco dla iDPP-4 niezależnie od wskazania refundacyjnego; ** dotyczą leczenia z MET; *** w BC udziały leków wg sprzedaży NFZ a w SA zwiększony udział iDPP-4 do 25% (założenie arbitralne; patrz tabela wyżej); [#] przyjęto udziały MET/iDPP-4 (złożone preparaty) jak dla iDPP-4 w porównaniu do SU, tj. 10% w BC i 25% w SA; ^{##} zmniejszona o 11,2 jednostki zgodnie z badaniem Wilding 2014 (patrz rozdz. 5.2.6.1.2)⁷⁶.

5.2.6.1.5 Koszty podania leków

W przypadku leków podawanych doustnie przyjęto zerowe koszty podania tych leków (dotyczy dapagliflozyny, metforminy i pochodnych sulfonilomocznika/iDPP-4). W związku z podawaniem insuliny we wstrzyknięciach podskórnych w analizie uwzględniono koszty podania insuliny w postaci kosztu zakupu igieł służących do podawania insuliny.

Koszt igieł przyjęto zgodnie z aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r.), jako średnią z kosztów poszczególnych preparatów z uwzględnieniem rzeczywistych cen zgodnie z najnowszymi danymi sprzedażowymi (Uchwały Rady NFZ – sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2024 r.). Koszty jednostkowe igieł do podawania insuliny zebrano w poniższej tabeli.

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

Tabela 17. Igly (do podawania insuliny) - koszty jednostkowe, PLN.

Nazwa	NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent	Zużycie
Igly	0,03	0,02	0,05	1 igła na d

W poniższej tabeli zebrano koszty roczne podania leków.

Tabela 18. Koszt podania leków w ciągu roku, PLN.

Terapia	NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent
OADs (DAPA, MET, SU, iDPP-4)	0,00	0,00	0,00
INS	12,10	7,58	19,68

5.2.6.1.6 Koszty monitorowania poziomu glukozy

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

Koszty pasków diagnostycznych wymienionych w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r.), analogicznie jak w przypadku substancji czynnych (patrz rozdz. 5.2.6.1.4), przypisano w oparciu o ceny rzeczywiste zgodnie z najnowszymi danymi sprzedażowymi (Uchwały Rady NFZ – sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2024 r.) - patrz Aneks 5. Preparaty refundowane w cukrzycy.

Koszty jednostkowe pasków przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Paski diagnostyczne - koszty jednostkowe, PLN.

Koszt za 1 pasek	NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent
Paski	0,59	0,18	0,76

Koszty nakłuwaczy przyjęto na podstawie danych z apteki internetowej diabetyków 24⁸⁴, jako średniej z kosztów poszczególnych preparatów - patrz tabela poniżej.

Tabela 20. Koszty jednostkowe nakłuwaczy.*

Nazwa	Liczba sztuk	Koszt, PLN/opak.	Koszt PLN/lancet
Accu Chek Fastclix - lancety (24 szt.)	24	14,99	0,62
Lancety Accu-Chek FastClix 204 sztuki	204	102,99	0,50
Lancety Accu-Chek Softclix 200 sztuk	200	53,99	0,27
Lancety CoaguChek Softclix 50 sztuk	50	34,50	0,69
Lancety Droplet 28G (0,36mm) uniwersalne op. 100 sztuk	100	16,99	0,17
Lancety Droplet 28G (0,36mm) uniwersalne op. 200 sztuk	200	21,90	0,11
Lancety Droplet 30G (0,31mm) uniwersalne op. 100 sztuk	100	14,90	0,15
Lancety Droplet 30G (0,31mm) uniwersalne op. 200 sztuk	200	22,90	0,11
Lancety Glucosense - iXell 100 sztuk	100	26,50	0,27
Lancety MICROLET 200 sztuk	200	44,50	0,22
Lancety MICROLET 25 sztuk	25	19,90	0,80
Lancety OneTouch®Delica® Plus 100 sztuk	100	21,00	0,21
Lancety OPTILETS 100 sztuk	100	25,50	0,26
Lancety OPTILETS 200 sztuk	200	42,00	0,21
Lancety OPTILETS 50 sztuk	50	18,00	0,36
Lancety Verifine 30G (0,31mm) uniwersalne op. 200 sztuk	200	23,90	0,12
Lancety Verifine 30G (0,31mm) uniwersalne op. 100 sztuk	100	14,50	0,15
Lancety Thin (Optium Xido) 50 sztuk	50	16,99	0,34
Lancety Droplet 33G (0,20mm) uniwersalne op. 100 sztuk	100	15,90	0,16
Lancety Droplet 33G (0,20mm) uniwersalne op. 200 sztuk	200	24,90	0,12
UNIDEM Nakłuwacz bezpieczny 200szt 1,8mm	200	60,00	0,30
Nakłuwacze jednorazowe H+ 21G x 1.8 mm, 200 szt.	200	77,00	0,39
Nakłuwacze jednorazowe H+ 21G x 2.4 mm, 200 szt.	200	77,00	0,39
Nakłuwacze jednorazowe Verifine 1,2mm 30G - 200 sztuk	200	69,00	0,35
Nakłuwacze jednorazowe Verifine 1,8mm 21G - 200 sztuk	200	69,00	0,35

Nazwa	Liczba sztuk	Koszt, PLN/opak.	Koszt PLN/lancet
Nakłuwacze jednorazowe Verifine 2,2mm 21G - 200 sztuk	200	69,90	0,35
Nakłuwacze jednorazowe Verifine 2,4mm 21G - 200 sztuk	200	69,00	0,35
Acti-Lance Nakłuwacz jednorazowy 1,5mm 28G - 200szt	200	72,00	0,36
Acti-Lance Nakłuwacz jednorazowy 1,8mm 23G - 200szt	200	72,00	0,36
Prolance nakłuwacz - ostrze jednorazowe 1.2mm 200szt	200	97,00	0,49
Prolance nakłuwacz - ostrze jednorazowe 1.6mm 200szt	200	94,00	0,47
Prolance nakłuwacze jednorazowe 1.4mm 25G 200szt	200	72,00	0,36
Prolance nakłuwacze jednorazowe 1.6mm 28G 200szt	200	72,00	0,36
Prolance nakłuwacze jednorazowe 1.8mm 18G 200szt	200	72,00	0,36
Acti-Lance Nakłuwacz (ostrze) jednorazowe 2.0 mm 17G - 200szt	200	94,00	0,47
Medlance nakłuwacze jednorazowe 23G (0,64mm) x 1,8mm 200 sztuk	200	79,00	0,40
Prolance nakłuwacze jednorazowe 1,8 mm 21G - 200 szt	200	72,00	0,36
Nakłuwacze jednorazowe Verifine 2,0mm 21G - 200 sztuk	200	77,00	0,39
Nakłuwacze jednorazowe Accu-Chek Safe-T-Pro Uno 200 sztuk	200	95,49	0,48
Koszt średni za szt. - NFZ/pacjent/NFZ+pacjent		0,00 / 0,34 / 0,34	

* na podstawie danych z apteki internetowej diabetyk 24⁸⁴; ** koszt ponoszony jedynie przez chorego (nakłuwacze nie są refundowane).

Zużycie pasków i nakłuwaczy w scenariuszu istniejącym przyjęto w oparciu o średnie zużycie wskazane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2024 r.⁸⁵

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego chorym stosującym nie insulinowe leki przeciwhiperqlikemiczne zalecany jest raz w tygodniu skrócony profil glikemii lub pomiary w zależności od potrzeb klinicznych pacjenta (przyjęto skrócony profil glikemii, tj. pomiar na czczo i po głównych posiłkach)^{††}, a w przypadku chorych z cukrzycą typu 2 leczonych stałymi dawkami insuliny^{††} zalecane są 1-2 pomiary glikemii codziennie, raz w tygodniu skrócony profil glikemii (4 pomiary: na czczo i po głównych posiłkach) oraz raz w miesiącu dobowy profil glikemii (8 pomiarów).⁸⁵

W związku z powyższym oszacowano, że chorzy stosujący leki doustne zużywają średnio 0,57 pasków diagnostycznych i nakłuwaczy dziennie, natomiast insuliną w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi - 1,99 pasków diagnostycznych i nakłuwaczy dziennie - patrz tabela poniżej. W przypadku leczenia skojarzonego INS i OADs uwzględniano monitorowanie jak w INS.

^{††} zmiana w odniesieniu do wcześniejszych wniosków

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

Tabela 21. Częstość stosowania pasków i nakłuwaczy do oznaczania glukozy we krwi wg PTD 2019.⁸⁵

Profil (PTD 2024 ⁸⁵)	Liczba pasków (PTD 2024 ⁸⁵)	Liczba pasków na rok*	Liczba pasków na miesiąc	Liczba pasków na dzień
OADs				
1 krótki profil w tygodniu	4	208,71	17,39	0,57
Łącznie		208,71	17,39	0,57
Insulina**				
1-2 codziennie	1,5	469,61	39,13	1,29
1 krótki profil w tygodniu	4	160,71	13,39	0,44
1 pełny profil w miesiącu	8	96,00	8,00	0,26
Łącznie		726,32	60,53	1,99

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

W poniższej tabeli zebrano koszty roczne monitorowania poziomu glukozy.

Tabela 22. Koszt roczne monitorowania poziomu glukozy, PLN.

Terapia	NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent
OADs (DAPA, MET, SU/iDPP-4)*	122,25	106,83	229,08
INS**	425,44	371,75	797,19

* zużycie przyjęto na 0,57 nakłuwaczy na dzień (oszacowane w oparciu o PTD 2024⁸⁵); ** zużycie przyjęto na 1,99 nakłuwaczy na dzień (oszacowane w oparciu o PTD 2024⁸⁵).

5.2.6.1.7 Podsumowanie

Po uwzględnieniu struktury leczenia po nieskuteczności OAD/OADs/INS w przypadku ramienia interwencji i komparatora (patrz Tabela 12) oraz kosztów rocznych poszczególnych leków (z wyjątkiem DAPA; patrz Tabela 16), podania tych leków (patrz Tabela 18) i monitorowania poziomu glukozy (patrz rozdz. Tabela 22) oszacowano koszty roczne w poszczególnych grupach - patrz tabela poniżej.

Tabela 23. Koszty roczne nabycia substancji czynnych i ich podania oraz monitorowania poziomu glikemii w poszczególnych grupach, PLN.

Perspektywa	Nieskuteczność/ grupa	Ramię komparatora			Ramię interwencji		
		leki	podanie	monitorowanie	leki*	podanie	monitorowanie
Analiza podstawowa**							
NFZ	1 OAD	377,96	0,00	122,25	184,01	0,00	122,25

Perspektywa	Nieskuteczność/ grupa	Ramie komparatora			Ramie interwencji		
		leki	podanie	monitorowanie	leki*	podanie	monitorowanie
	OADs	774,80	3,99	222,30	411,77	0,00	122,25
	INS+OAD	1363,91	12,10	425,44	1055,88	12,10	425,44
NFZ+pacjent	1 OAD	456,48	0,00	229,08	226,44	0,00	229,08
	OADs	896,20	6,49	416,56	498,56	0,00	229,08
	INS+OAD	1527,66	19,68	797,19	1190,26	19,68	797,19
Analiza wrażliwości***							
NFZ	1 OAD	415,56	0,00	122,25	184,01	0,00	122,25
	OADs	824,99	3,99	222,30	461,96	0,00	122,25
	INS+OAD	1376,07	12,10	425,44	1068,05	12,10	425,44
NFZ+pacjent	1 OAD	507,17	0,00	229,08	226,44	0,00	229,08
	OADs	963,27	6,49	416,56	565,63	0,00	229,08
	INS+OAD	1543,92	19,68	797,19	1206,52	19,68	797,19

* bez kosztu DAPA; ** odsetek chorych leczonych iDDP-4 - 10% rynku SU (wg danych sprzedażowych; patrz rozdz. 5.2.6.1.4 i Analiza wpływu na budżet); *** odsetek chorych leczonych iDDP-4 - 25% (założenie arbitralne w związku ze spodziewanym przejmowaniem rynku SU; patrz rozdz. 5.2.6.1.4 i Analiza wpływu na budżet).

W kolejnej tabeli przedstawiono koszty roczne w ramieniu interwencji i komparatora po uwzględnieniu odsetków poszczególnych grup (tj. 1 OAD/OADs, INS, patrz Tabela 13).

Tabela 24. Koszty roczne nabycia substancji czynnych i ich podania oraz monitorowania poziomu glikemii w ramieniu komparatora i interwencji, PLN.

Perspektywa	Kategoria kosztu	Ramie komparatora	Ramie interwencji
NFZ	leki*	428,61/477,79**	220,42/244,13**
	podanie	0,56	0,29
	monitorowanie	136,33	129,53
	łącznie	565,50/614,68**	350,24/353,95**
NFZ+pacjent	leki*	512,09/577,22**	268,07/273,03**
	podanie	0,91	0,47
	monitorowanie	255,46	242,71
	łącznie*	768,46/833,60**	511,26/516,21**

* bez kosztu DAPA; ** BC/SA - w BC odsetek chorych leczonych iDDP-4 przyjęto na 10% rynku SU a w SA - na 25% (założenie arbitralne w związku ze spodziewanym przejmowaniem rynku SU; patrz rozdz. 5.2.6.1.4 i Analiza wpływu na budżet).

Koszty roczne przyjęte w modelu, po uwzględnieniu kosztów z tabeli powyżej oraz kosztów rocznych zakupu DAPA (patrz Tabela 14) zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Koszty roczne w ramieniu komparatora i interwencji przyjęte w analizie, PLN.*

Ramię	NFZ	NFZ+pacjent
Komparatora (PLA)	565,50 (614,68)	768,46 (833,60)
Interwencji (DAPA) bez RSS	██████████	██████████
Interwencji (DAPA) z RSS	██████████	██████████

* BC (SA) - w BC odsetek chorych leczonych iDDP-4 przyjęto na 10% rynku SU a w SA - na 25% (założenie arbitralne w związku ze spodziewanym przejmowaniem rynku SU; patrz rozdz. 5.2.6.1.4 i Analiza wpływu na budżet).

5.2.6.2 Koszty leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych

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

Koszty tych zdarzeń przyjęto w oparciu o poprzedni wniosek dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu – w przypadku kosztów oszacowanych jako średnia z kosztów z innych Zleceń (dla leków Fiasp, Ozempic, Ryzodeg i Invokana oraz Repatha i Xarelto a także opublikowanej pracy na temat kosztów leczenia powikłań makro- i mikronaczyniowych u chorych z cukrzycą w krajach Europy, w tym w Polsce - Grelewska 2019.^{86,87,88,89,90,91,92,95}) zastosowano współczynniki inflacji wg GUS⁹³ (Zlecenie nr 105/2023⁴⁶ wcześniej oparte na Zleceniu nr 68/2020⁴⁷) a w przypadku kosztów opartych na konkretnych grupach JGP lub wycenach wizyt ambulatoryjnych (tj. w przypadku braku konkretnych lub zbliżonych kategorii kosztowych w wymienionych wyżej źródłach) wartości zaktualizowano w oparciu o nowe Zarządzenia Prezesa NFZ (wg Zarządzenia 37/2024/DSOZ i 57/2023/DSOZ)⁹⁴ oraz najnowsze Statystyki JGP (tj. za 2023 rok)⁹⁵. Ceny punktów rozliczeniowych w przypadku wizyt ambulatoryjnych oszacowano na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw (średnia arytmetyczna) według Informatora o umowach NFZ.⁹⁶ Cenę punktów rozliczeniowych w przypadku Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) przyjęto na podstawie raportu AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej⁹⁷ (tabela „Ceny jednostek rozliczeniowych dla wybranych zakresów” we wspomnianym raporcie; tj. na 1,84 PLN/punkt).

Wartości przedstawiono w postaci średniej (uwzględnionej w analizie podstawowej) i błędu standardowego (uwzględnionego w probabilistycznej analizie wrażliwości) a także wartości minimalnych i maksymalnych (uwzględnionych w deterministycznej analizie wrażliwości) - w przypadku braku możliwości obliczenia wartości SE przyjmowano 20% wartości średniej (zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu). Koszty przyjęte w analizie zebrano w poniższej tabeli.

⁹⁵ Szczegółowe wyliczenia przedstawiono w osobnym arkuszu kalkulacyjnym excel dołączonym do analizy.

Tabela 26. Koszty leczenia powikłań cukrzycy uwzględnione w modelu, PLN.

Parametr	Koszty z perspektywy NFZ, PLN				Koszty z perspektywy NFZ i pacjenta, PLN			
	Średnia (BC)	SE	Minimum (SA)	Maksimum (SA)	Średnia (BC)	SE	Minimum (SA)	Maksimum (SA)
Zdarzenia zakończone zgonem - pierwsze wystąpienie								
HAP/IHD	8 732,47	2 146,90	5 796,03	12 913,72	8 732,47	2 146,90	5 796,03	12 913,72
MI	14 453,54	627,24	13 635,09	15 686,12	14 453,54	627,24	13 635,09	15 686,12
HHF/HF	5 544,07	251,96	5 292,11	5 796,03	5 544,07	251,96	5 292,11	5 796,03
udar	7 715,96	1 042,15	5 365,26	11 091,77	7 715,96	1 042,15	5 365,26	11 091,77
amputacja	5 292,11	1 058,42	4 233,69	6 350,53	5 292,11	1 058,42	4 233,69	6 350,53
utrata wzroku	na	na	na	na	na	na	na	na
ESRD	5 292,11	1 058,42	4 233,69	6 350,53	5 292,11	1 058,42	4 233,69	6 350,53
owrzodzenie	na	na	na	na	na	na	na	na
PCI	7 487,66	1 497,53	5 990,12	8 985,19	7 487,66	1 497,53	5 990,12	8 985,19
CABG	7 487,66	1 497,53	5 990,12	8 985,19	7 487,66	1 497,53	5 990,12	8 985,19
rewaskularyzacja nie wieńcowa**	16 865,25	6 912,93	9 840,32	28 396,72	16 865,25	6 912,93	9 840,32	28 396,72
Zdarzenia zakończone zgonem - kolejne zdarzenia								
kolejny MI	na	na	na	na	na	na	na	na
kolejny udar	na	na	na	na	na	na	na	na
kolejna amputacja	na	na	na	na	na	na	na	na
Zdarzenia niezakończone zgonem - pierwsze wystąpienie								
HAP/IHD	6 087,78	4 505,70	1 231,96	19 599,50	6 131,90	4 491,23	1 268,57	19 599,50
MI	19 668,50	1 052,08	16 494,00	23 873,74	19 762,30	1 045,78	16 494,00	23 873,74
HHF/HF	10 152,51	215,43	9 835,57	10 563,75	10 169,79	215,48	9 851,05	10 580,36
udar	20 010,33	1 131,05	16 231,18	23 467,12	20 096,96	1 086,72	16 674,38	23 484,60
amputacja	15 861,21	512,98	14 527,32	16 811,03	15 861,21	512,98	14 527,32	16 811,03
utrata wzroku	4 051,86	119,54	3 823,48	4 227,32	4 051,86	119,54	3 823,48	4 227,32
ESRD	107 038,21	2 688,35	101 690,96	110 198,60	107 180,72	2 694,30	101 822,36	110 353,60

Parametr	Koszty z perspektywy NFZ, PLN				Koszty z perspektywy NFZ i pacjenta, PLN			
	Średnia (BC)	SE	Minimum (SA)	Maksimum (SA)	Średnia (BC)	SE	Minimum (SA)	Maksimum (SA)
owrzodzenie	1 612,52	480,54	655,22	2 164,98	1 673,66	502,49	672,59	2 250,94
PCI	30 061,34	6 012,27	24 049,07	36 073,61	30 061,34	6 012,27	24 049,07	36 073,61
CABG	30 061,34	6 012,27	24 049,07	36 073,61	30 061,34	6 012,27	24 049,07	36 073,61
rewaskularyzacja nie wieńcowa**	16 865,25	6 912,93	9 840,32	28 396,72	16 865,25	6 912,93	9 840,32	28 396,72
Zdarzenia niezakończone zgonem - kolejne zdarzenia								
kolejny MI [#]	19 668,50	1 052,08	16 494,00	23 873,74	19 762,30	1 045,78	16 494,00	23 873,74
kolejny udar [#]	20 010,33	1 131,05	16 231,18	23 467,12	20 096,96	1 086,72	16 674,38	23 484,60
kolejna amputacja [#]	15 861,21	512,98	14 527,32	16 811,03	15 861,21	512,98	14 527,32	16 811,03
Leczenie podtrzymujące w przypadku pierwszych wystąpień danego zdarzenia								
HAP/IHD	1 443,46	233,10	622,40	1 843,31	1 482,25	238,28	639,87	1 894,52
MI	4 022,57	384,97	2 711,45	5 098,31	4 132,42	402,35	2 711,45	5 175,08
HHF/HF	8 482,63	1 981,83	622,40	11 333,23	8 496,50	1 980,55	639,87	11 333,23
udar	685,71	68,35	485,27	867,04	700,30	72,17	485,27	889,93
amputacja	344,02	64,19	216,73	422,10	344,02	64,19	216,73	422,10
utrata wzroku	300,84	45,72	246,33	391,68	300,84	45,72	246,33	391,68
ESRD	81 063,51	1 616,75	77 459,48	84 321,99	81 174,94	1 634,16	77 598,41	84 479,58
owrzodzenie	759,10	426,50	274,71	1 609,35	759,10	426,50	274,71	1 609,35
PCI ^{##}	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CABG ^{##}	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
rewaskularyzacja nie wieńcowa ^{##}	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Leczenie podtrzymujące w przypadku kolejnych wystąpień danego zdarzenia								
kolejny MI ^{##}	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
kolejny udar ^{##}	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
kolejna amputacja ^{##}	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
bezpieczeństwo								
zdarzenie hipoglikemii objawowej	0,00	na	0,00	0,00	0,00	na	0,00	0,00

Parametr	Koszty z perspektywy NFZ, PLN				Koszty z perspektywy NFZ i pacjenta, PLN			
	Średnia (BC)	SE	Minimum (SA)	Maksimum (SA)	Średnia (BC)	SE	Minimum (SA)	Maksimum (SA)
zdarzenie ciężkiej hipoglikemii	342,99	na	168,13	532,53	346,63	na	172,64	537,27
zakażenia narządów płciowych [^]	71,72	na	57,4	86,1	71,72	na	57,376	86,064
cukrzycowa kwasica ketonowa	3 686,33	na	3 509,23	3 782,42	3 686,33	na	3 509,23	3 782,42
przerwanie terapii ^{^^}	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

na - nie dotyczy (ang. *not applicable*); nie analizowano nocnej hipoglikemii (patrz rozdz. 5.2.3.2); * SE 20% średniej (założenie przyjmowane w przypadku braku danych spójne z pozostałymi częściami analizy), wartość minimalna - średnia - SE, wartość maksymalna - średnia + SE; ** brak w analizowanych źródłach, wartość punktowa hospitalizacji wg Zarządzenia 37/2024/DSOZ dla grup JGP Q41, Q42G, Q44, Q45, Q46, Q47 - średnia ważona liczbą hospitalizacji (lub wartość minimalna/maksymalna w zależności od scenariusza; statystyki JGP za 2023 r.) pomnożona przez cenę punktu (1,84 PLN/punkt wg raportu AOTMiT⁹⁷); # wartości jak dla pierwszych wystąpień danego zdarzenia (założenie); ## założenie upraszczające (zgodne z pierwotnymi założeniami autorów modelu); ^ wartość wizyty specjalistycznej W11 (założenie; 44 PLN wg zarządzenia nr 57/2023/DSOZ ±20%) pomnożona przez cenę punktu (średnia z wybranych 5 województw dla świadczeń w zakresie położnictwa i ginekologii - 1,63 PLN/punkt wg Inforamatora o Umowach NFZ⁹⁶); ^^ założenie upraszczające konserwatywne.

5.2.6.3 Koszty związane z przyrostem masy ciała

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

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

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

Z kolei w ramach analizy wrażliwości, ze względu na brak danych w warunkach polskich, oszacowanie dodatkowych kosztów związanych z przyrostem masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2 oparto na wynikach badania wpływu BMI na koszty recept w warunkach służby zdrowia w Wielkiej Brytanii - *Counterweight Project Team 2008*,⁹⁸ przeprowadzonym na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej 3 400 dorosłych pacjentów z 23 ośrodków podstawowej opieki w Wielkiej Brytanii (w latach 2000-2002). Do uwzględnionych w badaniu leków należą leki związane z leczeniem chorób będących konsekwencją leczenia powikłań otyłości, m.in. symwastatyna, atorwastatyna, amlodypina i ramipryl. Podane w publikacji koszty na 2001 r. w GBP przeliczono wg średniego kursu walut z 2001 r. wg Narodowego Banku Polskiego (NBP)⁹⁹ i uwzględniono współczynniki inflacji wg Głównego Urzędu Statystycznego (GUS). Oszacowane koszty zebrano w poniższej tabeli.

Zastosowane zatem takie samo podejście jak w poprzednich wnioskach dla DAPA.^{46,47}

Tabela 27. Roczne koszt przepisywanych leków na receptę.[#]

BMI	Koszty na 2001 r., GBP*		Koszty na 2001 r., PLN**		Koszty na 2024 r. uwzględnione w modelu, PLN***	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
20	50,71	62,59	299,19	369,28	619,47	764,59
21	55,18	66,34	325,56	391,41	674,07	810,40
22	60,02	70,30	354,12	414,77	733,20	858,78
23	65,25	74,49	384,98	439,49	797,09	909,96
24	70,92	78,91	418,43	465,57	866,35	963,95
25	77,04	83,59	454,54	493,18	941,11	1 021,12
26	78,97	81,13	465,92	478,67	964,69	991,07
27	80,92	78,73	477,43	464,51	988,51	961,76
28	82,88	76,39	488,99	450,70	1012,45	933,17
29	84,87	74,11	500,73	437,25	1036,76	905,32
30	115,93	111,23	683,99	656,26	1416,19	1 358,77
31	122,53	115,46	722,93	681,21	1496,81	1 410,44
32	129,45	119,84	763,76	707,06	1581,34	1 463,95
33	136,72	124,37	806,65	733,78	1670,15	1 519,29
34	144,36	129,06	851,72	761,45	1763,48	1 576,58
35	152,36	133,91	898,92	790,07	1861,21	1 635,83
36	160,77	138,92	948,54	819,63	1963,94	1 697,03
37	169,58	144,10	1 000,52	850,19	2071,57	1 760,31
38	178,82	149,46	1 055,04	881,81	2184,44	1 825,78
39	188,50	155,00	1 112,15	914,50	2302,69	1 893,46
≥ 40	198,66	160,73	1 172,09	948,31	2426,80	764,59

[#] m.in.: leki z grupy statyn (symwastatyna i atorwastatyna), prazoli (omeprazol, lanzoprazol) i inne (amlodypina, ramipryl, klopidogrel, wenlafaksyna); * dane dla Wielkiej Brytanii, źródło: *Counterweight Project Team 2008*;⁹⁸ po przeliczeniu wg średniego kursu walut z 2001 r. wg NBP (1 GBP=5,9 PLN);⁹⁹ skorygowano o współczynniki inflacji (dane GUS)⁹³.

5.2.7 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych”.¹⁰⁹

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych

i Taryfikacji, dla analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.¹⁰⁸

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT wynoszą 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.¹⁰⁸

5.3 Walidacja modelu

Wszystkie założenia niniejszej analizy są tożsame z założeniami prezentowanymi w raportach HTA dla dapagliflozyny z 2020 i 2023 r., które zostały pozytywnie zweryfikowane przez AOTMiT w ramach zlecenia 68/2020⁴⁷ i zlecenia 105/2023⁴⁶ - pozytywna rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. oraz pozytywna rekomendacja nr 126/2023 z dnia 6 listopada 2023 r. Raport z 2020 r. był podstawą do rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla DAPA przez obniżenie progu HbA_{1c} z 8% do 7,5% oraz umożliwienie dołączenia DAPA do terapii insuliną.⁴⁷ W obecnym modelu aktualizacji uległy jedynie dane kosztowe (i tablice trwania życia). Opis walidacji z poprzedniego wniosku przedstawiono poniżej.

Walidacja wcześniejszej wersji modelu, opartej o równania UKPDS został przedstawiona w poprzednich zleceniach do AOTMiT - patrz Zlecenia 144/2013 i 240/2014.¹⁰⁰

Modelowanie progresji cukrzycy i wpływu leczenia jest złożone i istnieje kilka podejść do modelowania tego zagadnienia. Podejście zastosowane w niniejszej analizie (modelowanie czynników ryzyka, ich związek ze zdarzeniami związanymi z cukrzycą, koszty i wyniki zdrowotne) było walidowane na kilka sposobów. Model jest oparty na przyjętym dla cukrzycy typu 2 modelu Eastmana, po raz pierwszy opublikowanym w 1997 roku.¹⁰¹ Został on zaktualizowany przy użyciu nowych dostępnych danych.

W poprzedniej wersji modelu, oparta na równaniach ryzyka i parametrach wejściowych z badania UKPDS 68³³, co zwiększa jej wiarygodność, zmienne wyjściowe zostały porównane z opublikowanymi wynikami dla podobnych populacji i interwencji. Przedstawienie wyników i porównanie ich do danych z modeli UKPDS, Eastman i Cardiff przemawia za wiarygodnością modelu i stawia go na równi z innymi stosowanymi rozwiązaniami. Został on również przedstawiony na czwartym spotkaniu *Mount Hood Challenge* w 2004 roku. Spotkania *Mount Hood Challenge* odbywają się od 2000 roku i stanowią forum dyskusyjne dla porównywania modeli i dyskusji na temat kluczowych osiągnięć w tej dziedzinie. Podczas czwartego spotkania *Mount Hood Challenge* w 2004 roku przedstawiono osiem grup modeli, za pomocą których symulowano wyniki dla pacjentów na podstawie opublikowanych badań klinicznych i konfrontowano je z wynikami rzeczywistymi z obserwacji klinicznych. Wyniki walidacji oraz przesłanki dotyczące istotnych różnic między modelami zostały opisane szczegółowo w raporcie z czwartego spotkania *Mount Hood Challenge* opublikowanym w *Diabetes Care* w 2007 roku.¹⁰² Dodatkowo została przeprowadzona również wewnętrzna walidacja modelu przez autorów modelu. M.in. długofalowy odsetek ciężkich zdarzeń związanych z cukrzycą oczekiwany w modelu porównano z obserwacjami z badania UKPDS 68.³³ Skumulowane częstości występowania zdarzeń związanych z cukrzycą w ciągu 12 lat, otrzymane w modelu oraz obserwowane w badaniu UKPDS 68, były bardzo zbliżone. Przeprowadzono również walidację wewnętrzną w odniesieniu do poprzednich wersji modelu.

Poniżej opisano walidację w związku ze zaktualizowaniem modelu o równania w oparciu o badanie DECLARE-TIMI 58.⁵² Przeprowadzono walidację wewnętrzną, walidację zewnętrzną (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).⁶¹

Walidacja wewnętrzna

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

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

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

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

Model Cardiff T2DM został zainicjowany przy uwzględnieniu podstawowych charakterystyk każdej podgrupy, w tym wyjściowych modyfikowalnych czynników ryzyka i historii klinicznej z badania. Dane wejściowe modelu wymagane przez model Cardiff T2DM, które nie zostały ujęte w badanie DECLARE, zostało uzupełnione założeniami opartymi na UKPDS.^{34,62} W modelu uwzględniono efekty leczenia uzyskane z danych na poziomie pacjenta z badania DECLARE (DECLARE PLD).

Równania ryzyka DECLARE zastosowano do przewidywania ryzyka zdarzenia w cyklach 6-miesięcznych. Modelowany horyzont czasowy został zdefiniowany w celu odtworzenia średniego czasu obserwacji badania DECLARE dla każdego ramienia leczenia ([REDACTED]). Ponieważ średnie czasy obserwacji nie były liczbami całkowitymi w latach, symulowano horyzonty czasowe 3- i 4-letnie oraz zastosowano interpolację liniową w celu dostosowania ram czasowych prognoz do obserwacji w badaniu. Kohorty 1000 pacjentów symulowano 100 000 razy. Charakterystyka wejściowa i czynniki ryzyka były jednocześnie probabilistycznie zróżnicowane przy użyciu średnich i odchyłeń standardowych

pochodzących z danych z badania, aby w pełni ocenić zmianę w populacjach z badania. Odsetki zdarzeń obliczone na podstawie DECLARE PLD zostały porównane z modelowanymi odsetkami zdarzeń, uzyskanymi przy użyciu przewidywanej liczby zdarzeń i średniego czasu obserwacji dla każdego punktu końcowego obserwowanego w ramach DECLARE PLD, w celu zmaksymalizowania zgodności między wynikami.

Walidacja zewnętrzna

W ramach zewnętrznej walidacji porównano zdarzenia kliniczne przewidywane przez model Cardiff T2DM z obserwowanymi wynikami klinicznymi z badań, które nie zostały bezpośrednio wykorzystane do zaadresowania postępu choroby w tym modelu. Trzy duże badania oceniające sercowo-naczyniowe i/lub nerkowe wyniki leczenia przeciwcukrzycowego za pomocą SGLT-2i zostały uwzględnione w zewnętrznej walidacji: EMPA-REG¹⁰³, CANVAS¹⁰⁴ i CREDENCE¹⁰⁵.

Dla każdego badania walidacyjnego model Cardiff T2DM został uzupełniony wejściowymi danymi klinicznymi i demograficznymi populacji z danego badania. Dane wejściowe do modelu wymagane w modelu Cardiff T2DM, które nie zostały podane w publikacjach z tych badań, zostały wypełnione nieskorygowanymi danymi z innych publikacji opisujących populacje najbardziej podobne pod względem wieku, stanu chorobowego i czasu trwania cukrzycy. W przypadku dostępności odpowiednich danych w badaniach, pacjenci byli poddawani specyficznym dla ramienia efektom leczenia oraz progresji HbA_{1c} i masy ciała. Tam, gdzie efekty leczenia i trajektorie czynników ryzyka były niedostępne, nie zakładano zmian w czasie (tj. symulowane poziomy czynników ryzyka pozostały na poziomie wejściowych wartości).

Modelowany horyzont czasowy został zdefiniowany w celu odtworzenia średniego czasu obserwacji każdego badania (EMPA-REG: leczenie 3,0 lata; komparator 2,9 roku, CANVAS: leczenie 3,9 roku; komparator: 3,2 roku, CREDENCE: 2,6 roku). Tam, gdzie średni czas obserwacji nie był liczbą całkowitą, model symulowano do górnej i dolnej liczby całkowitej i zastosowano interpolację liniową, aby upewnić się, że przedział czasowy prognozy pasuje do obserwacji w badaniu. Kohorty 1000 pacjentów symulowano 100 000 razy. Aby w pełni ocenić zmienność w populacjach objętych próbą, charakterystyka wejściowa i czynniki ryzyka były jednocześnie probabilistycznie zróżnicowane przy użyciu standardowych odchyłeń pochodzących z danych z badania, jeśli były one dostępne. Jeżeli w badaniu źródłowym nie zgłoszono odchyłeń standardowych, zastosowano jedynie wartości średnie, a parametr wyłączono z probabilistycznej analizy.

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

Poprawność dopasowania (ang. *goodness of fit*)

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

1. Po pierwsze, przeprowadzono wizualną kontrolę dopasowania modelu, wykreślając przewidywane częstości zdarzeń w stosunku do obserwowanych częstości zdarzeń z badania. Jeśli przewidywania dokładnie pasują do punktów końcowych (tj. idealna zgodność), punkty układają się wzdłuż linii tożsamości 45 ° (ang. *identity line*, IL). Duża część punktów

leżących powyżej linii tożsamości oznacza przeświadczenie o wynikach modelu; przeciwnie, punkty leżące poniżej linii tożsamości oznaczają niedoszacowanie.

2. Do danych dopasowano zwykłą linię regresji liniowej najmniejszych kwadratów (ang. *linear regression line*, LRL) i obliczono R². R², uzyskane dla wszystkich wyników walidacji, określa ilościowo, jak blisko wyniki walidacji są do LRL. Zatem, jeśli LRL jest bliskie lub identyczne z IL (która ma zerowy punkt przecięcia i nachylenie 1,0), R² równe 1 oznacza pełną zgodność między przewidywanymi a obserwowanymi danymi. Jeśli jednak LRL znacznie odbiega od linii tożsamości, wysoki R² wskazuje, że może istnieć liniowy związek między przewidywanymi a obserwowanymi wynikami, ale bez zadowalającej zgodności. Dlatego R² nie należy uważać za jedyną miarę dobroci dopasowania, ale należy go interpretować wraz z wizualną kontrolą danych i dopasowaniem LRL i IL. LRL ze spadkiem wyraźnie mniejszym niż 1,0 sugeruje, że model niedoszacowuje obserwowanych wyników; przeciwnie, nachylenie > 1,0 sugeruje nadmierne przewidywanie. Jeśli chodzi o punkt przecięcia LRL, wartość dodatnia lub ujemna może wskazywać na niedopasowanie między przewidywanymi a obserwowanymi wynikami dotyczącymi punktów na wykresie rozrzutu położonych blisko jego początku (tj. małe wyniki), ale jego interpretacja jest mniej oczywista. Z tego powodu wymuszono dla LRL przejście przez punkt początkowy (tj. przechwytyjąc zero), aby przypisać większą wagę interpretacji nachylenia LRL.

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

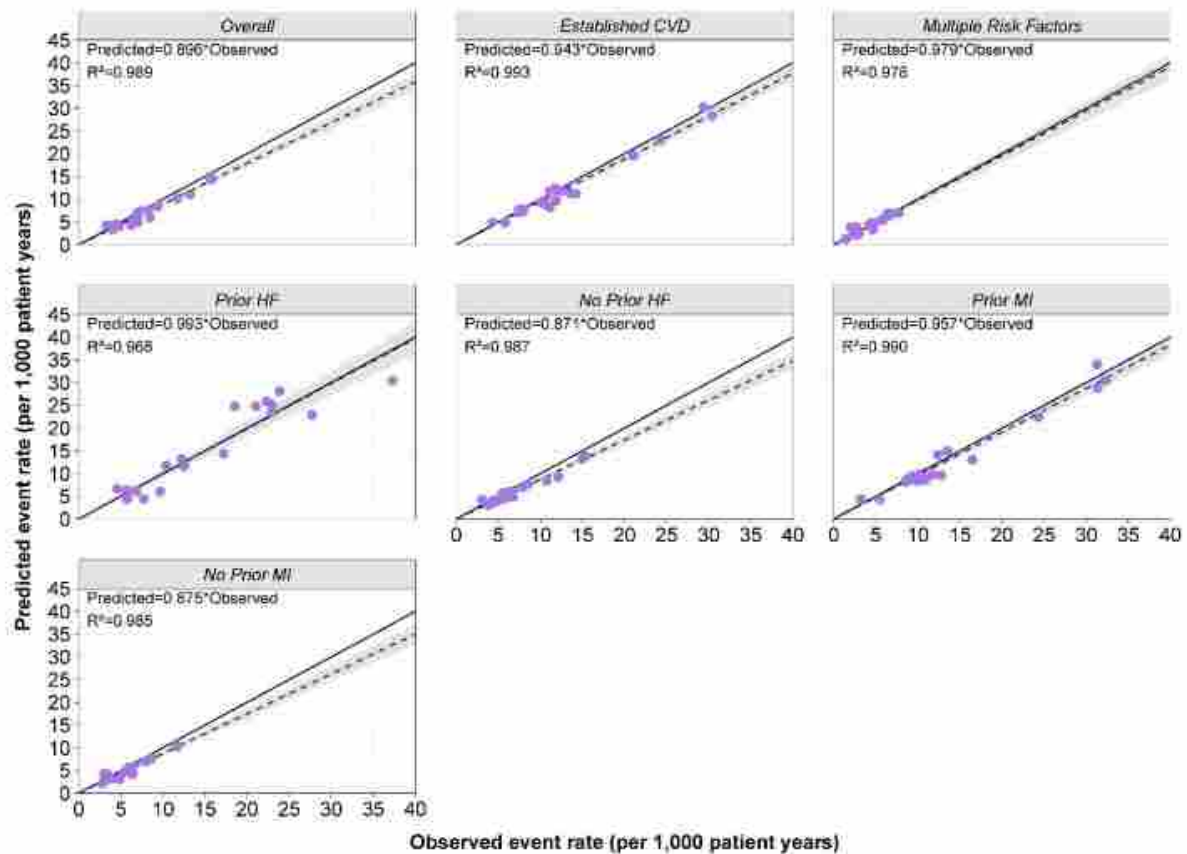
Walidacja wewnętrzna - wyniki

Poniżej przedstawiono wykres punktowy obserwowanych w porównaniu do przewidywanych częstości zdarzeń dla całej populacji i podgrup w ramach badania DECLARE. Z wyniku wizualnej kontroli wykazano silną zgodność między obserwowanymi a przewidywanymi częstościami zdarzeń. Biorąc pod uwagę wszystkie przeprowadzone walidacje razem (ogólna populacja i wszystkie podgrupy), R² wyniosło 0,981, co wskazuje na wysoki stopień liniowej korelacji między zaobserwowanymi a przewidywanymi punktami końcowymi. Nachylenie LRL, dopasowane przez początek wykresu wymuszającego zerowy punkt przecięcia, wyniosło 0,959, co wskazuje na dobre oszacowanie obserwowanych wyników przez model. Oszacowane średnie błędy wyniosły 14,8%, 19,4%, 3,8% i 2,7% przy zastosowaniu odpowiednio MAPE, RMSPE, MSLAR i MSLE. Statystyki dobroci dopasowania podano w poniższej tabeli.

Tabela 28. Poprawność dopasowania statystyk w przypadku walidacji wewnętrznej.

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

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



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

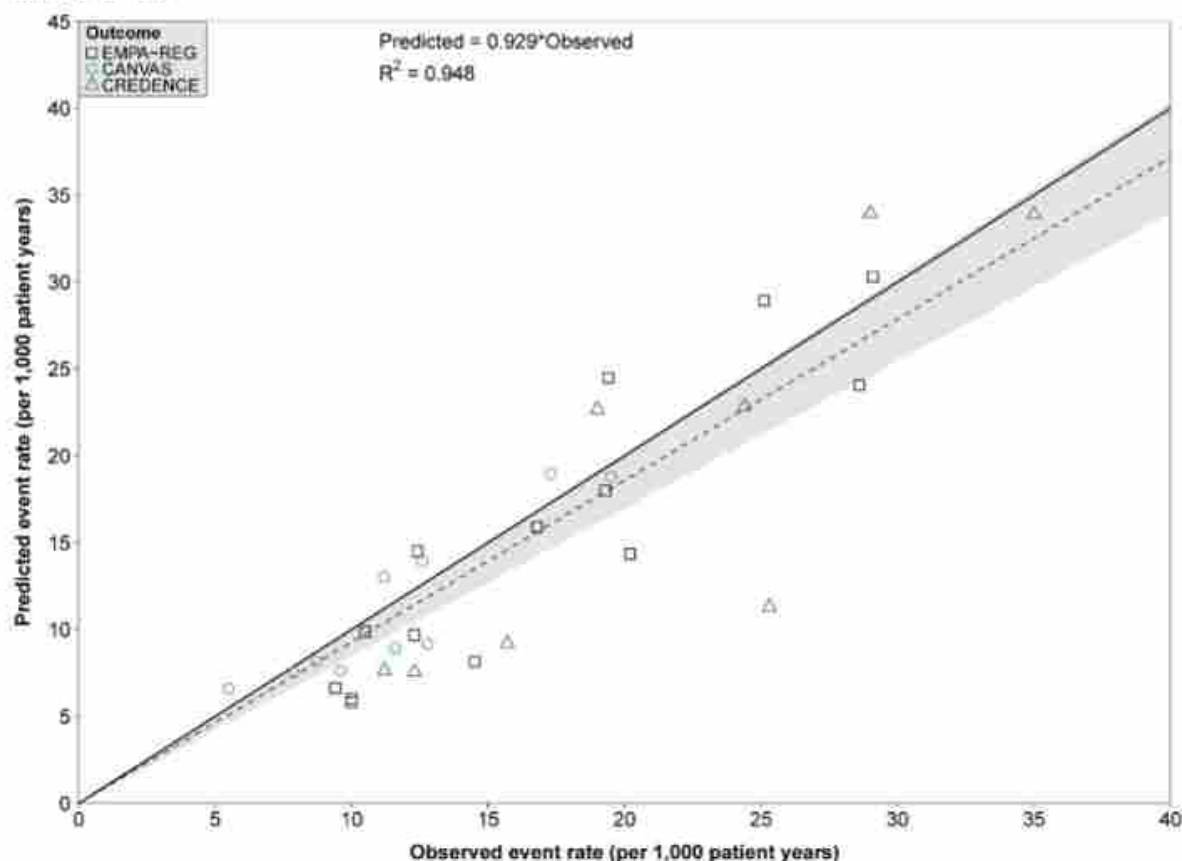
Walidacja zewnętrzna - wyniki

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

Tabela 29. Poprawność dopasowania statystyk w przypadku walidacji zewnętrznej.

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

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



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

5.3.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

5.3.1.1 Strategia wyszukiwania

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych modeli oceniających opłacalność leczenia dapagliflozyną we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą (w tym przypadku bez dedefiniowywania poziomem HbA_{1c}) oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym w porównaniu z placebo.

W tym celu zaktualizowano przegląd systematyczny wykonany w Zleceniu nr 105/2023.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Biomedical Answers*) i *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.¹⁰⁶ Bazę danych *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przeszukano używając następujących słów kluczowych: „dapagliflozin”, „Forxiga”, „Farxiga”, „Xigduo”.

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

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane pierwotnie z datą odcięcia 24.07.2023 r. (w ramach Zlecenia nr 105/2023) i zaktualizowane w celu identyfikacji nowych pozycji 27.06.2024 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████).

Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 24.07.2023 r. (pierwotne wyszukiwanie)/ 27.06.2024 r. (obecna aktualizacja).

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów - 24.07.2023 r.	Liczba rezultatów - 27.06.2024 r.
#1	Costs and cost analysis [MH]	265 324	271 290
#2	Cost allocation [MH]	2 018	2 019
#3	Cost-benefit analysis [MH]	92 728	94 989
#4	Cost control [MH]	34 162	34 303
#5	Cost savings [MH]	12 721	12 842
#6	Cost of illness [MH]	33 297	34 662
#7	Cost sharing [MH]	4 790	4 860
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	265 324	271 290
#9	"2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol"	1 439	0

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów - 24.07.2023 r.	Liczba rezultatów - 27.06.2024 r.
	[nm]		
#10	dapagliflozin [tw]	2 681	3 161
#11	forxiga [tw] OR farxiga [tw]	58	62
#12	xigduo [tw]	10	10
#13	<u>#9 OR #10 OR #11 OR #12</u>	2 685	3 166
#14	#8 AND #13	60	76
#15	Diabetes Mellitus, Type 2. [mh]	171 318	181 136
#16	"type 2 diabetes mellitus"[tw] OR "diabetes mellitus, type 2"[tw]	192 959	204 911
#17	Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent [tw]	34	39
#18	"diabetes type 2" [tw] OR "type 2 diabetes" [tw]	229 263	243 485
#19	dm2 [tw]	2819	2 956
#20	<u>#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19</u>	231 682	246 054
#21	#14 AND #20	44	48*
#22*	liczba nowych prac zidentyfikowanych w ramach aktualizacji		nowe: 4*

* w ramach aktualizacji przeprowadzonej 27.06.2024 r. odnaleziono 4 nowe prace w stosunku do wyszukiwania przeprowadzonego 24.07.2023 r. (w ramach Zlecenia nr 105/2023), zidentyfikowane poprzez nałożenie filtra na wyniki z wiersza #21 (Filters: from 2023/7/1 - 3000/12/12), które oceniono pod kątem włączenia/ wykluczenia z analizy w ramach aktualizacji.

Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 24.07.2023 r. (pierwotne wyszukiwanie)/ 27.06.2024 r. (obecna aktualizacja).

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów - 24.07.2023 r.	Liczba rezultatów - 27.06.2024 r.
#1	'Cost benefit analysis'/exp	94 066	96 978
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	180 566	192 025
#3	'Cost of illness'/exp	21 090	21 594
#4	'Cost control'/exp	76 006	78 442
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 965	4 136
#6	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u>	<u>340 860</u>	<u>356 873</u>
#7	'dapagliflozin'/exp	7 811	9 655
#8	'dapagliflozin'	8 166	10 057
#9	'2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-	2	2

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów - 24.07.2023 r.	Liczba rezultatów - 27.06.2024 r.
	hydroxymethyltetrahydro-2h-pyran-3,4,5-triol'		
#10	forxiga OR farxiga	279	323
#11	xigduo	50	55
#12	<u>#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11</u>	8 173	10 065
#13	#6 AND #12	278	326
#14	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	334 366	378 676
#15	'diabetes mellitus, type 2' OR 'type 2 diabetes mellitus'	97 501	106 515
#16	'non insulin dependent diabetes mellitus'	335836	364 260
#17	'diabetes type 2' OR 'type 2 diabetes'	256620	278 405
#18	'dm2'	5428	5 837
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	384 708	431 476
#20	#13 AND #19	181	214*
#21*	liczba nowych prac zidentyfikowanych w ramach aktualizacji		nowe: 33*

* w ramach aktualizacji przeprowadzonej 27.06.2024 r. odnaleziono zidentyfikowano 33 nowe prace w stosunku do wyszukiwania przeprowadzonego 24.07.2023 r. (w ramach Zlecenia nr 105/2023), zidentyfikowane poprzez nałożenie filtra na wyniki z wiersza #20 (AND [01-07-2023]/sd), które oceniono pod kątem włączenia/wykluczenia z analizy w ramach aktualizacji.

Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 24.07.2023 r. (pierwotne wyszukiwanie)/ 27.06.2024 r. (obecna aktualizacja).

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów - 24.07.2023 r.	Liczba rezultatów - 27.06.2024 r.
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	14 572	16 530
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	7	8
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	9 824	11 443
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	928	816
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	536	616
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1082	1 187
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	16	66
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>14 572</u>	<u>16 530</u>
#9	dapagliflozin	1838	2 200

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów - 24.07.2023 r.	Liczba rezultatów - 27.06.2024 r.
#10	forxiga OR farxiga	119	133
#11	xigduo	5	6
#12	#9 OR #10 OR #11*	1843	2 205
#13**	#8 AND #12	10	14***
#14***	liczba nowych prac zidentyfikowanych w ramach aktualizacji		nowe: 4***

* brak wyników dla 2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol; ** w związku z małą ilością trafień zrezygnowano z dodatkowych ograniczeń; *** w ramach aktualizacji przeprowadzonej 27.06.2024 r. odnaleziono 4 nowe prace w stosunku do wyszukiwania przeprowadzonego 24.07.2023 r. (w ramach Zlecenia nr 105/2023), zidentyfikowane poprzez uszeregowanie wyników z wiersza #13 po dacie dodania do bazy od najnowszej do najstarszej (Date added to CENTRAL - New to Old), które oceniono pod kątem włączenia/ wykluczenia z analizy w ramach aktualizacji.

5.3.1.2 Wyniki przeglądu

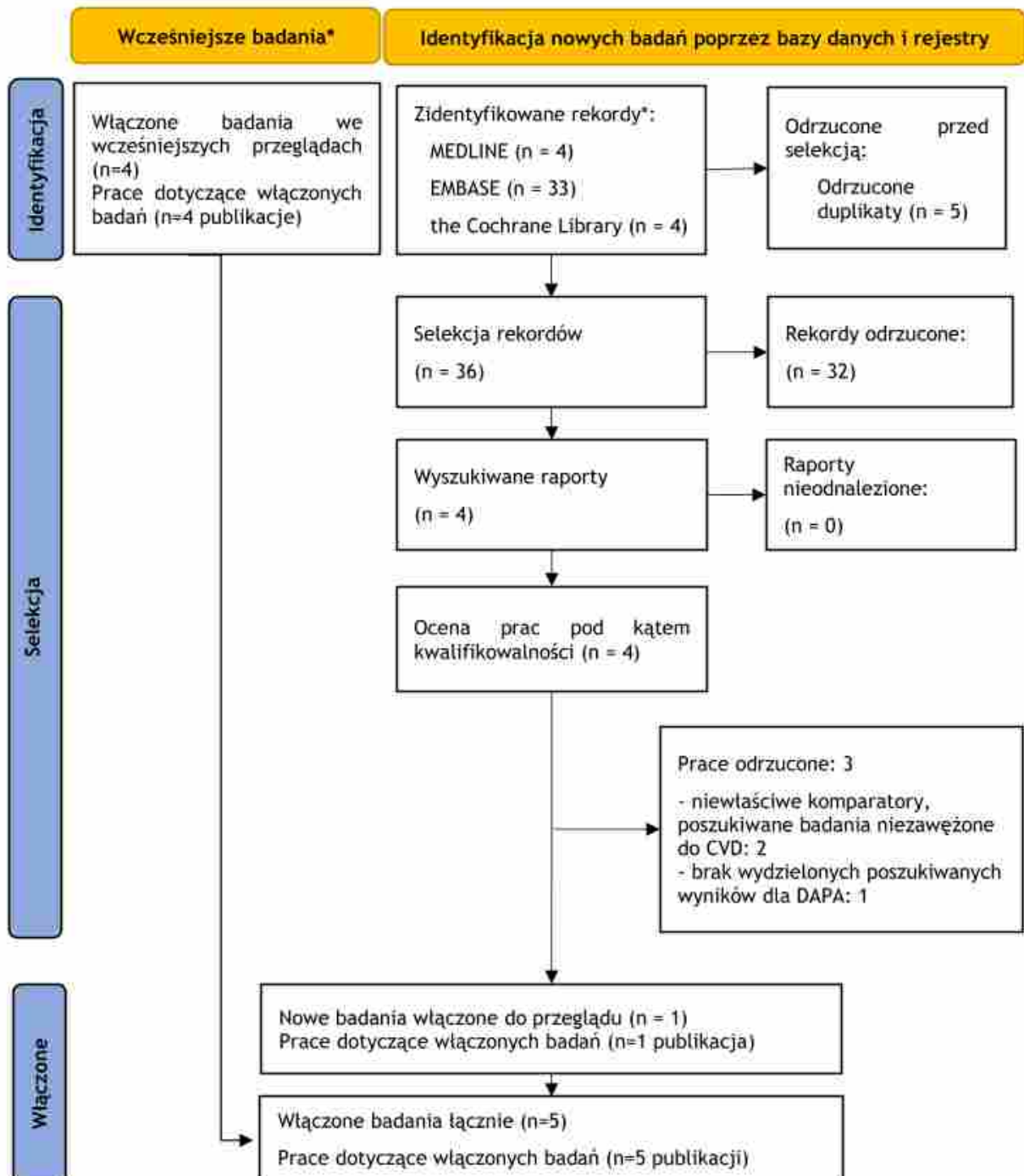
Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Diagram wg PRISMA¹⁰⁷ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na poniższym schemacie.

Kryterium włączenia do przeglądu stanowiły opublikowane badania pełnotekstowe dotyczące oceny kosztów-efektywności dapagliflozyny w porównaniu z placebo w leczeniu chorych stosujących leki hipoglikemizujące z niewystarczająco kontrolowaną (w tym przypadku bez zdefiniowywania poziomu HbA_{1c}) cukrzycą typu 2 oraz ryzykiem sercowo-naczyniowym (rozszerzenie w stosunku do wnioskowanego wskazania). Kryterium wykluczenia stanowiły abstrakty konferencyjne, język publikacji inny niż polski i angielski, opracowania wtórne niesystematyczne (brak przeszukiwania 2 baz danych).

Do dnia 20 czerwca 2024 r. zidentyfikowano 4 analizy (4 publikacje – Deerochanawong 2021, Escobar 2022, Huang 2022, McEwan 2021) w oparciu o wcześniejszy przegląd oraz 1 nową analizę (1 publikację w oparciu o obecną aktualizację – Li 2023) spełniające kryteria włączenia do analizy.

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

Opis włączonych badań przedstawiono poniżej.

Rysunek 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny (diagram PRISMA¹⁰⁷).

* nowe w odniesieniu do poprzedniego wyszukiwania.

Podsumowanie włączonych analiz (i niniejszej analizy) przedstawiono w poniższej tabeli. Wszystkie włączone analizy ekonomiczne różniły się od obecnej analizy, jednakże aż w 2 z 5 zastosowano model Cardiff T2DM z 6-mies. długością cyklu, tj. jak w niniejszej analizie. Ponadto wszystkie odnalezione analizy oparto na wynikach badania DECLARE-TIMI 58 jak w niniejszej analizie. We wszystkich analizach przyjęto dożywotni horyzont czasowy, ale stopy dyskontowe były odmienne niż w niniejszej analizie. Koszty uwzględnione w modelu, w tym koszt dapagliflozyny, były różne i inne niż w obecnej analizie. W trzech analizach użyto

lokalnych wartości użyteczności dla części stanów/zdarzeń. Badanie Deerochanawong 2021 jako jedyne dotyczyło szerszej perspektywy oraz szerszej populacji (oddzielne modele dla cukrzycy, HF i CKD) i jako jedyne dało wynik powyżej progu opłacalności. Zgodnie z wynikami analiz Huang 2022 i Li 2023 DAPA jest kosztowo-efektywna w porównaniu z placebo (analogicznie jak w obecnej analizie), podczas gdy w dwóch pozostałych analizach DAPA jest terapią dominującą, związaną z większymi wynikami zdrowotnymi i mniejszymi kosztami w porównaniu z komparatorem.

Tabela 33. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Parametr	Obecna analiza	Escobar 2022	Huang 2022	McEwan 2021	Deerochanawong 2021	Li 2023
Populacja	T2DM z wysokim ryzykiem CVD	T2DM z ryzykiem aCVD	T2DM z wysokim ryzykiem CVD	T2DM wysokiego ryzyka**	T2DM z wysokim ryzykiem CVD	T2DM z wysokim ryzykiem CVD^
Porównywane terapie	DAPA + standardowa terapia vs standardowa terapia	DAPA + standardowa terapia vs standardowa terapia	DAPA + standardowa terapia vs standardowa terapia	DAPA + standardowa terapia vs standardowa terapia	DAPA + standardowa terapia vs standardowa terapia***	DAPA + standardowa terapia vs standardowa terapia
Perspektywa (kraj)	NFZ, NFZ i pacjenta (Polska)	płatnika publicznego (Hiszpania)	płatnika publicznego (Chiny)	płatnika publicznego (UK)	społeczna (Tajlandia)	ubezpieczeniodawcy (Holandia)
Parametry - główne źródło	badanie DECLARE-TIMI 58	badanie DECLARE-TIMI 58	badanie DECLARE-TIMI 58	badanie DECLARE-TIMI 58	badanie DECLARE-TIMI 58	dla DAPA badanie DECLARE-TIMI 58
Typ modelu	Cardiff T2DM	model symulacji zdarzeń dyskretnych (DES) Cardiff T2DM	model Markowa	Cardiff T2DM z symulacją Monte-Carlo	2-częściowy: drzewo decyzyjne + model Markowa (cukrzyca, HF, CKD)	MICADO (przejść między stanami)
Horyzont czasowy	dożywotni (40 lat)	30 lat	30 lat	dożywotni	dożywotni	dożywotni (40 lat)
Dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych	5% koszty, 3,5% wyniki zdrowotne	3%	5%	3,5%	3%	4% koszty, 1,5% wyniki zdrowotne
Długość cyklu	6 mies.	6 mies.	1 rok	6 mies.	1 rok	1 rok
Koszt DAPA	bez RSS/z RSS: 1365,18 PLN/rok/ 837,52 (NFZ), 1950,19/ 1422,53 PLN/rok (NFZ i pacjent)	624,37 EUR/rok	208,33 EUR/rok	477 £/rok	14638 USD/rok	brak danych
Źródło użyteczności	literatura;	literatura, w tym część hiszpańskich;	literatura, w tym część chińskich; wartość	literatura; wartość podstawowa w T2DM 0,936 (z	literatura, w tym część tajskich;	literatura; cukrzyca bez powikłań - spadek użyteczności o 0,14

Parametr	Obecna analiza	Escobar 2022	Huang 2022	McEwan 2021	Deerochanawong 2021	Li 2023
	wartość podstawowa w T2DM 0,865	wartość podstawowa w T2DM 0,800	podstawowa w T2DM	wysokim ryzykiem CVD) 0,785	wartość podstawowa w T2DM 0,814	
ICUR	59 665 PLN/QALY NFZ, 86 347 PLN/QALY NFZ+pacjent (poniżej progu wnoszącego 190 380 PLN/QALY)	dominująca*	17 742,07 EUR/QALY (poniżej progu wnoszącego 31 809 EUR/QALY)	dominująca*	18 988 USD/QALY (powyżej progu równego 5310 USD/QALY)	5001 EUR/QALY dla kohorty bazującej na badaniu/ 5476 EUR/QALY dla kohorty bazującej na warunkach refundacji w Holandii (oba poniżej progu 20000 EUR/QALY)
SA, na które zwrócono uwagę - ICUR	wariant nerkowy: 11 098 PLN/QALY NFZ, 31 684 PLN/QALY NFZ+pacjent (poniżej progu wnoszącego 190 380 PLN/QALY); tylko 1 SA trochę powyżej progu (w perspektywie NFZ+pacjent)	DAPA kosztowo-efektywna we wszystkich scenariuszach (<20 000 EUR/QALY)	brak dyskontowania: 6 594,77 EUR/QALY (<1 PKB per capita)	DAPA dominująca we wszystkich analizowanych podgrupach, z największą bezwzględną korzyścią w podgrupie z przebyłą niewydolnością serca	częste występowanie neuropatii cukrzycowej 29,4-43,9%: 5591-8014 USD/QALY	DAPA kosztowo-efektywna we wszystkich scenariuszach (<20 000 EUR/QALY)

aCVD - miażdżycowa choroba układu krążenia (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); DES - symulacji zdarzeń dyskretnych (ang. *discrete event simulation*); * DAPA stanowiła terapię dominującą, związaną z większymi wynikami zdrowotnymi i mniejszymi kosztami w porównaniu z komparatorem; ** wydzielono poza populacją całkowitą podgrupy z eCVD - ustalona choroba sercowo-naczyniowa (ang. *established cardiovascular disease*), MRF - wiele czynników ryzyka (ang. *multiple risk factors*), *prior HF* - przebyta niewydolność serca, *no prior HF* - brak wcześniejszej HF); *** tj. INS, MET, SU, iDPP-4, GLP-1; ^ kwalifikujący się do refundacji w Holandii lub do badań CANVAS, DECLARE-TIMI58, EMPA-REG.

5.3.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r.¹⁰⁸, w ramach poszukiwania wartości użyteczności do modelu: „Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.”

W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy wykorzystano przegląd przeprowadzony w ramach analizy klinicznej dla dapagliflozyny z 2023 r. (Zlecenie nr 105/2023⁴⁶, pozytywnie zweryfikowanym przez AOTMiT) i 2020 r. (Zlecenie nr 68/2020⁴⁷; raport ten był podstawą do rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla DAPA przez obniżenie progu HbA1c z 8% do 7,5% oraz umożliwienie dołączenia DAPA do terapii insuliną).

Pozwala to na zachowanie spójności analizy z poprzednimi wnioskami. Ponadto należy zauważyć, że wyniki niniejszej analizy kosztów-użyteczności są bardzo niskie, więc ewentualne modyfikacja użyteczności nie miałyby dużego wpływu na wyniki i nie zmieniałaby wniosków z analizy.

Metodyka (w tym kryteria włączenia i wykluczenia^{ix}) i wykorzystane strategie wyszukiwania badań oraz spis badań włączonych i wykluczonych z analizy opisane zostały we wspomnianych wnioskach (patrz Zlecenie nr 105/2023 oraz Zlecenie nr 68/2020). Wyniki przeglądu zebrano poniżej.

Zakres użyteczności dla analizowanych parametrów we włączonych badaniach wyniósł:

- cukrzyca bez powikłań: 0,503 (EQ5D, kobiety ≥ 65 r.ż.) do 0,94 (EQ5D), -0,121 (wtórne) do -0,220 (wtórne);
- hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej: 0,042 (opracowanie wtórne);
- choroba niedokrwienna serca: -0,0021 (EQ5D, UK, pojedyncze zdarzenie) do -0,9 (wtórne); 0,59 (wtórne)-0,92 (wtórne, po wystąpieniu danego stanu);
- zawał mięśnia sercowego: -0,0003 (EQ5D, Szwecja, kobiety) do -0,756 (VAS); 0,42 (VAS)-0,996 (opracowanie wtórne);
- niewydolność serca -0,018 (opracowanie wtórne, EQ5D, wartości dla kolejnych lat) do -0,41 (HUI-III)/-1,132 (VAS); 0,54 (VAS) - 0,69 (SG);
- hospitalizacja z powodu niewydolności serca: -0,108 (HF, opracowania wtórne), 0,750 (opracowanie wtórne);

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

- udar mózgu: -0,034 (opracowanie wtórne, EQ5D) do -0,3 (SF-6D) / -5,771 (VAS), 0,28 (VAS) - 0,83 (opracowanie wtórne);
- amputacja: od -0,0631 (EQ5D) do -0,538 (opracowanie wtórne), 0,26 (VAS) - 0,680 (opracowanie wtórne);
- utrata wzroku: -0,033 (wtórne) do -0,507 (opracowanie wtórne); 0,25 (VAS) - 0,734 (wtórne)
- schyłkowa niewydolność nerek: -0,038 (opracowanie wtórne) do -0,379 (opracowanie wtórne, niewydolność nerek), 0,04 (hemodializa, wtórne) - 0,762 (przeszczep nerki, wtórne);
- owrzodzenie: -0,023 (EQ-5D) do -1,881 (VAS), po wyleczeniu -0 (wtórne); 0,6 (wtórne) - 0,75 (wtórne); po wyleczeniu 0,814 (wtórne);
- PCI/CABG/ rewaskularyzacja nie wieńcowa: -0,030 (opracowanie wtórne), 0,66/0,68 (HUI-3);
- hipoglikemia ciężka: -0,001503 (opracowanie wtórne) do -0,2801 (ciężka nocna, TTO)/-1,416 (VAS), 0,52 (VAS) - 0,66 (HUI 3);
- hipoglikemia objawowa (łagodna): $-4,767 \times 10^{-6}$ (opracowanie wtórne) do -0,070 (bd)/-0,11 (umiarkowana, TTO), 0,56 (VAS) - 0,85 (EQ-5D);
- zakażenia narządów płciowych: -0,25 (TTO) do braku zmian od wartości wyjściowej (opracowanie wtórne);
- cukrzycowa kwasica ketonowa: -0,047 (opracowanie wtórne);
- zmiana BMI: -0,002 (EQ5D) do -0,29 (opracowanie wtórne), od +0,0061 do +0,17/0,171 (opracowania wtórne, TTO).

W dużej części odnalezionych publikacji użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z cukrzycą typu 2 oraz z towarzyszącymi progresji choroby powikłaniami zaczerpnięto z brytyjskiego badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*.⁵⁷

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

W niniejszej analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z modelu (w większości oparte o dane UKPDS 62), takie jak w Zleceniu nr 105/2023, jako najbardziej wiarygodne dane oraz dane, które umożliwiają odniesienie się do innych wyników oszacowanych w modelu. Wartości te są zbieżne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach wykonanego przeglądu systematycznego, mieszczą się w zakresie zidentyfikowanych wartości użyteczności dla odpowiednich stanów.

5.4 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTM i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.^{108,109}

Stabilność wyników scenariuszy analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA)

podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 5.4.1), i probabilistyczną analizę (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 5.4.2).

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

5.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

Tabela 34. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość parametru przed zmianą - BC (źródło)	Wartość parametru po zmianie - SA (źródło)	Oznaczenie scenariuszy
dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (wytyczne AOTM, , patrz rozdz. 5.2.7)	alternatywy w oparciu o wytyczne AOTM: 0% dla wyników zdrowotnych i 0% dla kosztów	SA 1 (brak dyskontowania kosztów i efektów)
horyzont czasowy	40-letni (horyzont dożywni, maksymalny horyzont w modelu, patrz rozdz. 4)	20-letni (zgodnie z dokumentacją dla leku Forxiga® złożoną do NICE ⁷³)	SA 2 (horyzont 20-letni)
równania ryzyka występowania zdarzeń klinicznych*	w oparciu o badanie DECLARE zgodnie z analizowanym problemem decyzyjnym	w oparciu o badanie UKPDS 68 ³³ - powszechnie stosowane i wielokrotnie zwalidowane	SA 3 (równania ryzyka wg UKPDS 68)
równania ryzyka występowania zdarzeń klinicznych*	w oparciu o badanie DECLARE zgodnie z analizowanym problemem decyzyjnym	w oparciu o badanie UKPDS 82 ³⁴ - na podstawie długoterminowych obserwacji tej samej populacji co w UKPDS 68	SA 4 (równania ryzyka wg UKPDS 82)
użyteczność podstawowa T2DM	zależna od wieku na podstawie równań HSE 2003 ⁶⁴ (0,865)	w oparciu o polskie badanie użyteczności u chorych z T2DM (0,809) wg Golicki 2015 ⁶⁵	SA 5 (użyteczność bazowa PL)
użyteczność podstawowa T2DM	zależna od wieku na podstawie równań HSE 2003 ⁶⁴ (0,865)	w oparciu o przegląd systematyczny (0,785) - najczęstsza wartość w wykonanym przeglądzie, patrz rozdz. 5.3.2	SA 6 (użyteczność bazowa przegląd)
użyteczności i utraty użyteczności w modelu	zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff, patrz rozdz. 5.2.5	Zestaw użyteczności w oparciu o Zlecenie nr 56/2019 ⁸⁷ (w tym bazowa 0,814), patrz Tabela 11	SA 7 (użyteczność Ozempic)
utrata użyteczności związana z BMI	wzrost BMI o 1 j. - zmiana użyteczności o -0,0472, spadek BMI o 1 j. - zmiana użyteczności o +0,0171 (Lane 2014, patrz rozdz. 5.2.5)	spadek/wzrost BMI o 1 j. odpowiada zmianie użyteczności o ±0,0061 (Bagust 2005, patrz rozdz. 5.2.5)	SA 8 (użyteczność BMI - Bagust 2005)
koszty BMI	nie uwzględniono (założenie)	uwzględniono (w oparciu o wyniki badania	SA 9 (koszty BMI)

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość parametru przed zmianą - BC (źródło)	Wartość parametru po zmianie - SA (źródło)	Oznaczenie scenariuszy
	konserwatywne uwzględniające brak specyficznych danych polskich)	przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii w latach 2000-2002 ⁹⁸ ; patrz Tabela 27 w rozdz. 5.2.6.3)	
koszty powikłań i zdarzeń niepożądanych	patrz rozdz. Tabela 26- średnia z poprzednich najnowszych zleceń (szczegóły patrz rozdz. 5.2.6.2)	patrz rozdz. Tabela 26- minimum z poprzednich najnowszych zleceń (szczegóły patrz rozdz. 5.2.6.2)	SA 10 (koszty powikłań minimalne)
koszty powikłań i zdarzeń niepożądanych	patrz rozdz. Tabela 26- średnia z poprzednich najnowszych zleceń (szczegóły patrz rozdz. 5.2.6.2)	patrz rozdz. Tabela 26- maksimum z poprzednich najnowszych zleceń (szczegóły patrz rozdz. 5.2.6.2)	SA 11 (koszty powikłań maksymalne)
utrata użyteczności zdarzeń niepożądanych i hipoglikemii	zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff - wg Barry 1997 i Beaudet 2014 ⁷⁰ /Currie 2006 ⁷¹	brak utraty użyteczności dla tych zdarzeń (założenie)	SA 12 (brak utraty użyteczności z powodu ZN)
prawdopodobieństwo przerwania leczenia	wartości przyjęte w oparciu o badanie DECLARE	brak przerywania leczenia (założenie konserwatywne)	SA 13 (brak przerywania leczenia)
odsetek chorych leczonych iDDP-4 zamiast SU	10% rynku SU - dane NFZ (stan na dziś)	25% - założenie arbitralne w związku ze spodziewanym przejmowaniem rynku SU	SA 14 (udział iDPP-4) - patrz Analiza wpływu na budżet

* trochę inne użyteczności w przypadku równań UKPDS i DECLARE, patrz Tabela 8.

5.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

Wyniki analizy przedstawiono w postaci graficznej za pomocą:

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

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

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

Tabela 35. Parametry i rozkłady użyte w analizie probabilistycznej.*

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

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

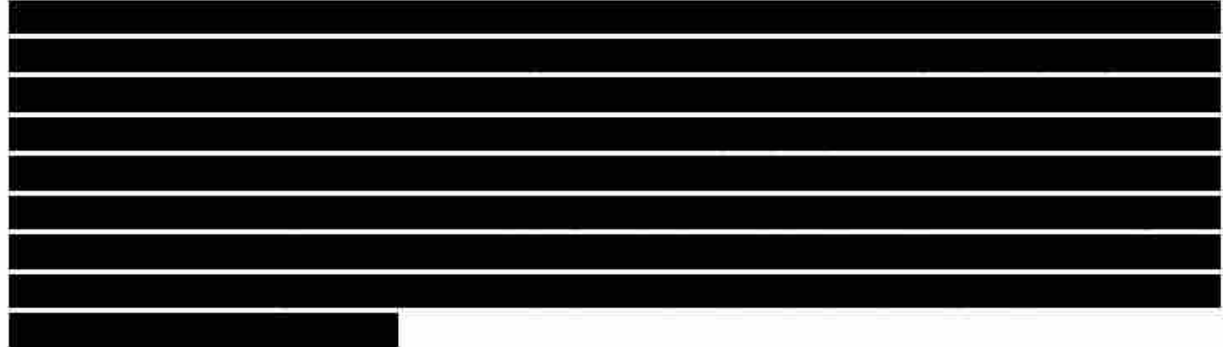
5.5 Analiza progowa

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

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust.

2 pkt 7 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto.¹⁰⁹

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi **190 380 PLN/QALY**.¹¹⁰



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

Ze względu na długi czas potrzebny do wykonania analizy przez model oraz dużą liczbę analizowanych scenariuszy przeprowadzono uproszczoną analizę progową (zakładając proporcjonalność wyników i cen oraz utrzymanie [redacted]), podobnie jak w innych wcześniejszych zleceniach dla cukrzycy opartych na modelu Cardiff lub CORE.^{111,87}

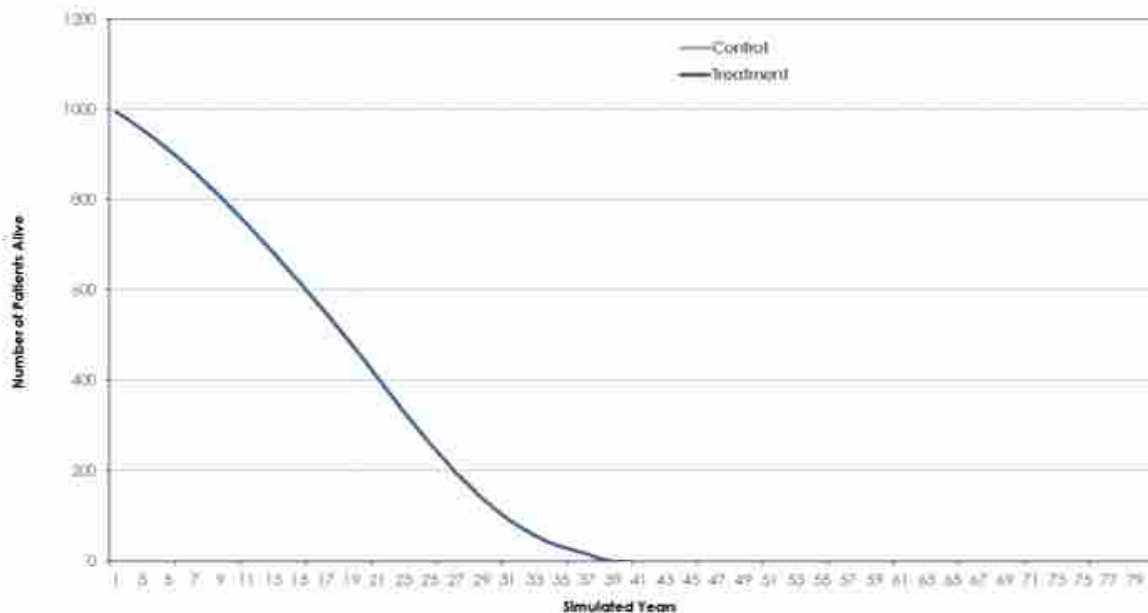
6 Wyniki

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

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

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

Rysunek 8. Krzywe przeżycia.*



* w horyzoncie 40-letnim.

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

Tabela 36. Skumulowana liczba powikłań i hipoglikemii (wielkość kohorty: 1000 pacjentów).

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

6.1 Perspektywa NFZ

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

Tabela 37. Składowe kosztów dla 1 chorego (PLN): DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

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

* analiza z RSS/ bez RSS.

Analiza z RSS

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

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

Tabela 38. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. Analiza z RSS.

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

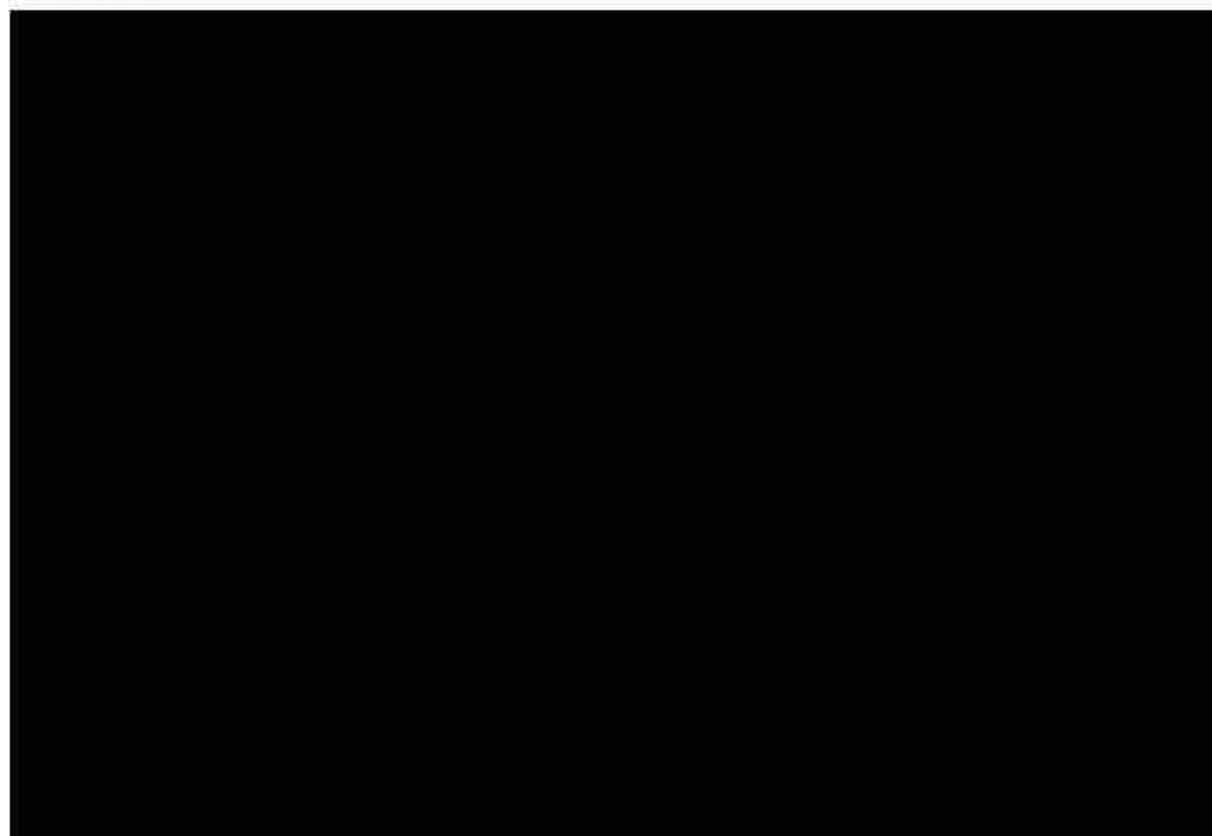
Probabilistyczna analiza wrażliwości

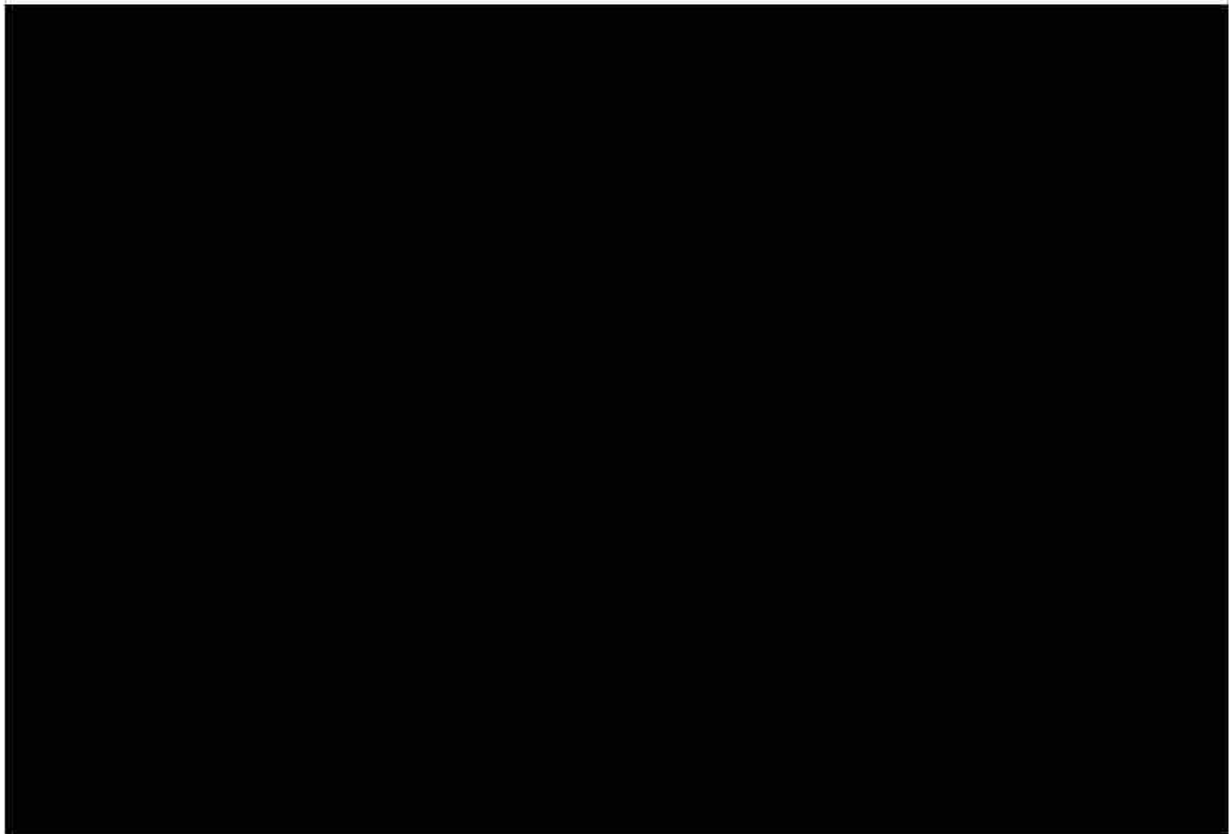
Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Większość wyników mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania dapagliflozyny (w dodaniu do standardowej terapii) niż placebo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

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

Otrzymane wyniki z bardzo dużym prawdopodobieństwem wskazują na dapagliflozynę jako terapię kosztowo-efektywną - prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi ■ przy progu opłacalności na poziomie 190 380 PLN/QALY (patrz tabela poniżej).

Rysunek 9. Wykres typu *scatter plot*: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. Analiza z RSS.



Rysunek 10. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. Analiza z RSS.**Tabela 39. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ. Analiza z RSS.**

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

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

Analiza bez RSS

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

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla analizy z perspektywy NFZ oszacowano na poziomie 48 072 PLN/QALY.

Tabela 40. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. Analiza bez RSS.

Zdarzenia	PLA	DAPA	DAPA vs PLA
koszty całkowite, PLN	■	■	■
QALY	■	■	■
koszt na QALY, PLN/QALY			48 072

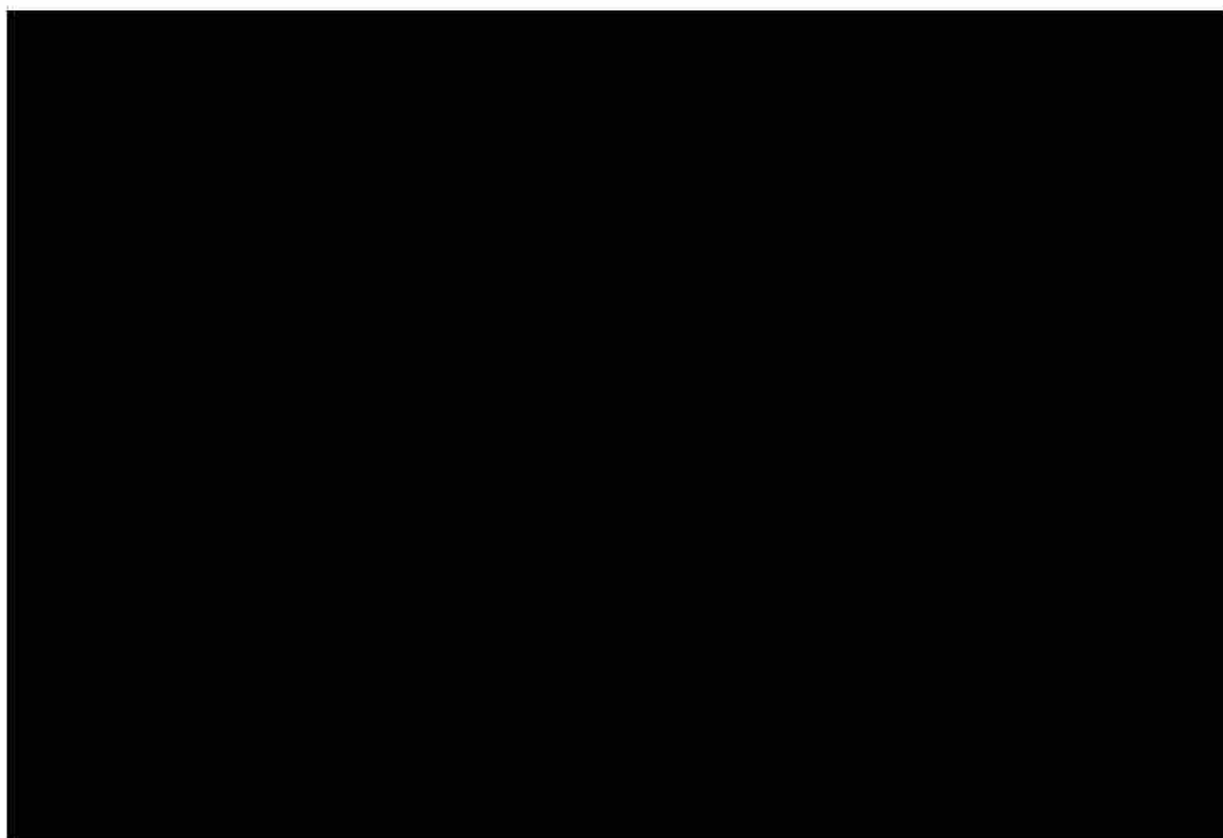
Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

Otrzymane wyniki z bardzo dużym prawdopodobieństwem wskazują na dapagliflozynę jako terapię kosztowo-efektywną - prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi ■ przy progu opłacalności na poziomie 190 380 PLN/QALY (patrz tabela poniżej).

Rysunek 11. Wykres typu *scatter plot*: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. Analiza bez RSS.



Rysunek 12. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. Analiza bez RSS.

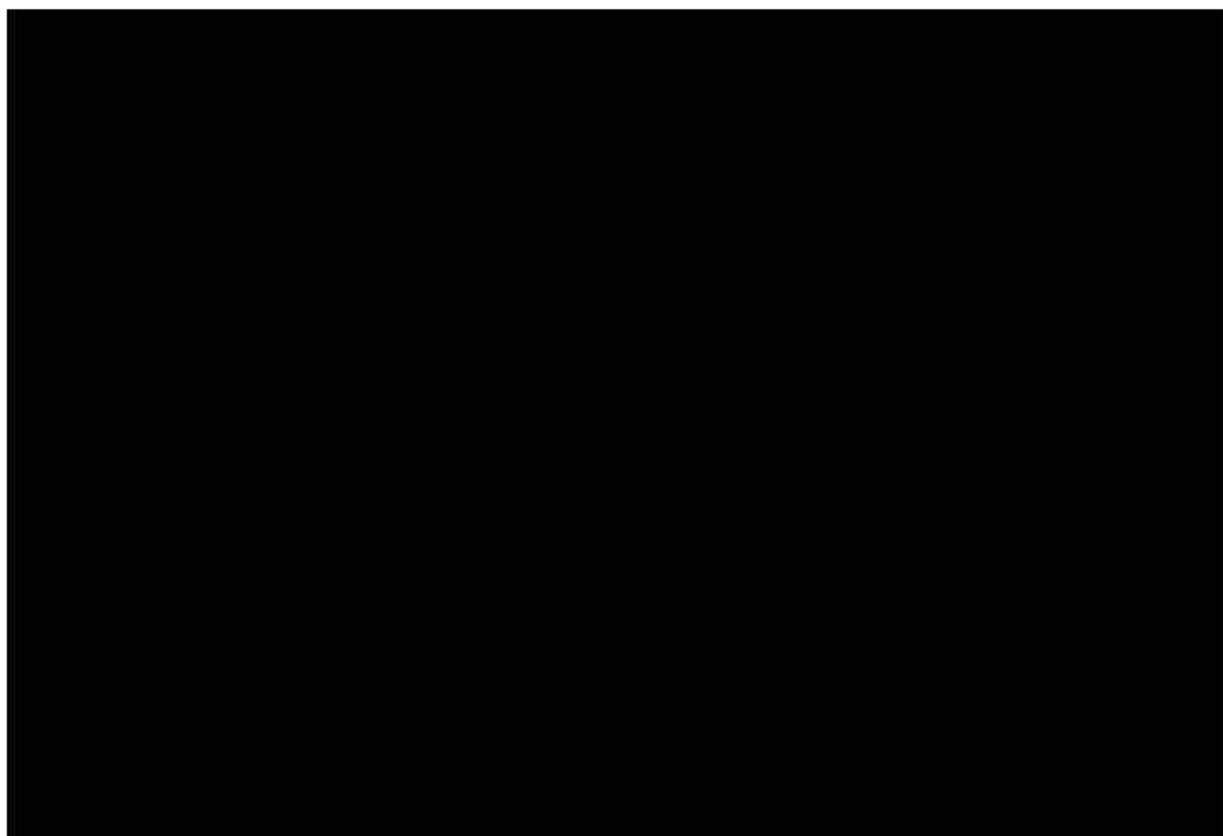


Tabela 41. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ. Analiza bez RSS.

Zdarzenia	Średnia	95%CI dolna granica	95%CI górna granica
koszty całkowite, PLN	■	■	■
QALY	■	■	■
koszt na QALY, PLN/QALY	43 248		
prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności	■		

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

6.2 Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

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

Tabela 42. Składowe koszty dla 1 chorego (PLN): DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta.

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

* analiza z RSS/ bez RSS.

Analiza z RSS

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

Tabela 43. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta. Analiza z RSS.

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

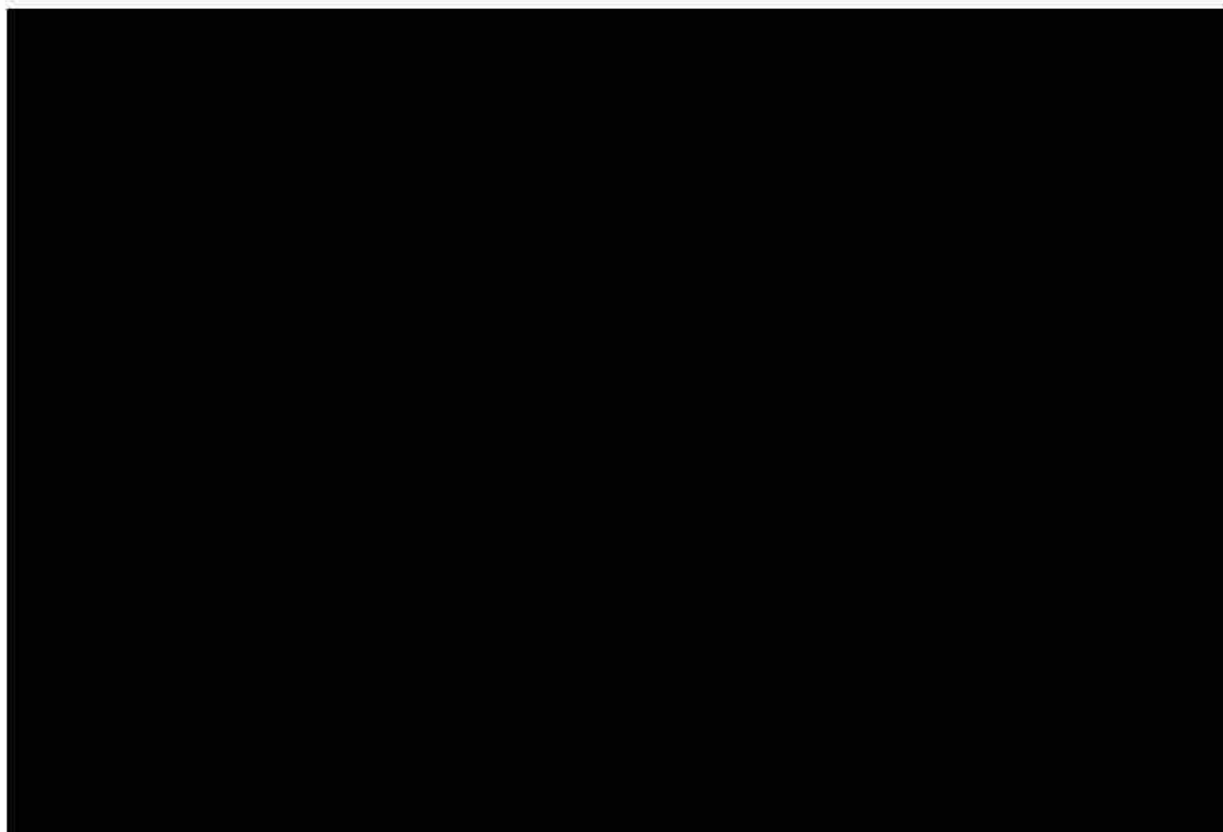
Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

Otrzymane wyniki z bardzo dużym prawdopodobieństwem wskazują na dapagliflozynę jako terapię kosztowo-efektywną - prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi █████ przy progu opłacalności na poziomie 190 380 PLN/QALY (patrz tabela poniżej).

Rysunek 13. Wykres typu *scatter plot*: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta. Analiza z RSS.



Rysunek 14. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta. Analiza z RSS.

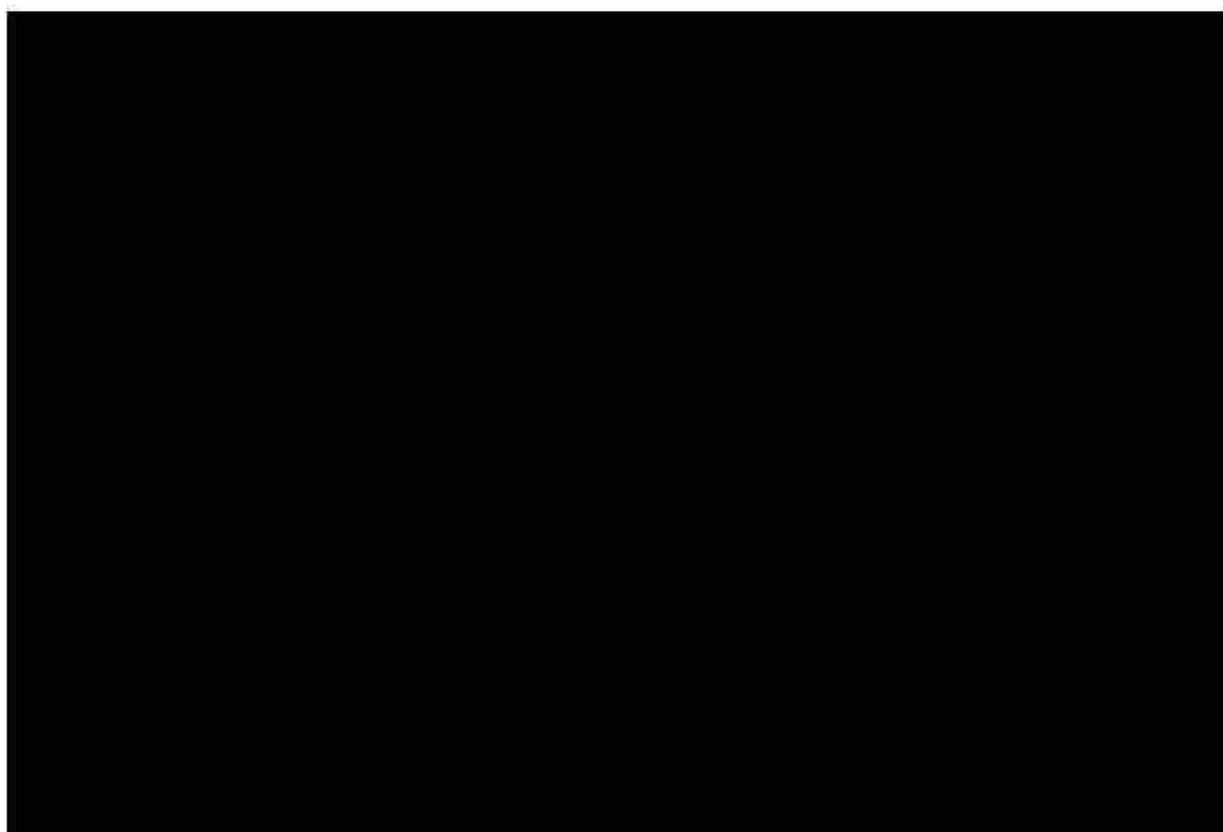


Tabela 44. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta. Analiza z RSS.

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

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

Analiza bez RSS

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

██
██
██
██
██
██
██

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla analizy z perspektywy NFZ oszacowano na poziomie 73 407 PLN/QALY.

Tabela 45. Wyniki analizy kosztów-żyteczności (na pacjenta). Analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta. Analiza bez RSS.

Zdarzenia	PLA	DAPA	DAPA vs PLA
koszty całkowite, PLN	████	████	████
QALY	████	████	████
koszt na QALY, PLN/QALY			73 407

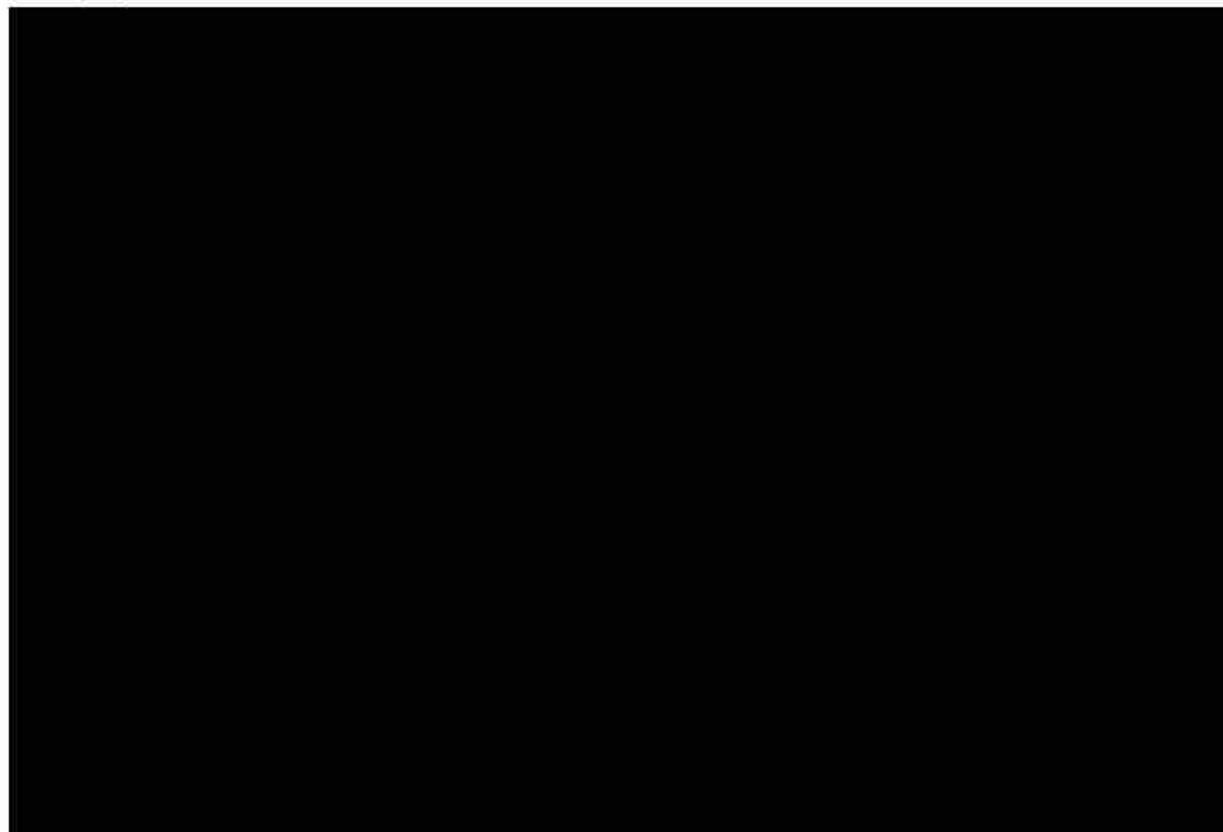
Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

Otrzymane wyniki z bardzo dużym prawdopodobieństwem wskazują na dapagliflozynę jako terapię kosztowo-efektywną - prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi [REDACTED] przy progu opłacalności na poziomie 190 380 PLN/QALY (patrz tabela poniżej).

Rysunek 15. Wykres typu *scatter plot*: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta. Analiza bez RSS.



Rysunek 16. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta. Analiza bez RSS.

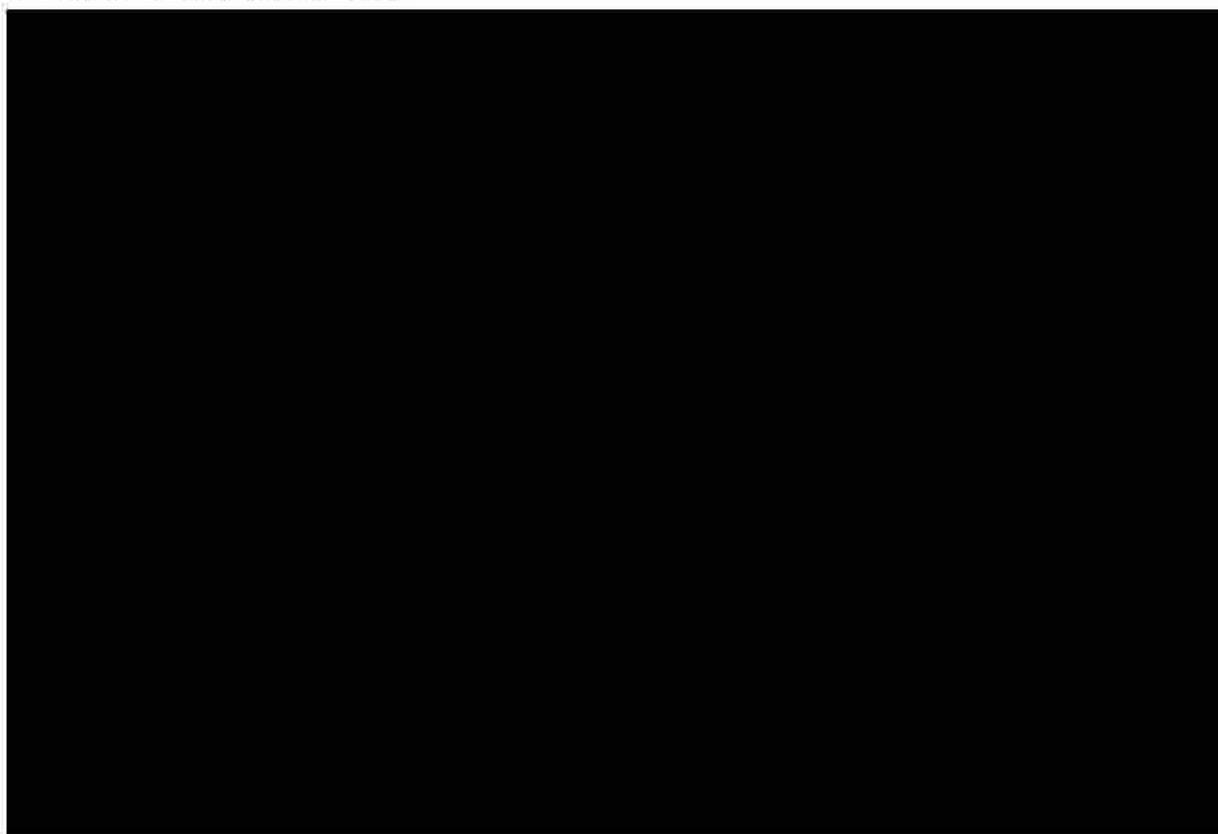


Tabela 46. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta. Analiza bez RSS.

Zdarzenia	Średnia	95%CI dolna granica	95%CI górna granica
koszty całkowite, PLN	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████
koszt na QALY, PLN/QALY	66 943		
prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności	██████████		

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

6.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

Analiza z RSS

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej analizy wrażliwości dla porównania DAPA vs PLA dla analizy z perspektywy NFZ mieściły się w zakresie ██████████ (scenariusz 9 odpowiadający uwzględnieniu kosztów związanych z BMI) ██████████ (scenariusz 8 odpowiadający zmianie wartości użyteczności związanej ze zmianą

masy ciała zgodnie z wartością z publikacji Bagust 2005). Należy zauważyć, że wyniki te są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 380 PLN/QALY.

Inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności przeprowadzonej analizy wrażliwości dla porównania DAPA vs PLA dla analizy z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta mieściły się w zakresie [redacted] (scenariusz 9 odpowiadający uwzględnieniu kosztów związanych z BMI) [redacted] (scenariusz 8 odpowiadający zmianie wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie z wartością z publikacji Bagust 2005). Należy zauważyć, że wyniki te są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 380 PLN/QALY.

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

Tabela 47. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ. Analiza z RSS.

Scenariusz	PLA		DAPA		DAPA vs PLA		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 13	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SA 14	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 48. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta. Analiza z RSS.

Scenariusz	PLA		DAPA		DAPA vs PLA		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
BC							
SA 1							
SA 2							
SA 3							
SA 4							
SA 5							
SA 6							
SA 7							
SA 8							
SA 9							
SA 10							
SA 11							
SA 12							
SA 13							
SA 14							

Analiza bez RSS

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej analizy wrażliwości dla porównania DAPA vs PLA dla analizy z perspektywy NFZ mieściły się w zakresie od 41 959 PLN/QALY (scenariusz 9 odpowiadający uwzględnieniu kosztów związanych z BMI) do 101 961 PLN/QALY (scenariusz 8 odpowiadający zmianie wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie z wartością z publikacji Bagust 2005). Należy zauważyć, że wyniki te są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 380 PLN/QALY.

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności przeprowadzonej analizy wrażliwości dla porównania DAPA vs PLA dla analizy z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta mieściły się w zakresie od 67 294 PLN/QALY (scenariusz 9 odpowiadający uwzględnieniu kosztów związanych z BMI) do 155 696 PLN/QALY (scenariusz 8 odpowiadający zmianie wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie z wartością z publikacji Bagust 2005). Należy zauważyć, że wyniki te są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 380 PLN/QALY.

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

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

Scenariusz	PLA		DAPA		DAPA vs PLA		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
BC							48 072
SA 1							50 398
SA 2							50 828
SA 3							47 305
SA 4							52 168
SA 5							48 294
SA 6							48 390
SA 7							45 471
SA 8							101 961
SA 9							41 959
SA 10							52 134
SA 11							46 380
SA 12							48 101
SA 13							56 715
SA 14							45 964

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

Scenariusz	PLA		DAPA		DAPA vs PLA		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
BC							73 407
SA 1							77 781
SA 2							77 108
SA 3							70 314
SA 4							77 218
SA 5							73 746
SA 6							73 893
SA 7							69 435
SA 8							155 696

współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. 190 380 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny [REDACTED].

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

Scenariusz	Analiza z RSS		Analiza bez RSS	
	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 13	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 14	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* cena zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest w przybliżeniu równy wysokości progu opłacalności, tj. 190 380 PLN/QALY.

7 Wariant dodatkowy z uwzględnieniem zdarzeń nerkowych

W pierwotnej wersji modelu z równaniami opartymi na badaniu DECLARE w związku z udowodnioną przewagą dapagliflozyny nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, uwzględniono wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe. Przyjęto podejście konserwatywne, bez uwzględnienia wpływu na zdarzenia nerkowe, pomimo udowodnionego korzystnego wpływu dapagliflozyny na te zdarzenia w badaniu DECLARE opublikowanym w listopadzie 2019 r., w którym wykazano istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny nad placebo zarówno w odniesieniu do złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych (drugorzędowy punkt końcowy w badaniu DECLARE), jak i złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek. W listopadzie 2019 r. opublikowano abstrakt konferencyjny z wynikami badania DECLARE w odniesieniu do punktów opartych na eGFR, które według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków oraz Europejskiej Agencji Leków, uważane są za surogaty (punkty zastępcze) dla twardych punktów końcowych (tj. uznany jest ich wpływ na twarde punkty końcowe).¹¹⁴ Ponadto, 30 marca 2020 r. zostało zakończone przed czasem badanie DAPA-CKD ze względu na wysokie korzyści kliniczne zaobserwowane wcześniej niż to zakładano (pierwszorzędnym punktem końcowym badania to pogorszenie czynności nerek, zdefiniowane jako punkt złożony, na który składały się: zmniejszenie eGFR o $\geq 50\%$, wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych).¹¹² Uświadomiło to klinicystów o dużym efekcie płynącym z efektów nerkowych, który ma istotne znaczenie dla chorych. Przewlekła choroba nerek (CKD) jest poważnym, postępującym stanem związanym ze zmniejszoną czynnością nerek (wykazaną m.in. przez zmniejszone eGFR).⁸ Do najczęstszych przyczyn CKD należy cukrzyca.⁹ CKD wiąże się ze znaczną zachorowalnością pacjenta i zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych¹⁰, takich jak HF i przedwczesny zgon.¹¹ W najcięższej postaci, znanej jako ESRD, uszkodzenie nerek i pogorszenie czynności nerek dochodzą do etapu, w którym wymagane są kosztochłonne dializy lub przeszczep nerki.¹² Większość pacjentów z CKD umrze z przyczyn sercowo-naczyniowych przed osiągnięciem ESRD.^{13,112} Model nieuwzględniający korzyści nerkowych niedoszacowuje zatem efektu dapagliflozyny w populacji DECLARE, w której wykazano istotne korzyści nerkowe. Dlatego więc, w związku z udowodnionymi nerkowymi korzyściami klinicznymi w badaniu DECLARE oraz ich potwierdzeniem w badaniu DAPA-CKD, opracowano model z rozszerzeniem o moduł nerkowy, pozwalający na śledzenia postępu eGFR poprzez stadia przewlekłej choroby nerek (CKD 2, 3a, 3b, 4 i 5, patrz rozdz. 7.1), związane z utratą użyteczności i kosztami leczenia, przez co wpływają istotnie na wynik analizy. Po dostarczeniu przez Wnioskodawcę model ten został wykorzystany w niniejszym raporcie dodatkowo, w celu pokazania pełnych korzyści, jakie niesie za sobą stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo. Korzyści nerkowe, uwzględnione w sposób dedykowany w modelu z modułem nerkowym, są addytywne w odniesieniu do korzyści uwzględnionych w pierwotnej wersji modelu, w związku z czym nie ma ryzyka podwójnego liczenia któryś z korzyści.

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

7.1 Parametry wariantu nerkowego

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

W zaktualizowanym modelu uwzględniono zmianę eGFR co roku w oparciu o wyniki badania DECLARE (abstrakt Mosenzon 2017¹¹⁴). W zależności od wartości eGFR pacjent może się znaleźć w 1 z następujących etapów przewlekłej choroby nerek:

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

Każdy z tych stanów (poza 2) związany jest z utratą użyteczności (w oparciu o publikację Gorodetskaya 2005¹¹⁵) i kosztami (w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 58/2023/DSOZ¹¹³ oraz inne zlecenia, patrz rozdz. 5.2.6.2) przypisywanymi w każdym roku przebywania w tym stanie.

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

Tabela 52. Nowe parametry w modelu w związku z dodaniem modułu nerkowego.

Parametr	Wartość	Źródło
Zmiana eGFR co roku (ml/min/1,73 m ²), średnia (SE)	DAPA: -1,78 (0,00) PLA: -2,44 (0,00)	Mosenzon 2019 ¹¹⁴
Spadek użyteczności w CKD 2, średnia (SE)	0,00 (0,00)	Gorodetskaya 2005 ¹¹⁵
Spadek użyteczności w CKD 3a, średnia (SE)	0,03 (0,006*)	
Spadek użyteczności w CKD 3b, średnia (SE)	0,03 (0,006*)	
Spadek użyteczności w CKD 4, średnia (SE)	0,05 (0,01*)	
Spadek użyteczności w CKD 5, średnia (SE)	0,05 (0,01*)	
Koszt przebywania w CKD 2 (PLN), średnia (SE)	0,00 (0,00)	założenie
Koszt przebywania w CKD 3a (PLN), średnia (SE)	NFZ/ NFZ+pacjent: 2126,00 (425,20*)	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 58/2023/DSOZ - JGP L83 (Przewlekła niewydolność nerek) ¹¹³
Koszt przebywania w CKD 3b (PLN), średnia (SE)	NFZ/ NFZ+pacjent: 2126,00 (425,20*)	
Koszt przebywania w CKD 4 (PLN), średnia (SE)	NFZ/ NFZ+pacjent: 4664,00 (932,80*)	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 58/2023/DSOZ - JGP L82 (Ostra niewydolność nerek) ¹¹³
Koszt przebywania w CKD 5 (PLN), średnia (SE)	NFZ: 72767,96 (1451,30) NFZ+pacjent: 72865,99 (1466,93)	przyjęto jak w leczeniu podtrzymującym (patrz Tabela 26), tj. jako średnią z innych zleceń (patrz rozdz. 5.2.6.2)

* przyjęto błąd standardowy wielkości 20% wartości średniej.

7.2 Wyniki wariantu nerkowego

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

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla analizy z perspektywy NFZ oszacowano na poziomie -14 691 PLN/QALY, co oznacza, że dapagliflozyna stanowi terapię dominującą w porównaniu z placebo.

Tabela 55. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Wariant nerkowy z perspektywy NFZ. Analiza bez RSS.

Zdarzenia	PLA	DAPA	DAPA vs PLA
koszty całkowite, PLN	■	■	■
QALY	■	■	■
koszt na QALY, PLN/QALY			-14 691

7.2.2 Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

Analiza z RSS

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

■ co oznacza, że dapagliflozyna stanowi terapię dominującą w porównaniu z placebo.

Tabela 56. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Wariant nerkowy z perspektywy NFZ i pacjenta. Analiza z RSS.

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

Analiza bez RSS

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

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

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla analizy z perspektywy NFZ i pacjenta oszacowano na poziomie 3 957 PLN/QALY.

Tabela 57. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Wariant nerkowy z perspektywy NFZ i pacjenta. Analiza bez RSS.

Zdarzenia	PLA	DAPA	DAPA vs PLA
koszty całkowite, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
koszt na QALY, PLN/QALY			3 957

7.2.3 Analiza progowa

Perspektywa NFZ

Dla dapagliflozyny w dodaniu do standardowej terapii stosowanej w docelowej populacji w porównaniu z placebo w dodaniu do standardowej terapii wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. 190 380 PLN/QALY. [REDACTED]

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

Perspektywa łączna NFZ i pacjenta - analiza z RSS

Dla dapagliflozyny w dodaniu do standardowej terapii stosowanej w docelowej populacji w porównaniu z placebo w dodaniu do standardowej terapii wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. 190 380 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny [REDACTED]

Perspektywa łączna NFZ i pacjenta - analiza bez RSS

Dla dapagliflozyny w dodaniu do standardowej terapii stosowanej w docelowej populacji w porównaniu z placebo w dodaniu do standardowej terapii wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. 190 380 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny [REDACTED]

Tabela 58. Wyniki analizy progowej dla DAPA vs PLA. Wariant nerkowy.

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

* cena zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest w przybliżeniu równy wysokości progu opłacalności, tj. 190 380 PLN/QALY; ** analiza z RSS/ analiza bez RSS.

8 Ograniczenia i dyskusja

Dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest aktualnie refundowana m.in. w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość. Refundowana jest ona w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.⁸¹

Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) w ramach istniejącej grupy limitowej (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej¹¹⁶), [REDACTED]

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

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

Niewystarczająco kontrolowana cukrzyca zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r. oznacza utrzymywanie się poziomu HbA_{1c} pomimo zastosowanej terapii powyżej różnych wartości w zależności od różnych czynników w związku z indywidualizacją celów. Cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują zakres HbA_{1c} od 6% do 8%. Na potrzeby opracowania analitycznego przyjęto, że poziom ten wynosi średnio 7%, co odpowiada celowi ogólnemu cukrzycy.

Rozszerzenie polega na:

- możliwości leczenia chorych już w przypadku nieskuteczności jednego leku przeciwcukrzycowego (a nie dopiero po dwóch lekach doustnych) oraz
- na przyjęciu definicji niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu na poziomie $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ i przyjęcie $\geq 7\%$) zarówno dla dapagliflozyny w skojarzeniu z lekami doustnymi jak i w skojarzeniu z insuliną.

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r.⁸⁵) jak i zagranicznych w tym między innymi ESC¹⁵ z 2023 r., ADA¹⁶ z 2024 r., ADA i EASD^{17,18,19,20} oraz NICE z 2022 r.²¹ w myśl których, inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są

rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy niezależnie od kontroli glikemii. Powyższe rekomendacje są związane z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych.

Ponadto, dapagliflozyna jest pierwszym inhibitorem SGLT-2, który wykazał znaczące korzyści u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w badaniu obejmującym zarówno pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i pacjentów bez cukrzycy (badanie DAPA-CKD^{1,2}). Dapagliflozyna wykazała również znaczące korzyści u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (badanie DAPA-HF)^{4,5} lub zwiększoną frakcją wyrzutową lewej komory badanie DELIVER).^{6,7} Wraz z empagliflozyną jako jedyne z leków przeciwcukrzycowych są refundowane w Polsce w leczeniu przewlekłej choroby nerek oraz przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z LVEF \leq 50%.

Wnioskowane zniesienie ograniczenia w dostępie do leczenia dapagliflozyną związanego z wysokim poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c} co najmniej 7,5%), jest podyktowane oczekiwaniem środowiska diabetologicznego co do spójności z rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne ogólnym celem wyrównania glikemii u chorych z cukrzycą, który wynosi nie więcej niż HbA_{1c} 7% (\leq 53 mmol/mol).

Rozszerzenie jest również podyktowane faktem, że **Polska jest od wielu lat jest jedynym krajem UE i EFTA z tak bardzo ograniczonym wskazaniem refundacyjnym** - wszystkie pozostałe kraje (za wyjątkiem jeszcze Słowacji) mają refundację już od etapu połączenia z metforminą lub nawet szerzej, tj. zgodnie z CHPL od monoterapii (bez ograniczeń).

Według ChPL i wytycznych klinicznych PTD flozyny mogą być stosowane w monoterapii, tj. nawet przed włączeniem metforminy i niezależnie od poziomu HbA_{1c}, podczas gdy w Polsce refundowane są tylko w terapii trójlekowej lub jako dodanie do insuliny przy z HbA_{1c} \geq 7,5%. Pomimo **najwyższej refundacji w Polsce** wnioskowane wskazanie stanowi **kompromis** - wersję pośrednią pomiędzy pełnym wskazaniem refundacyjnym czy rekomendacjami klinicznymi PTD a obecnym wskazaniem refundacyjnym.

Uwzględniając obowiązujące w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy typu 2, komparator dla dapagliflozyny we wnioskowanej populacji w warunkach polskich stanowi placebo (optymalizacja leczenia, brak jest innej alternatywnej refundowanej opcji leczenia nakierowanej na chorych z CVD w tej rozszerzonej populacji; inne inhibitory SGLT-2 niż dapagliflozyna i agoniści GLP-1 są refundowane we wskazaniu węższym niż obecne wskazanie refundacyjne – nie stanowiąc będą zatem komparatora dla rozszerzonego wskazania dla dapagliflozyny).

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych terapii przyjęto na podstawie badania klinicznego DECLARE-TIMI 58 bezpośrednio porównującego strategię terapeutyczne, odnalezione w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.⁵⁵ Ograniczenia *Analizy klinicznej*, w tym badań włączonych do analizy, przedstawiono szczegółowo w rozdz. 7 *Analizy klinicznej*.⁵⁵

W celu oceny ekonomicznej stosowania dapagliflozyny w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce zastosowano *Cardiff Long Term Model* stworzony w oparciu o

dowody kliniczne i wnioski z badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS).³³ Model *Cardiff Long Term Model* jest wykorzystywany w analizach ekonomicznych dla cukrzycy, w tym do oceny kosztowej efektywności dapagliflozyny (patrz rozdz. 5.3.1.2, w tym wniosek złożony do AOTM dotyczący stosowania dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii⁴⁸) i saksagliptyny oraz był wielokrotnie publikowany w recenzowanych czasopismach naukowych, co uwiarygadnia założenia modelu i daje podstawy do prawidłowego wnioskowania.

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

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z opublikowanych badań klinicznych dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*⁵⁵ (tj. w oparciu o badanie DECLARE) oraz niektórych (brakujących) parametrów użyteczności. Pozostałe parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff. Wartości przyjęte w modelu przedstawiono w postaci średniej i błędu standardowego - w przypadku braku wartości SE lub możliwości jego oszacowania, przyjmowano 20% wartości średniej (zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu ; patrz probabilistyczna analiza wrażliwości, rozdz. 5.4.2).

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

Wszystkie założenia analizy są tożsame z założeniami prezentowanymi w raportach HTA dla dapagliflozyny z 2020 i 2023 r., które zostały pozytywnie zweryfikowane przez AOTMiT w ramach zlecenia 68/2020 i zlecenia 105/2023 - pozytywna rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. oraz pozytywna rekomendacja nr 126/2023 z dnia 6 listopada 2023 r. Raport z 2020 r. był podstawą do rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla DAPA przez obniżenie progu HbA_{1c} z 8% do 7,5% oraz umożliwienie dołączenia DAPA do terapii insuliną.⁴⁷

Parametry skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowano na podstawie badania klinicznego DECLARE dotyczącego analizowanego porównania (patrz rozdz. 5.2.3).⁵² Wartości oceny skuteczności i bezpieczeństwa wprowadzane do modelu powinny dotyczyć rocznego okresu obserwacji (w modelu wartości te przeliczane są na cykle 6-miesięczne). Jednakże badanie

DECLARE obejmowało ocenę skuteczności/bezpieczeństwa w innym okresie, w związku z czym parametry pozostawiono bez zmian, ponieważ nie jest możliwe przyjęcie proporcjonalnych zmian, a w związku z tym wiarygodne oszacowanie tych parametrów, co potwierdzają wyniki w różnych okresach. W przypadku braku danych opublikowanych przyjęto dane wewnętrzne Wnioskodawcy.⁶¹

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

W badaniach ROSE¹¹⁷ i Look AHEAD¹¹⁸ wykazano, że wzrost masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2 powoduje wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu z jakiegokolwiek powodu. W badaniu Glonger 2013 obejmującym 83 021 chorych z Narodowego Szwedzkiego Rejestru Cukrzycy wykazano silny związek otyłości ze zwiększoną częstością hospitalizacji z powodu niewydolności serca u chorych z cukrzycą typu 2 z BMI >30 kg/m².¹¹⁹ Zgodnie z wnioskami autorów badania Glonger 2013 zapobieganie wzrostowi masy ciała i promowanie utraty masy ciała może być kluczowe w redukcji częstości występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca u tych chorych.¹¹⁹ Oprócz korzyści zdrowotnych bezpośrednio przekłada się to na aspekt finansowy w postaci oszczędności związanych z mniejszą liczbą hospitalizacji. Z kolei wyniki badań włączonych do *Analizy klinicznej*⁵⁵ oraz uwzględnionych w niniejszym modelu jednoznacznie wskazują na **utratę masy ciała podczas stosowania dapagliflozyny, co może mieć wpływ nie tylko na poprawę jakości życia chorych,¹²⁰ ale również na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i przeżycie chorych, zwłaszcza że dapagliflozyna oprócz redukcji masy ciała powoduje również obniżenie ciśnienia krwi. Zapobieganie wzrostowi masy ciała, które obserwowane jest szczególnie często podczas leczenia insuliną może przyczyniać się do prewencji przedwczesnej śmierci z powodu cukrzycy typu 2.**

Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2 zależy od wieku i przyjęto ją w oparciu równanie na podstawie *Health Survey for England (HSE)*,⁶⁴ zgodnie z założeniami pierwotnych autorów modelu. W deterministycznej analizie wrażliwości badano wpływ alternatywnych wartości na wyniki analizy.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (patrz rozdz. 5.3.2) w żadnej z odnalezionych publikacji nie uwzględniono wartości użyteczności dla wszystkich stanów/działań niepożądanych rozpatrywanych w analizie. W części z publikacji dostępne są wartości jedynie dla kilku analizowanych stanów. W odnalezionych badaniach pierwotnych stosowano różne kwestionariusze oceny jakości życia. Większość z odnalezionych publikacji stanowią opracowania wtórne. W niniejszej analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu (w większości oparte o dane UKPDS 62), jako najbardziej wiarygodne dane oraz dane, które umożliwiają odniesienie się do innych wyników oszacowanych w modelu. Wartości te są zbieżne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach wykonanego przeglądu systematycznego, mieszczą się w zakresie zidentyfikowanych wartości użyteczności dla odpowiednich stanów. W ramach analizy wrażliwości przyjęto zestaw użyteczności z modelu CORE, zgodnie z wartościami użytymi w ostatnim zleceniu dla cukrzycy typu 2, tj. Zleceniu nr 56/2019⁸⁷.

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

W analizie podstawowej wzrost wskaźnika masy ciała (BMI) o 1 jednostkę ma większy wpływ (negatywny) na jakość życia niż wpływ (pozytywny) zmniejszenia BMI o 1 jednostkę, zgodnie z wynikami badania Lane 2014, zgodnie z założeniami pierwotnych autorów modelu. Wpływ zmiany masy ciała na użyteczność zdrowia testowano w ramach analizy wrażliwości w oparciu o badanie Bagust 2005 (analogicznie jak we wcześniejszym zleceniu dla dapagliflozyny z 2014 r.), tj. najczęstszą, bok wartości przyjętych w analizie podstawowej, używaną wartością pojawiającą się w publikacjach - patrz przegląd użyteczności w rozdz. 5.3.2.

W niniejszej analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne: zakupu terapii (dapagliflozyny oraz leków wchodzących w skład standardowej terapii), podania substancji czynnych i monitorowania poziomu glukozy (efektów leczenia), leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych. Oszacowane koszty podane są w PLN i są aktualne na lipiec 2024 r. i oszacowane są przy założeniu, że rok ma 365,25 dnia. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co oznacza, że całkowite koszty leczenia chorych z cukrzycą mogą być niedoszacowane.

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

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

[REDACTED] W ramach instrumentu podziału ryzyka (RSS)

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

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

Koszty tych zdarzeń przyjęto w oparciu o poprzedni wniosek dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu - w przypadku kosztów oszacowanych jako średnia z innych Zleceń zastosowano współczynniki inflacji wg GUS¹²¹ (Zlecenie nr 105/2023⁴⁶ wcześniej oparte na Zleceniu nr 68/2020⁴⁷) a w przypadku kosztów opartych na konkretnych grupach JGP lub wycenach wizyt ambulatoryjnych wartości zaktualizowano w oparciu o nowe Zarządzenia

Prezesa NFZ (wg Zarządzenia 37/2024/DSOZ i 57/2023/DSOZ)⁹⁴ oraz najnowsze Statystyki JGP (tj. za 2023 rok)⁹⁵.

W przypadku kosztów związanych z przyrostem masy ciała z powodu braku specyficznych danych polskich oraz zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu pominięto te koszty w analizie. Z kolei w ramach analizy wrażliwości, ze względu na brak danych w warunkach polskich, oszacowanie dodatkowych kosztów związanych z przyrostem masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2 oparto na wynikach badania wpływu BMI na koszty recept w warunkach służby zdrowia w Wielkiej Brytanii - *Counterweight Project Team 2008*,⁹⁸ przeprowadzonego na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej 3 400 dorosłych pacjentów z 23 ośrodków podstawowej opieki w Wielkiej Brytanii (w latach 2000-2002).

Wyniki analizy przedstawiono w postaci kosztu uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W analizie nie przedstawiono wyników zdrowotnych w postaci zyskanych lat życia (LYG) oraz kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) ze względu na brak wpływu terapii na długość życia (patrz Rysunek 8).

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Wszystkie powyższe wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 380 PLN/QALY, wskazując na wysoką opłacalność dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu.

W konserwatywnym wariantcie podstawowym ICUR jest znacznie poniżej 1-krotności PKB per capita, co wskazuje na bardzo wysoką opłacalność terapii dapagliflozyną. W pozostałych wariantach analiz wrażliwości, nawet przy konserwatywnych założeniach, wyniki były nadal znacznie poniżej progu opłacalności, najwyższy dalej poniżej 1-krotności PKB per capita (perspektywa NFZ, analiza z RSS). Ponadto, w przypadku kompleksowego podejścia do tematu, uwzględniającego także korzyści nerkowe, ICUR jest dużo niższy niż w wariantcie podstawowym i jest mniejszy od zera, wskazując, że dapagliflozyna stanowi terapię dominującą w porównaniu z placebo, związaną z niższymi kosztami i większymi efektami zdrowotnymi.

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności i kosztów wykazała umiarkowaną stabilność wyników. Największy wpływ na wyniki analizy ma uwzględnienie dedykowanych korzyści nerkowych, zmiana wartości użyteczności

związanej ze zmianą masy ciała i założenie braku przerywania leczenia. Najniższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano dla wariantu dodatkowego, w którym przyjęto podejście kompleksowe, uwzględniające korzyści nerkowe. Najwyższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano dla scenariusza odpowiadającego zmianie wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie z wartością z publikacji Bagust 2005. Należy zauważyć, że wszystkie wyniki scenariuszy analizy wrażliwości z obu perspektyw, są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 380 PLN/QALY.

W analizie podstawowej wzrost wskaźnika masy ciała (BMI) o 1 jednostkę ma większy wpływ (negatywny) na jakość życia niż wpływ (pozytywny) zmniejszenia BMI o 1 jednostkę, zgodnie z wynikami badania Lane 2014, stanowiącym doniesienie na temat oceny wpływu BMI na użyteczność zdrowia u chorych z cukrzycą typu 2. Badanie to miało na celu ocenę wpływu na użyteczność zmian masy ciała u chorych na cukrzycę typu 2 w Kanadzie, przy użyciu metody handlowania czasem (TTO). Należy zauważyć, że badanie to dotyczyło precyzyjnej oceny wpływu oddzielnie dla zwiększenia i zmniejszenia BMI na użyteczność zdrowia, podczas gdy w innych badaniach analizowano jedynie wpływ zwiększenia BMI na użyteczność. Dodatkowo, wartości te zostały użyte w analizie ekonomicznej Haalen 2014²⁷ dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 oraz w raporcie Zleceniodawcy złożonym do NICE we wcześniejszych latach.

Należy również podkreślić korzyści kardiologiczne dapagliflozyny u chorych z niewydolnością serca (badanie DAPA-HF).^{122,123} Doniesienia kliniczne jednoznacznie wskazują na ogromną korzyść ze stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca niezależnie od współwystępowania cukrzycy. Ponadto, dapagliflozyna wykazała znaczące korzyści u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w badaniu DAPA-CKD.¹¹²

Dzięki korzyściom nefrologicznym i kardiologicznym dapagliflozyna jest refundowana w Polsce jeszcze w dwóch wskazaniach: „przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca u dorosłych pacjentów z LVEF \leq 50% oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: -pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF \leq 40%) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41-50%); „przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR $<$ 60 ml/min/1,73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”.⁸¹

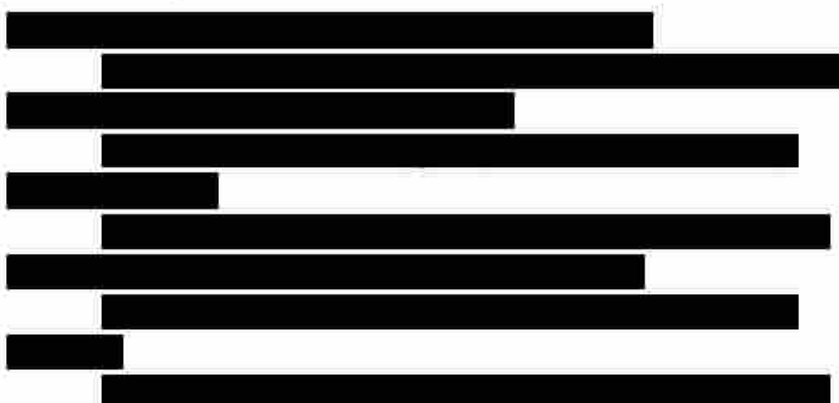
Należy również podkreślić, że, zgodnie z wynikami modelu, leczenie dapagliflozyną było związane z redukcją większości zdarzeń makro- i mikronaczyniowych w przypadku porównania z analizowanymi terapiami, co wpływa na zmniejszenie kosztów opieki nad chorym w postaci kosztów hospitalizacji i wizyt specjalistycznych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

Zgodnie z przedstawionymi wynikami dla warunków określonych w modelu dapagliflozyna jest lekiem, który przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wskazuje, że w warunkach polskich leczenie dapagliflozyną jest znacznie poniżej

granicy opłacalności procedur medycznych wyznaczonej przez 3-krotność produktu krajowego brutto *per capita* dla porównania z placebo w przypadku obu rozpatrywanych perspektyw. Dapagliflozyna stanowi zatem terapię wysoce opłacalną.

9 Wyniki końcowe

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



Ponadto uwzględnienie w modelu korzyści nerkowych w ramach kompleksowego wariantu nerkowego przekłada się na uniknięcie w horyzoncie dożywotnim [redacted] w kohorcie 1000 pacjentów.

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

- perspektywa NFZ
 - W przypadku konserwatywnego wariantu podstawowego [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted] Z kolei w przypadku kompleksowego wariantu dodatkowego [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
 - Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [redacted] (uwzględnienie korzyści nerkowych) [redacted] (przyjęcie zmiany wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie z wartością z publikacji Bagust 2005). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 380 PLN/QALY.
- perspektywa łączna NFZ i pacjenta
 - W przypadku konserwatywnego wariantu podstawowego [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Z kolei w przypadku kompleksowego wariantu dodatkowego [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] co oznacza, że dapagliflozyna stanowi terapię dominującą w porównaniu z placebo.

- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [REDAKTOWANE] (uwzględnienie korzyści nerkowych) [REDAKTOWANE] (przyjęcie zmiany wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie z wartością z publikacji Bagust 2005). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 380 PLN/QALY.

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

- perspektywa NFZ
 - W przypadku konserwatywnego wariantu podstawowego [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie 48 072 PLN/QALY. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi [REDAKTOWANE] przy progu opłacalności na poziomie 190 380 PLN/QALY. Z kolei w przypadku kompleksowego wariantu [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla analizy z perspektywy NFZ oszacowano na poziomie -14 691 PLN/QALY, co oznacza, że dapagliflozyna stanowi terapię dominującą w porównaniu z placebo.
 - Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od -14 691 PLN/QALY (uwzględnienie korzyści nerkowych) do 101 961 PLN/QALY (przyjęcie zmiany wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie z wartością z publikacji Bagust 2005). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 380 PLN/QALY.
- perspektywa łączna NFZ i pacjenta
 - W przypadku konserwatywnego wariantu podstawowego [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie 73 407 PLN/QALY. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi [REDAKTOWANE] przy progu opłacalności na poziomie 190 380 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny [REDAKTOWANE]

█ Z kolei w przypadku kompleksowego wariantu dodatkowego
█
█ Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie 3 957 PLN/QALY.

- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od 3 957 PLN/QALY (uwzględnienie korzyści nerkowych) do 155 696 PLN/QALY (przyjęcie zmiany wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie z wartością z publikacji Bagust 2005). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 380 PLN/QALY.

10 Wnioski

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

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

Niewystarczająco kontrolowana cukrzyca zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2024 r. oznacza utrzymywanie się poziomu HbA_{1c} pomimo zastosowanej terapii powyżej różnych wartości w zależności od różnych czynników w związku z indywidualizacją celów. Cele indywidualne w zakresie glikemii obejmują zakres HbA_{1c} od 6% do 8%. Na potrzeby opracowania analitycznego przyjęto, że poziom ten wynosi średnio 7%, co odpowiada celowi ogólnemu cukrzycy.

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

W analizie kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę – *Cardiff T2DM Model* stworzony pierwotnie w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*.³³ Uwzględniona w niniejszej analizie wersja oparta jest, zgodnie z analizowanym problemem decyzyjnym, na równaniach wg badania *DECLARE-TIMI 58*. Model *Cardiff* jest od wielu lat wykorzystywany w analizach ekonomicznych dla cukrzycy, w tym do oceny kosztowej efektywności dapagliflozyny (zweryfikowany przez AOTM w 2013 r. i 2014 r. oraz 2020 r. i 2023 r.) i saksagliptyny (zweryfikowany przez AOTM w 2010 r. oraz 2012 r.) oraz był wielokrotnie publikowany w recenzowanych czasopismach naukowych, co uwiarygadnia założenia modelu i daje podstawy do prawidłowego wnioskowania.

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

Wszystkie założenia analizy są tożsame z założeniami prezentowanymi w raportach HTA dla dapagliflozyny z 2020 i 2023 r., które zostały pozytywnie zweryfikowane przez AOTMiT w ramach zlecenia 68/2020 i zlecenia 105/2023 - pozytywna rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. oraz pozytywna rekomendacja nr 126/2023 z dnia 6

listopada 2023 r. Raport z 2020 r. był podstawą do rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla DAPA przez obniżenie progu HbA_{1c} z 8% do 7,5% oraz umożliwienie dołączenia DAPA do terapii insuliną.⁴⁷

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

Tabela 59. Zestawienie wyników analiz podstawowych dla analizowanych porównań w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY). Analiza z RSS.*

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

* wyniki porównania są mniejsze od przyjętego wg AOTM progu opłacalności (tj. 190 380 PLN/QALY, patrz rozdz. 5.5); ** ICUR<0, tj. DAPA stanowi terapię dominującą związaną z niższymi kosztami i większymi efektami zdrowotnymi.

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

- uwzględnienie dedykowanych korzyści nerkowych,
- przyjęcie zmiany wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie z publikacjami Bagust 2005
- oraz założenie braku przerywania leczenia.

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

tym korzyści nerkowych) wskazuje na dominację dapagliflozyny, tj. **jednoczesne korzyści kliniczne i oszczędności dla płatnika.**

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

Dapagliflozyna (jako przedstawiciel grupy inhibitorów SGLT2) jest aktualnie wskazywana w wytycznych krajowych (Polskiego Towarzystwa z 2024 r.⁸⁵) jak i zagranicznych w tym między innymi ESC¹⁵ z 2023 r., ADA¹⁶ z 2024 r., ADA i EASD^{17,18,19,20} oraz NICE z 2022 r.²¹, jako standard terapeutyczny u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy.

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej wysokiej skuteczności, w tym w odniesieniu do twardych punktów końcowych, i dobrze rozpoznanym profilu bezpieczeństwa, skierowanej do szerokiej populacji chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi. Dapagliflozyna ma już ugruntowaną pozycję w leczeniu cukrzycy typu 2 - jest rekomendowana przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), agencje oceny technologii medycznych i jest refundowana w innych krajach UE/EFTA w szerszych wskazaniach. **Polska jest od wielu lat jest jedynym krajem UE i EFTA z tak bardzo ograniczonym wskazaniem refundacyjnym** - pozostałe kraje UE/EFTA (za wyjątkiem jeszcze Słowacji) mają refundację już od etapu połączenia z metforminą lub nawet szerzej, tj. zgodnie z CHPL od monoterapii (bez ograniczeń). Według ChPL i wytycznych klinicznych PTD flozyny mogą być stosowane w monoterapii, tj. nawet przed włączeniem metforminy i niezależnie od poziomu HbA_{1c}, podczas gdy w Polsce refundowane są tylko w terapii trójlekowej lub jako dodanie do insuliny przy z HbA_{1c} ≥ 7,5% - patrz tabela poniżej. **Pomimo najwęższej refundacji w Polsce** wnioskowane wskazanie stanowi **kompromis** - wersję pośrednią pomiędzy pełnym wskazaniem refundacyjnym czy rekomendacjami klinicznymi PTD a obecnym wskazaniem refundacyjnym.

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

11 Aneksy

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

Tabela 60. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Deerochanawong 2021	Deerochanawong, C., et al. (2021). "Cost-Utility Analysis of Dapagliflozin as an Add-On to Standard Treatment for Patients with Type 2 Diabetes and High Risk of Cardiovascular Disease in Thailand." <i>Diabetes therapy</i> 12(7): 1947-1963.
2	Escobar 2022	Escobar, C., et al. (2022). "Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Spain: results of the DECLARE-TIMI 58 study." <i>BMC Health Serv Res</i> 22(1): 217.
3	Huang 2022	Huang, K., et al. (2022). "Cost-Effectiveness Analysis of Dapagliflozin Plus Standard Treatment for Patients With Type 2 Diabetes and High Risk of Cardiovascular Disease in China." <i>Front Public Health</i> 10: 936703.
4	McEwan 2021	McEwan, P., et al. (2021). "The cost-effectiveness of dapagliflozin in treating high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: an economic evaluation using data from the DECLARE-TIMI 58 trial." <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 23(4): 1020-1029.
5	Li 2023	Li X., et al. Cost-Effectiveness of SGLT2 Inhibitors in a Real-World Population: A MICADO Model-Based Analysis Using Routine Data from a GP Registry. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2023 Oct;41(10):1249-1262. doi: 10.1007/s40273-023-01286-3. Epub 2023 Jun 10.

Tabela 61. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu systematycznego.

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

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
3	Nogueira, A. C. C., et al. (2023). "Comparative effectiveness and cost-effectiveness of cardioprotective glucose-lowering therapies for type 2 diabetes in Brazil: a Bayesian network model." <i>Health Economics Review</i> 13(1).	brak wydzielonych poszukiwanych wyników dla DAPA
4	Laursen H. V. B., et al. A Systematic Review of Cost-Effectiveness Studies of Newer Non-Insulin Antidiabetic Drugs: Trends in Decision-Analytical Models for Modelling of Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2023 Nov;41(11):1469-1514. doi: 10.1007/s40273-023-01268-5. Epub 2023 Jul 6.	niewłaściwe komparatory, poszukiwane badania niezawężone do CVD
5	Zhu J., et al. Cost-Effectiveness of Newer Antidiabetic Drugs as Second-Line Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review. <i>Adv Ther</i> . 2023 Oct;40(10):4216-4235. doi: 10.1007/s12325-023-02612-z. Epub 2023 Jul 29.	poszukiwane badania niezawężone do CVD, niewłaściwe komparatory

Aneks 3. Tablice trwania życia

Tabela 62. Umieralność ogólna.⁶³

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,00412	0,00314
1	0,00024	0,00019
2	0,00019	0,00016
3	0,00015	0,00014
4	0,00013	0,00012
5	0,00011	0,00011
6	0,0001	0,0001
7	0,00009	0,0001
8	0,00009	0,0001
9	0,0001	0,0001
10	0,0001	0,00011
11	0,00011	0,00012
12	0,00013	0,00013
13	0,00015	0,00014
14	0,00019	0,00016
15	0,00024	0,00018
16	0,00031	0,0002
17	0,00039	0,00023

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18	0,00048	0,00025
19	0,00058	0,00026
20	0,00066	0,00028
21	0,00074	0,00028
22	0,0008	0,00029
23	0,00085	0,00029
24	0,0009	0,0003
25	0,00095	0,0003
26	0,001	0,00031
27	0,00106	0,00032
28	0,00112	0,00033
29	0,00119	0,00035
30	0,00126	0,00037
31	0,00134	0,0004
32	0,00143	0,00043
33	0,00153	0,00047
34	0,00164	0,00052
35	0,00177	0,00057
36	0,00191	0,00061
37	0,00206	0,00067
38	0,00222	0,00072
39	0,00238	0,00077
40	0,00254	0,00083
41	0,00272	0,00089
42	0,00291	0,00097
43	0,00313	0,00105
44	0,00338	0,00115
45	0,00367	0,00127
46	0,004	0,00141
47	0,00437	0,00156
48	0,00479	0,00174
49	0,00525	0,00193
50	0,00575	0,00215
51	0,00629	0,00238

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
52	0,00689	0,00264
53	0,00755	0,00291
54	0,00828	0,00321
55	0,00907	0,00354
56	0,00993	0,0039
57	0,01087	0,0043
58	0,0119	0,00476
59	0,01302	0,00528
60	0,01426	0,00588
61	0,01564	0,00655
62	0,01717	0,00728
63	0,01886	0,00808
64	0,02066	0,00892
65	0,02254	0,00981
66	0,02446	0,01076
67	0,0264	0,01178
68	0,02832	0,01291
69	0,03029	0,01417
70	0,03234	0,01557
71	0,03454	0,01715
72	0,03693	0,01891
73	0,03961	0,02087
74	0,0426	0,02303
75	0,04593	0,02541
76	0,04962	0,02807
77	0,05375	0,03109
78	0,05831	0,03451
79	0,06339	0,03846
80	0,06914	0,04309
81	0,07571	0,04853
82	0,08318	0,05486
83	0,09176	0,06231
84	0,10141	0,07089
85	0,11203	0,08058

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
86	0,12345	0,0913
87	0,1355	0,10303
88	0,14792	0,11554
89	0,16071	0,12884
90	0,17387	0,14294
91	0,18744	0,15788
92	0,20148	0,17364
93	0,21602	0,19025
94	0,231	0,20761
95	0,24637	0,22563
96	0,26204	0,24417
97	0,27794	0,26308
98	0,29398	0,2822
99	0,31007	0,30138
100	0,32612	0,32044
101	1*	1*

* założenie.

Aneks 4. Czynniki ryzyka

Tabela 63. Zdarzenia przewidywane przy użyciu równań w oparciu o badanie DECLARE i predykcyjnych czynników ryzyka (kolor czerwony oznacza rosnące ryzyko, kolor zielony malejące ryzyko a żółty zależność nieliniową).⁶¹

Czynnik ryzyka	HAP	HHF	Udar	MI	PCI	CABG	NCR	Zgon CV	Zgon nie-CV	CABG po HAP	CABG po MI	PCI po HAP	PCI po MI
Wiek [†]	X	X	X	X		X	X	X	X	X			
Czas trwania T2DM [†]		X			X	X	X	X			X		
Azjaci	X						X		X			X	X
Ludność hiszpańskojęzyczna		X	X	X	X	X	X	X	X		X		
Mężczyźni			X	X	X	X		X					
Osoby palące		X		X			X	X	X				
BMI [†]		X	X		X		X	X	X	X			X
DBP [†]		X	X	X		X	X	X	X				X
eGFR [†]		X	X	X				X	X				X
Zmienność glikemii [†]	X	X	X						X				
Hematokryt ^{††}		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X
HbA _{1c} [†]	X	X	X				X	X				X	X
HDL-C [†]			X	X		X			X				X
LDL-C [†]	X	X	X		X			X	X				
SBP [†]	X	X	X	X		X	X	X	X	X			
Dapagliflozyna		X		X									
Przeciwwązkrzepowe	X				X	X	X		X				
Betablokery	X	X	X										

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

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

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

†czynniki ryzyka aktualizowane z upływem czasu.

Tabela 64. Zdarzenia przewidywane przy użyciu równań w oparciu o badanie UKPDS 68 i predykcyjnych czynników ryzyka (kolor czerwony oznacza rosnące ryzyko, a kolor zielony malejące ryzyko).⁶¹

Czynnik ryzyka	IHD	MI	CHF	Udar	AMP	Utrata wzroku	Niewydolność nerek	Zgon z powodu zdarzeń	Zgon z powodu cukrzycy	Inne zgony
Wiek w momencie diagnozy	X	X	X	X		X				X
Wiek w momencie zdarzenia [†]								X	X	
Kobiety	X	X		X						X
Osoby palące		X		X						X
AC		X								
AF				X						
BMI w momencie diagnoz			X							
HbA _{1c} [†]	X	X	X	X	X	X		X		
SBP [†]	X	X	X	X	X		X			
TC/HDL-C [†]	X	X		X					X	
Przebyta CHF [†]		X		X						
Przebyta IHD [†]		X								
Przebyta PVD w momencie diagnozy					X					
Utrata wzroku [†]					X		X			
Zdarzenie MI [†]								X	X	
Przebyty MI [†]									X	
Zdarzenie udaru [†]								X	X	
Przebyta niewydolność nerek [†]									X	
Przebyta AMP [†]									X	

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

Tabela 65. Zdarzenia przewidywane przy użyciu równań w oparciu o badanie UKPDS 82 i predykcyjnych czynników ryzyka (kolor czerwony oznacza rosnące ryzyko, a kolor zielony malejące ryzyko).⁶¹

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

Czynnik ryzyka	CHF	IHD	1 st MI - M	1 st MI - K	2 nd MI	1 st udar	2 nd udar	Blindness	Utrata wzroku	1 st AMP - brak owrzodzeń	1 st AMP - z owrzodzeń	2 nd AMP	Niewydolność 5C nerek	Zgon 1	Zgon 2	Zgon 3	Zgon 4
Przebyta PVD†	X	X	X	X					X	X	X				X		X
Utrata wzroku†													X				
Przebyte owrzodzenie†	X																
Przebyty udar†			X							X						X	
Przebyta niewydolność nerek																X	X
Zdarzenie AMP†															X		X
2 nd zdarzenie AMP†																	X
Zdarzenie IHD.†															X		X
Zdarzenie MI†															X		X
Zdarzenie niewydolności nerek†															X		
Zdarzenie udaru †															X		X

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

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

† czynniki ryzyka aktualizowane z upływem czasu.

Aneks 5. Preparaty refundowane w cukrzycy

Tabela 66. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy uwzględnione w analizie - substancje czynne, paski od oznaczania glukozy we krwi we wskazaniu „cukrzyca” i igły do wstrzykiwaczy.⁸¹

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny													
Dapagliflozyna	Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990975884	135,43	143,55	160,08	160,08	30%	48,02	451470,00	72271317,60	66027469,08	6243848,52
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich													
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	05909991378059	65,88	69,83	80,99	67,19	ryczałt	17,00	583,00	47555,31	39029,01	8526,30
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991306298	109,08	115,62	129,32	100,78	ryczałt	32,54	44261,80	5810245,66	4839303,27	970942,39
Insulinum aspartum	Insulin aspart Sanofi, roztwór do wstrz., 100 j/ml	10 wstrz. po 3 ml	05909991429171	173,26	183,66	201,40	201,40	ryczałt	8,00	24752,30	4985113,02	4883391,43	101721,59
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990879915	114,48	121,35	135,05	100,78	ryczałt	38,27	113869,00	15378008,45	14556596,70	821411,75
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	05909990614981	114,48	121,35	135,05	100,78	ryczałt	38,27	23060,00	3114253,00	2949102,68	165150,32
Insulinum aspartum	NovoRapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991369668	65,88	69,83	80,99	67,19	ryczałt	17,00	57,00	4616,43	4225,43	391,00
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990451814	111,13	117,80	131,50	100,78	ryczałt	34,72	170523,30	22423814,21	19579071,97	2844742,24
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990008483	70,20	74,41	85,57	67,19	ryczałt	21,58	96,00	8214,72	6898,34	1316,38
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990008575	107,46	113,91	127,61	100,78	ryczałt	30,83	2514,20	320837,03	286887,05	33949,98
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz. SoloStar po 3 ml	05909990617197	108,00	114,48	128,18	100,78	ryczałt	31,40	38781,40	4971001,82	4304894,78	666107,04
Insulinum humanum	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990237920	78,47	83,18	96,88	96,88	ryczałt	4,00	31916,20	3092041,81	3044157,81	47884,00
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł. po 3 ml	05909990958566	158,54	168,06	185,80	185,80	ryczałt	6,80	2109,30	391907,94	385951,14	5956,80

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDŚ	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990853113	82,16	87,08	100,78	100,78	ryczałt	3,40	76496,40	7709307,52	7648011,52	61296,00
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł. po 3 ml	05909990958573	158,54	168,06	185,80	185,80	ryczałt	6,80	207,40	38534,92	37866,12	668,80
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990853311	82,16	87,08	100,78	100,78	ryczałt	3,40	5421,00	546328,34	542445,14	3883,20
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł. po 3 ml	05909990958580	158,54	168,06	185,80	185,80	ryczałt	6,80	407,90	75787,82	74363,02	1424,80
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990853519	85,57	90,70	104,40	100,78	ryczałt	6,48	13509,20	1410360,48	1390412,83	19947,65
Insulinum humanum	Gensulin N, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł. po 3 ml	05909990958597	158,54	168,06	185,80	185,80	ryczałt	6,80	1183,30	219857,14	214732,34	5124,80
Insulinum humanum	Gensulin N, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990852413	85,57	90,70	104,40	100,78	ryczałt	6,48	41370,80	4319111,52	4212231,29	106880,23
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł. po 3 ml	05909990958603	158,54	168,06	185,80	185,80	ryczałt	6,80	1913,20	355472,56	347879,76	7592,80
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990852116	85,57	90,70	104,40	100,78	ryczałt	6,48	51944,20	5422974,48	5298509,56	124464,92
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990246014	82,26	87,20	100,90	100,78	ryczałt	4,12	30212,80	3048471,52	3025892,26	22579,26
Insulinum humanum	Humulin N, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990246717	82,26	87,20	100,90	100,78	ryczałt	4,12	32545,80	3283871,22	3231580,61	52290,61
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990247011	82,26	87,20	100,90	100,78	ryczałt	4,12	18641,40	1880917,26	1854697,52	26219,74
Insulinum humanum	Insulatard Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990348923	78,47	83,18	96,88	96,88	ryczałt	4,00	65337,10	6329863,70	6228847,70	101016,00
Insulinum humanum	Mixtard 30 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990238323	78,47	83,18	96,88	96,88	ryczałt	4,00	46988,00	4552197,71	4519978,51	32219,20
Insulinum humanum	Mixtard 50 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909990348121	78,47	83,18	96,88	96,88	ryczałt	4,00	8119,00	786568,67	780748,67	5820,00
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 2, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909991022921	82,16	87,08	100,78	100,78	ryczałt	3,40	684,00	66840,48	66222,88	617,60

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDŚ	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 3, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkl.po 3 ml	05909991023027	82,16	87,08	100,78	100,78	ryczałt	3,40	36930,00	3608799,37	3575650,57	33148,80
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 4, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkl.po 3 ml	05909991023126	82,16	87,08	100,78	100,78	ryczałt	3,40	2096,20	204840,64	203354,24	1486,40
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 5, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkl.po 3 ml	05909991023324	82,16	87,08	100,78	100,78	ryczałt	3,40	5886,20	575199,47	569563,47	5636,00
Insulinum humanum	Polhumin N, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkl.po 3 ml	05909991022525	82,16	87,08	100,78	100,78	ryczałt	3,40	22530,40	2201669,74	2168474,54	33195,20
Insulinum humanum	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkl.po 3 ml	05909991022822	82,16	87,08	100,78	100,78	ryczałt	3,40	19380,21	1893833,80	1867591,40	26242,40
Insulinum lisprum	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkl.po 3 ml	05909990692422	114,70	121,58	135,28	100,78	ryczałt	38,50	51595,20	6979799,75	5994561,65	985238,10
Insulinum lisprum	Humalog Mix25, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkl.po 3 ml	05909990455010	115,35	122,28	135,98	100,78	ryczałt	39,20	29896,80	4065366,88	3863972,96	201393,92
Insulinum lisprum	Humalog Mix50, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkl.po 3 ml	05909990455614	115,35	122,28	135,98	100,78	ryczałt	39,20	17626,60	2396865,06	2281405,38	115459,68
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 wstrz. 3 ml SoloStar	05909991333553	173,03	183,41	201,15	201,15	ryczałt	8,00	37162,30	7475230,43	7324761,63	150468,80
Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkl.po 3 ml	05909990005536	170,00	180,20	197,94	197,94	ryczałt	8,00	40321,40	7981217,53	7804668,73	176548,80
Insulinum lisprum	Liprolog Junior KwikPen, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05907677973123	84,24	89,29	102,99	100,78	ryczałt	6,21	7260,60	747769,51	730389,11	17380,40
Insulinum lisprum	Liprolog KwikPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05999885490165	170,00	180,20	197,94	197,94	ryczałt	8,00	33087,20	6549284,26	6419503,46	129780,80
14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny													
Insulinum degludecum	Tresiba, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	10 wkl.po 3 ml	05712249124441	359,64	381,22	402,12	309,91	30%	185,18	20050,50	8062702,42	5974608,95	2088093,47
Insulinum degludecum + Insulinum aspartum	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkl.po 3 ml Penfill	05909991371562	148,77	157,70	174,28	154,96	30%	65,81	51676,20	9006129,70	8256896,42	749233,28
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkl.po 3 ml (Penfill)	05909990005741	179,82	190,61	207,19	154,96	30%	98,72	7856,20	1627727,45	1210004,61	417722,84

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDŚ	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Insulinum glarginum	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkl.po 3 ml	05909991201982	272,65	289,01	309,91	309,91	30%	92,97	19342,00	5994285,76	5140615,26	853670,50
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml	05909990895717	169,56	179,73	196,31	154,96	30%	87,84	2362,40	463762,56	392032,38	71730,18
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990617555	169,56	179,73	196,31	154,96	30%	87,84	44046,70	8646797,80	6604589,35	2042208,45
Insulinum glarginum	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	05909991231538	481,14	510,01	534,88	464,87	30%	209,47	22224,00	11887200,38	9602033,27	2285167,11
15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina													
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990765423	5,40	5,94	8,36	7,79	ryczałt	3,77	13574,00	113478,64	102402,38	11076,26
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990765430	9,40	9,96	14,27	14,27	ryczałt	3,20	32241,50	460086,21	417551,81	42534,40
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05903792661600	13,12	13,91	19,69	19,69	ryczałt	4,80	19929,00	392402,01	347291,61	45110,40
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990765379	2,59	3,13	4,51	3,89	ryczałt	3,82	21320,00	96153,20	79612,60	16540,60
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990765386	4,70	5,24	7,66	7,66	ryczałt	3,20	33812,00	258999,92	224295,92	34704,00
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05903792661563	6,57	7,11	10,56	10,56	ryczałt	3,20	15724,00	166045,44	145549,44	20496,00
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990765393	4,32	4,86	6,97	6,62	ryczałt	3,55	15275,00	106466,75	95465,30	11001,45
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990765409	8,10	8,64	12,50	12,50	ryczałt	3,20	21079,50	263493,75	240957,75	22536,00
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05903792661587	11,16	11,83	16,95	16,95	ryczałt	4,08	17953,67	304314,65	274306,25	30008,40
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991395322	13,28	14,08	16,50	7,79	ryczałt	11,91	12155,00	200557,50	152917,50	47640,00
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991395339	26,57	28,17	32,48	15,57	ryczałt	20,11	41867,00	1359840,16	932542,88	427297,28
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991395278	24,30	25,76	30,07	15,57	ryczałt	17,70	1562,00	46969,34	34136,84	12832,50
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991395247	7,39	7,93	9,31	3,89	ryczałt	8,62	10547,00	98192,57	68298,41	29894,16

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDŚ	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991395254	13,99	14,83	17,25	7,79	ryczałt	12,66	11275,00	194493,75	138397,29	56096,46
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909991395261	18,36	19,46	22,91	11,68	ryczałt	14,43	3371,67	77244,88	56350,24	20894,64
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991395285	10,53	11,17	13,07	5,84	ryczałt	10,43	4752,00	62108,64	46161,17	15947,47
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991395292	19,49	20,66	24,11	11,68	ryczałt	15,63	17870,00	430845,70	293864,38	136981,32
Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991454722	15,79	16,74	21,05	15,57	ryczałt	8,68	2307,00	48562,35	29900,35	18662,00
Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991454654	7,89	8,43	10,85	7,79	ryczałt	6,26	494,00	5359,90	2999,88	2360,02
Metformini hydrochloridum	Diabufor XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991454708	11,85	12,56	16,01	11,68	ryczałt	7,53	677,00	10838,77	5944,27	4894,50
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	07613421049331	38,70	41,02	47,92	31,14	ryczałt	23,18	469,00	22474,48	16354,96	6119,52
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	07613421049317	9,68	10,26	12,68	7,79	ryczałt	8,09	1404,00	17802,72	13070,07	4732,65
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	07613421049324	19,34	20,50	24,81	15,57	ryczałt	12,44	3902,00	96808,62	70672,18	26136,44
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	07613421049270	19,34	20,50	24,81	15,57	ryczałt	12,44	291,00	7219,71	5453,23	1766,48
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	07613421049256	4,84	5,38	6,76	3,89	ryczałt	6,07	1769,00	11958,44	8006,87	3951,57
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	07613421049263	9,68	10,26	12,68	7,79	ryczałt	8,09	2966,00	37608,88	28006,05	9602,83
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	07613421049300	29,02	30,76	36,54	23,36	ryczałt	17,98	285,00	10413,90	7447,20	2966,70
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	07613421049287	7,25	7,79	9,69	5,84	ryczałt	7,05	733,00	7102,77	4698,72	2404,05
Metformini hydrochloridum	Etform SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	07613421049294	14,52	15,39	18,84	11,68	ryczałt	10,36	1549,00	29183,16	21071,28	8111,88
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	05903060614444	22,31	23,65	30,55	30,55	ryczałt	6,40	19371,25	591791,70	535539,52	56252,18
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05909990078974	5,65	6,19	8,61	7,79	ryczałt	4,02	14126,00	121624,86	114136,84	7488,02

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDŚ	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990078981	11,86	12,57	16,88	15,57	ryczałt	4,51	31833,50	537349,48	488800,39	48549,09
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990078998	17,14	18,17	23,95	23,36	ryczałt	5,39	42163,00	1009803,85	921378,13	88425,72
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05903060614406	11,16	11,83	16,14	15,57	ryczałt	3,77	14559,83	234995,71	210852,73	24142,98
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990078943	3,21	3,75	5,13	3,89	ryczałt	4,44	27880,00	143024,40	129595,44	13428,96
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990078950	6,40	6,94	9,36	7,79	ryczałt	4,77	45953,00	430120,08	370729,61	59390,47
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909990078967	8,56	9,10	12,55	11,68	ryczałt	4,07	39385,00	494281,75	445163,83	49117,92
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05903060614420	18,96	20,10	26,47	26,47	ryczałt	5,44	12058,00	319175,26	289872,72	29302,54
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990079001	4,74	5,28	7,39	6,62	ryczałt	3,97	19106,00	141193,34	134444,34	6749,00
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990079025	9,49	10,07	13,93	13,24	ryczałt	3,89	32002,00	445787,86	409175,18	36612,68
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05909990079032	14,58	15,45	20,57	19,85	ryczałt	4,80	36508,00	750969,56	693633,56	57336,00
Metformini hydrochloridum	Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990789306	9,50	10,08	13,94	13,24	ryczałt	3,90	138895,50	1936203,27	1745218,32	190984,95
Metformini hydrochloridum	Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990717248	5,67	6,21	8,63	7,79	ryczałt	4,04	405541,00	3499818,83	2877982,03	621836,80
Metformini hydrochloridum	Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990789276	3,99	4,53	5,91	3,89	ryczałt	5,22	278541,00	1646177,31	1210547,43	435629,88
Metformini hydrochloridum	Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990789290	5,51	6,05	8,16	6,62	ryczałt	4,74	38069,00	310643,04	282089,28	28553,76
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909990864461	31,04	32,90	37,21	15,57	ryczałt	24,84	496016,00	18456755,38	13120229,14	5336526,24
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990624751	7,40	7,94	9,32	3,89	ryczałt	8,63	109255,70	1018263,12	768441,88	249821,24
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990624768	15,52	16,45	18,87	7,79	ryczałt	14,28	147358,50	2780654,90	2001409,58	779245,32
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909990213429	11,10	11,77	13,67	5,84	ryczałt	11,03	88321,00	1207348,07	942892,79	264455,28
Metformini hydrochloridum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909990213436	23,27	24,67	28,12	11,68	ryczałt	19,64	191430,00	5383011,60	3719719,64	1663291,96

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDŚ	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991425845	20,41	21,63	28,53	28,53	ryczałt	6,40	4,00	114,60	101,80	12,80
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991252069	21,60	22,90	29,80	29,80	ryczałt	6,40	77762,50	2317322,50	2105085,70	212236,80
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990053056	5,71	6,25	8,67	7,79	ryczałt	4,08	45950,00	398386,50	378875,94	19510,56
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991425821	10,15	10,76	15,07	15,07	ryczałt	3,20	325,00	4936,75	4555,95	380,80
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990933181	11,18	11,85	16,16	15,57	ryczałt	3,79	75170,00	1214747,20	1117550,73	97196,47
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990933198	16,84	17,85	23,63	23,36	ryczałt	5,07	117291,00	2771586,33	2538819,25	232767,08
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	05909990126316	3,79	4,33	5,71	3,89	ryczałt	4,52	131018,00	748112,78	649098,51	99014,27
Metformini hydrochloridum	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	05909990935253	7,58	8,12	10,54	7,79	ryczałt	5,36	407573,50	4295824,69	3526406,92	769417,77
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	05909990450718	5,28	5,82	7,93	6,62	ryczałt	4,06	56847,00	450796,71	425770,72	25025,99
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	05909990935260	10,47	11,09	14,95	13,24	ryczałt	4,42	128983,00	1928295,85	1742668,39	185627,46
Metformini hydrochloridum	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	05909990935277	15,70	16,64	21,76	19,85	ryczałt	5,39	110698,00	2408788,48	2180958,83	227829,65
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991404918	11,66	12,37	14,79	7,79	ryczałt	10,20	23648,00	349753,92	256189,32	93564,60
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991404925	23,22	24,61	28,92	15,57	ryczałt	16,55	50381,00	1457018,52	1053612,26	403406,26
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909990652112	7,56	8,10	9,48	3,89	ryczałt	8,79	23930,00	226856,40	168473,22	58383,18
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909990933167	15,24	16,16	18,58	7,79	ryczałt	13,99	59762,00	1110377,96	865448,02	244929,94
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909990933174	22,86	24,24	27,69	11,68	ryczałt	19,21	52888,67	1464487,18	1152222,24	312264,94
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991404895	9,02	9,56	11,46	5,84	ryczałt	8,82	26712,00	306119,52	230832,00	75287,52
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991404901	18,04	19,12	22,57	11,68	ryczałt	14,09	45106,00	1018042,42	739314,04	278728,38

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDŚ	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990705894	4,37	4,91	7,33	7,33	ryczałt	3,20	936,00	6860,88	5452,88	1408,00
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990705474	2,34	2,88	4,26	3,89	ryczałt	3,57	787,00	3352,62	2356,59	996,03
Metformini hydrochloridum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990705726	3,72	4,26	6,37	6,37	ryczałt	3,20	526,00	3350,62	2649,82	700,80
Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991196110	15,79	16,74	21,05	15,57	ryczałt	8,68	18100,00	381005,00	278685,16	102319,84
Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991195977	7,89	8,43	10,85	7,79	ryczałt	6,26	9650,00	104702,50	75881,46	28821,04
Metformini hydrochloridum	Ranmet XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991196042	11,85	12,56	16,01	11,68	ryczałt	7,53	7175,00	114871,75	83358,70	31513,05
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909990221028	22,36	23,70	30,60	30,60	ryczałt	6,40	161326,00	4936575,60	4518815,60	417760,00
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990220984	5,59	6,13	8,55	7,79	ryczałt	3,96	97356,00	832393,80	802883,88	29509,92
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990220991	11,18	11,85	16,16	15,57	ryczałt	3,79	79929,50	1291660,72	1193238,18	98422,54
Metformini hydrochloridum	Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990221004	16,77	17,78	23,56	23,36	ryczałt	5,00	156654,33	3690776,09	3392266,76	298509,33
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909990457236	11,19	11,86	16,17	15,57	ryczałt	3,80	101430,75	1640135,23	1512851,38	127283,85
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990457212	3,19	3,73	5,11	3,89	ryczałt	4,42	84287,33	430708,27	400540,30	30167,97
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990457229	5,59	6,13	8,55	7,79	ryczałt	3,96	102595,00	877187,26	770801,86	106385,40
Metformini hydrochloridum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	04013054024331	8,39	8,93	12,38	11,68	ryczałt	3,90	93855,00	1161924,90	1049331,90	112593,00
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05909990457335	19,07	20,22	26,59	26,47	ryczałt	5,56	104770,50	2785847,60	2587694,76	198152,84
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990457311	4,75	5,29	7,40	6,62	ryczałt	3,98	74259,00	549516,60	531654,36	17862,24
Metformini hydrochloridum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	04013054024348	14,31	15,17	20,29	19,85	ryczałt	4,52	113320,33	2299269,56	2133240,92	166028,64
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	05909991394585	44,71	47,39	54,29	31,14	ryczałt	29,55	25712,50	1395931,63	962588,27	433343,36
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991394554	11,18	11,85	14,27	7,79	ryczałt	9,68	38258,00	545941,66	397334,30	148607,36
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991394462	23,36	24,76	29,07	15,57	ryczałt	16,70	9237,25	268526,88	191381,21	77145,67

Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDŚ	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991394431	5,79	6,33	7,71	3,89	ryczałt	7,02	33585,00	258940,35	172545,21	86395,14
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	05909991394516	33,53	35,54	41,32	23,36	ryczałt	22,76	11198,00	462701,36	318516,76	144184,60
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991394486	8,38	8,92	10,82	5,84	ryczałt	8,18	25376,00	274568,32	187811,24	86757,08
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991271756	11,74	12,44	14,86	7,79	ryczałt	10,27	10248,00	152285,28	126394,61	25890,67
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991271763	23,49	24,90	29,21	15,57	ryczałt	16,84	43734,00	1277470,14	892069,90	385400,24
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991271695	5,89	6,43	7,81	3,89	ryczałt	7,12	10074,00	78677,94	61376,34	17301,60
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991271701	11,77	12,47	14,89	7,79	ryczałt	10,30	19847,50	295529,28	214061,43	81467,85
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991271732	8,82	9,36	11,26	5,84	ryczałt	8,62	5748,00	64722,48	51335,62	13386,86
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991271749	17,65	18,71	22,16	11,68	ryczałt	13,68	18626,00	412752,16	289481,68	123270,48
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	05909991488413	20,41	21,63	28,53	28,53	ryczałt	6,40	85,00	2425,05	2169,05	256,00
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05909991488345	5,11	5,65	8,07	7,79	ryczałt	3,48	144,00	1162,08	1040,28	121,80
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	05909991488376	10,21	10,82	15,13	15,13	ryczałt	3,20	193,00	2920,09	2692,89	227,20
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	05909991488390	15,31	16,23	22,01	22,01	ryczałt	4,80	125,00	2751,25	2482,45	268,80
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909991488161	10,21	10,82	15,13	15,13	ryczałt	3,20	39,00	590,07	513,27	76,80
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	05909991488086	2,55	3,09	4,47	3,89	ryczałt	3,78	164,00	733,08	574,32	158,76
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909991488116	5,11	5,65	8,07	7,79	ryczałt	3,48	200,00	1614,00	1328,64	285,36
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	05909991488147	7,66	8,20	11,65	11,65	ryczałt	3,20	115,00	1339,75	1147,75	192,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDŚ	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05909991488291	17,36	18,39	24,76	24,76	ryczałt	5,44	31,00	767,56	707,72	59,84
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909991488215	4,34	4,88	6,99	6,62	ryczałt	3,57	110,00	768,90	643,95	124,95
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909991488253	8,67	9,21	13,07	13,07	ryczałt	3,20	105,00	1372,35	1237,95	134,40
Metformini hydrochloridum	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05909991488277	13,01	13,79	18,91	18,91	ryczałt	4,08	49,00	926,59	861,31	65,28
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991453558	9,31	9,87	12,29	7,79	ryczałt	7,70	2365,00	29065,85	21997,25	7068,60
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991453572	18,62	19,73	24,04	15,57	ryczałt	11,67	9913,00	238308,52	171754,51	66554,01
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991453497	4,65	5,19	6,57	3,89	ryczałt	5,88	4511,00	29637,27	20323,35	9313,92
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991453473	9,31	9,87	12,29	7,79	ryczałt	7,70	4977,00	61167,33	44165,73	17001,60
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991453510	6,99	7,53	9,43	5,84	ryczałt	6,79	2111,00	19906,73	14467,94	5438,79
Metformini hydrochloridum	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991453534	13,98	14,82	18,27	11,68	ryczałt	9,79	4201,00	76752,27	55018,47	21733,80
258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4 (preparaty złożone z metforminą)													
	Combodiab, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05903792662270	22,64	24,00	30,73	29,23	30%	10,27	1969,00	78897,83	62703,68	16194,15
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100+1000 mg	28 szt.	05900411004657	50,33	53,35	60,08	29,23	30%	35,66	6490,00	418085,80	304486,60	113599,20
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+1000 mg	56 szt.	05900411003551	50,33	53,35	60,08	29,23	30%	35,66	14697,00	946780,74	695086,44	251694,30
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+500 mg	56 szt.	05900411002998	50,33	53,35	60,08	29,23	30%	35,66	2359,00	151966,78	118805,08	33161,70
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Eprocliv, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05907626709728	35,10	37,21	43,94	29,23	30%	23,48	4014,00	177258,24	140196,56	37061,68
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Jamesi, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05909991483739	37,80	40,07	46,80	29,23	30%	26,34	2111,00	99259,22	77252,72	22006,50
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Jamesi, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	05909991483647	33,91	35,94	42,67	29,23	30%	22,21	772,00	33111,08	27448,03	5663,05

Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDŚ	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Janumet, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05909990929771	69,66	73,84	80,57	29,23	30%	60,11	6314,00	510108,06	386352,30	123755,76
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Juzimette, tabl. powł., 50+1000 mg	60 szt.	05907594033207	35,64	37,78	44,75	31,32	30%	22,83	601,00	27038,99	21381,05	5657,94
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Juzimette, tabl. powł., 50+850 mg	60 szt.	05907594033139	33,48	35,49	42,46	31,32	30%	20,54	140,00	5978,00	4917,44	1060,56
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Lonamo Duo, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05995327182704	33,16	35,14	41,87	29,23	30%	21,41	9436,00	397161,24	312988,80	84172,44
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Lonamo Duo, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	05995327182698	33,16	35,14	41,87	29,23	30%	21,41	4443,00	187005,87	154093,87	32912,00
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Maymetsti, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	03838989744557	30,22	32,03	38,76	29,23	30%	18,30	27386,00	1067506,28	862925,16	204581,12
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Maymetsti, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	03838989744571	30,22	32,03	38,76	29,23	30%	18,30	8459,00	329731,82	278308,66	51423,16
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metformax Combi, tabl. powł., 50+1000 mg	60 szt.	05909991483265	40,50	42,93	49,90	31,32	30%	27,98	8276,00	414958,64	327409,00	87549,64
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metformax SR Combi, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+1000 mg	60 szt.	05909991488659	58,08	61,57	68,54	31,32	30%	41,96	6704,00	461101,12	331484,92	129616,20
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metsigletic, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05909991451172	22,66	24,02	30,75	29,23	30%	8,75	12309,00	599940,66	468386,40	131554,26
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Metsigletic, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	05909991451042	22,66	24,02	30,75	29,23	30%	8,75	2852,00	139006,48	111405,40	27601,08
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Symetlip, tabl. powł., 50+1000 mg	56 szt.	05905669739689	22,64	24,00	30,73	29,23	30%	10,27	1693,00	70648,89	57310,29	13338,60
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum	Symetlip, tabl. powł., 50+850 mg	56 szt.	05905669739597	22,64	24,00	30,73	29,23	30%	10,27	358,00	14939,34	12210,99	2728,35
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Anvildis Duo, tabl. powł., 50+1000 mg	60 szt.	05901812162434	24,28	25,74	32,71	31,32	30%	10,79	2805,00	92424,75	81407,29	11017,46

Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDŚ	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość c ref.	Wysokość DP
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Anvildis Duo, tabl. powl., 50+850 mg	60 szt.	05901812162403	24,28	25,74	32,71	31,32	30%	10,79	1502,00	49490,90	44812,93	4677,97
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Gliptivil Combo, tabl. powl., 50+1000 mg	60 szt.	05909991496999	24,27	25,73	32,70	31,32	30%	10,78	0,00	0,00	0,00	0,00
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Gliptivil Combo, tabl. powl., 50+850 mg	60 szt.	05909991496975	24,27	25,73	32,70	31,32	30%	10,78	0,00	0,00	0,00	0,00
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Vimetso, tabl. powl., 50+1000 mg	60 szt.	03838989736248	32,38	34,32	41,29	31,32	30%	19,37	21246,00	882346,38	725368,61	156977,77
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum	Vimetso, tabl. powl., 50+850 mg	60 szt.	03838989736255	32,38	34,32	41,29	31,32	30%	19,37	8308,00	345031,24	293810,46	51220,78
16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika													
Gliclazidum	Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909991267155	8,64	9,18	12,09	9,83	ryczałt	5,46	1442,00	17433,78	11826,36	5607,42
Gliclazidum	Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991267162	8,64	9,18	12,09	9,83	ryczałt	5,46	2322,00	28072,98	23366,46	4706,52
Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 szt.	05909990359912	8,59	9,13	11,19	6,55	ryczałt	7,84	4343,00	48598,17	41330,49	7267,68
Gliclazidum	Diagen, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991216023	8,64	9,18	12,09	9,83	ryczałt	5,46	4097,00	49532,73	42882,45	6650,28
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909990443017	20,79	22,04	24,95	9,83	ryczałt	16,49	412372,60	10288696,40	8731349,84	1557346,56
Gliclazidum	Diazidan, tabl., 80 mg	60 szt.	05909990911127	13,23	14,03	16,94	9,83	ryczałt	10,31	4389,00	74349,66	67060,49	7289,17
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909990647224	11,99	12,71	15,62	9,83	ryczałt	8,99	59587,00	930748,94	797265,42	133483,52
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 szt.	05909990647231	17,98	19,06	23,16	14,74	ryczałt	13,22	17041,00	394669,56	340837,72	53831,84
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991056100	11,65	12,36	15,27	9,83	ryczałt	8,64	63217,00	979863,50	879020,47	100843,03

Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDŚ	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991056131	23,30	24,69	29,70	19,65	ryczałt	16,45	115635,50	3492192,10	2930155,52	562036,58
Gliclazidum	Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	30 szt.	05909991267230	19,32	20,48	24,58	14,74	ryczałt	14,64	29914,00	735286,12	608005,96	127280,16
Gliclazidum	Oziclide-MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	05909991226299	11,99	12,71	15,62	9,83	ryczałt	8,99	2514,00	39268,68	33604,98	5663,70
Gliclazidum	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	05909991226305	23,98	25,41	30,42	19,65	ryczałt	17,17	3180,00	96735,60	80578,63	16156,97
Gliclazidum	Symazide MR 30, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909991291648	8,75	9,29	12,20	9,83	ryczałt	5,57	19567,00	238717,40	195304,82	43412,58
Gliclazidum	Symazide MR 60 mg, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991257392	9,57	10,14	13,05	9,83	ryczałt	6,42	25307,00	330256,35	296955,81	33300,54
Gliclazidum	Symazide MR 60 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991257408	17,50	18,54	23,55	19,65	ryczałt	10,30	34939,00	822813,45	685432,05	137381,40
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990744817	4,46	5,00	6,63	4,91	ryczałt	4,92	44960,00	298084,80	251585,88	46498,92
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990744916	7,78	8,32	11,23	9,83	ryczałt	4,60	74453,00	836107,19	754052,39	82054,80
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990745012	12,74	13,51	17,61	14,74	ryczałt	7,67	32787,00	577379,07	521311,37	56067,70
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990745111	11,88	12,59	17,60	17,60	ryczałt	6,40	102668,00	1806956,80	1654169,60	152787,20
Glimepiridum	Diaril, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990566082	3,83	4,37	6,00	4,91	ryczałt	4,29	827,00	4962,00	4417,17	544,83
Glimepiridum	Diaril, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990566105	6,64	7,18	10,09	9,83	ryczałt	3,46	2118,00	21370,62	20263,42	1107,20
Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 szt.	05909991097615	3,88	4,42	6,05	4,91	ryczałt	3,91	49516,00	299571,80	250751,14	48820,66
Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 szt.	05909991097516	7,85	8,39	11,30	9,83	ryczałt	4,20	84425,00	954002,50	856689,04	97313,46
Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 szt.	05909991097417	11,55	12,24	16,34	14,74	ryczałt	5,76	40193,00	656753,62	598097,62	58656,00
Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 szt.	05909991097318	13,81	14,64	19,65	19,65	ryczałt	5,76	97533,00	1916523,45	1764600,25	151923,20
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337453	2,97	3,51	5,14	4,91	ryczałt	3,43	944,00	4852,16	4382,25	469,91

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDŚ	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990337521	5,94	6,48	9,39	9,39	ryczałt	3,20	2413,00	22658,07	21307,67	1350,40
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990338078	8,91	9,45	13,55	13,55	ryczałt	4,80	1221,00	16544,55	15536,55	1008,00
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990338146	11,83	12,54	17,55	17,55	ryczałt	6,40	2842,00	49877,10	46389,10	3488,00
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990338207	18,04	19,12	25,76	25,76	ryczałt	9,60	6022,00	155126,72	141225,92	13900,80
Glimepiridum	Symglic, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990570348	2,72	3,26	4,89	4,89	ryczałt	3,20	11870,00	58044,30	49829,90	8214,40
Glimepiridum	Symglic, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990570355	5,57	6,11	9,02	9,02	ryczałt	3,20	19603,00	176819,06	160291,06	16528,00
Glimepiridum	Symglic, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990570362	7,68	8,22	12,32	12,32	ryczałt	4,80	13837,00	170471,84	153067,04	17404,80
Glimepiridum	Symglic, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990573196	10,80	11,45	16,46	16,46	ryczałt	6,40	25758,00	423976,68	381045,48	42931,20
Glimepiridum	Symglic, tabl., 6 mg	30 szt.	05909990570379	17,81	18,88	25,52	25,52	ryczałt	9,60	31164,00	795305,28	720953,28	74352,00
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990791712	9,72	10,30	11,93	4,91	ryczałt	10,22	2886,00	34429,98	29943,40	4486,58
258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4													
Sitagliptinum	Ansifora, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05901812162564	21,22	22,50	29,23	29,23	30%	7,89	0,00	0,00	0,00	0,00
Sitagliptinum	Januvia, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909990055920	69,66	73,84	80,57	29,23	30%	60,11	7204,00	582011,16	467205,17	114805,99
Sitagliptinum	Jazeta, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991480509	21,22	22,50	29,23	29,23	30%	8,77	3563,00	167532,26	136039,76	31492,50
Sitagliptinum	Juzina, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05907594032880	35,64	37,78	44,51	29,23	30%	24,05	5002,00	223739,46	183818,26	39921,20
Sitagliptinum	Lonamo, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05995327182650	22,19	23,52	30,25	29,23	30%	9,79	31619,00	1377956,02	1131457,58	246498,44
Sitagliptinum	Lonamo, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	05995327182667	44,39	47,06	56,91	56,91	30%	17,07	1922,00	160333,24	129740,36	30592,88
Sitagliptinum	Maysiglu, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	03838989721473	29,70	31,48	38,21	29,23	30%	17,75	60469,00	2323823,67	1946278,74	377544,93
Sitagliptinum	Maysiglu, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	03838989721466	14,47	15,34	19,50	14,62	30%	9,27	3,00	60,84	60,84	0,00
Sitagliptinum	Sigletic, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991424558	22,27	23,61	30,34	29,23	30%	8,40	16978,00	827507,72	662336,76	165170,96
Sitagliptinum	Simlerid, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05907626709803	35,10	37,21	43,94	29,23	30%	23,48	997,00	44027,52	36488,40	7539,12
Sitagliptinum	Sitagliptin Adamed, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991421137	22,27	23,61	30,34	29,23	30%	8,89	44638,00	2195743,22	1773748,05	421995,17

Forxiga® (dapagliflozyna) w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDŚ	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Sitagliptinum	Sitagliptin Adamed, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909991420970	11,13	11,80	15,96	14,62	30%	5,16	6450,00	135127,50	117689,16	17438,34
Sitagliptinum	Sitagliptin Aurovitas, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991497477	21,22	22,50	29,23	29,23	30%	8,77	0,00	0,00	0,00	0,00
Sitagliptinum	Sitagliptin BIOTON, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05903792662263	21,22	22,50	29,23	29,23	30%	8,77	21723,00	872178,45	714512,76	157665,69
Sitagliptinum	Sitagliptin BIOTON, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05903792662294	14,58	15,45	19,61	14,62	30%	9,38	1,00	20,08	20,08	0,00
Sitagliptinum	Sitagliptin Medical Valley, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991470883	29,16	30,91	37,64	29,23	30%	17,18	1198,00	45356,28	31581,66	13774,62
Sitagliptinum	Sitagliptin STADA, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991481131	22,27	23,61	30,34	29,23	30%	9,88	1776,00	73260,00	56963,02	16296,98
Sitagliptinum	Sitagliptin SUN, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991473174	37,80	40,07	46,80	29,23	30%	26,34	431,00	20265,62	16236,62	4029,00
Sitagliptinum	Sitagliptin SUN, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909991473105	18,90	20,03	24,19	14,62	30%	13,96	235,00	5729,30	4885,48	843,82
Sitagliptinum	Symgliptin, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05905669739351	22,25	23,59	30,32	29,23	30%	9,86	6471,00	304072,29	248140,17	55932,12
Vildagliptinum	Anvildis, tabl., 50 mg	56 szt.	05901812162076	32,40	34,34	41,07	29,23	30%	20,61	2786,00	115033,94	97517,72	17516,22
Vildagliptinum	Galvus, tabl., 50 mg	28 szt.	07613421058876	59,97	63,57	67,73	14,62	30%	57,50	1786,00	121305,12	100845,42	20459,70
Vildagliptinum	Galvus, tabl., 50 mg	56 szt.	07613421058883	119,99	127,19	133,92	29,23	30%	113,46	1953,00	261975,42	207467,34	54508,08
Vildagliptinum	Gliptivil, tabl., 50 mg	28 szt.	05909991492724	16,20	17,17	21,33	14,62	30%	11,10	251,00	5401,52	4434,02	967,50
Vildagliptinum	Gliptivil, tabl., 50 mg	56 szt.	05909991492731	32,40	34,34	41,07	29,23	30%	20,61	348,00	14368,92	11719,74	2649,18
Vildagliptinum	Glypviso, tabl., 50 mg	60 szt.	05909991372385	32,38	34,32	41,29	31,32	30%	19,37	14852,00	616803,56	530821,26	85982,30
Vildagliptinum	Kwikaton, tabl., 50 mg	28 szt.	05909991457556	11,02	11,67	15,83	14,62	30%	5,60	177,00	3963,03	3265,83	697,20
Vildagliptinum	Kwikaton, tabl., 50 mg	56 szt.	05909991457570	22,25	23,59	30,32	29,23	30%	9,86	220,00	9462,20	7850,45	1611,75
Vildagliptinum	Viglita, tabl., 50 mg	28 szt.	05909991401863	10,80	11,45	15,61	14,62	30%	5,38	961,00	20796,04	18154,63	2641,41
Vildagliptinum	Viglita, tabl., 50 mg	56 szt.	05909991401887	21,60	22,90	29,63	29,23	30%	9,17	864,00	35873,28	30133,28	5740,00
Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDŚ	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
219.2. Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi (odpłatność 30%)													
Paski do oznaczania	Abra, test paskowy	50 pasków	5907581253625	29,48	31,26	39,26	39,03	30%	11,94	1838593,00	70720633,26	51911442,99	18809190,27

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDŚ	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
glukozy we krwi													
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Active, test paskowy	50 pasków	4015630056316	29,59	31,36	39,36	39,03	30%	12,04	541665,00	20868522,81	1586944 5,35	4999077,46
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Instant, test paskowy	100 szt.	4015630067732	58,86	62,39	73,95	73,95	30%	22,19	1317400,50	96266524,36	7537893 0,52	20887593,84
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Performa, test paskowy	50 szt.	4015630980987	29,48	31,26	39,26	39,03	30%	11,94	2028927,00	77911995,69	6133004 1,99	16581953,70
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Cera-Chek 1 Code, test paskowy	50 pasków	8809242521845	28,60	30,32	38,32	38,32	30%	11,50	149966,00	5627386,75	4191680 ,75	1435706,00
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Contour Plus, test paskowy	50 szt.	5016003763403	29,27	31,03	39,03	39,03	30%	11,71	4836109,00	185100979,5 9	##### ###	38216106,65
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Contour TS paski testowe, test paskowy	50 szt.	5016003183904	29,32	31,08	39,08	39,03	30%	11,76	381786,00	14603392,57	1115522 2,03	3448170,54
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Diagnostic Gold Strip, test paskowy	50 szt.	5906881862681	29,70	31,48	39,48	39,03	30%	12,16	1793613,00	69409865,36	5103358 3,99	18376281,37
Paski do oznaczania glukozy we krwi	DIAVUE ToGo, test paskowy	50 szt.	4716022053035	25,87	27,42	35,42	35,42	30%	10,63	4,00	137,00	95,88	41,12
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Evercare, test paskowy	50 pasków	5904378480035	29,05	30,79	38,79	38,79	30%	11,64	164825,00	6251937,53	4721617 ,01	1530320,52
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Everchek, test paskowy	50 szt.	5904378480356	28,08	29,76	37,76	37,76	30%	11,33	84039,00	3108197,43	2312890 ,50	795306,93
Paski do oznaczania	Examedin® Fast, test paskowy	50 szt.	5902802701848	28,40	30,11	38,11	38,11	30%	11,43	71173,00	2653439,98	1964374 ,82	689065,16

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDŚ	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
glukozy we krwi													
Paski do oznaczania glukozy we krwi	G-BIO, test paskowy	50 szt.	8800028000004	27,86	29,54	37,54	37,54	30%	11,26	697,00	25365,28	18770,02	6595,26
Paski do oznaczania glukozy we krwi	GensuCare, test paskowy	50 szt.	8809301161135	29,05	30,79	38,79	38,79	30%	11,64	34188,00	1264206,72	978270,08	285936,64
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucocard 01 Sensor, test paskowy	50 szt.	4987486785590	28,91	30,65	38,65	38,65	30%	11,60	25006,00	945757,82	741795,06	203962,76
Paski do oznaczania glukozy we krwi	GLUCODR. AUTO A, test paskowy	50 szt.	8806128340125	28,51	30,22	38,22	38,22	30%	11,47	2487,00	92988,81	69934,62	23054,19
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucomaxx, test paskowy	50 szt.	5903111882327	29,75	31,54	39,54	39,03	30%	12,22	1232870,00	47771003,30	35441557,53	12329445,77
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucosense, test paskowy	50 szt.	5908222562274	29,02	30,76	38,76	38,76	30%	11,63	217782,00	8263162,91	6165303,83	2097859,08
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucosure HT, test paskowy	50 szt.	4713648760811	28,08	29,76	37,76	37,76	30%	11,33	113,00	4166,01	2916,32	1249,69
Paski do oznaczania glukozy we krwi	iXell, test paskowy	50 szt.	5908222562632	29,38	31,14	39,14	39,03	30%	11,82	1029927,04	39479826,49	29737557,30	9742269,19
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Multisure GK, test paskowy	50 szt.	4713648760507	27,97	29,65	37,65	37,65	30%	11,30	99,00	3629,94	2929,92	700,02
Paski do oznaczania glukozy we krwi	OKmeter Core, test paskowy	50 szt.	4712803561836	25,87	27,42	35,42	35,42	30%	10,63	45,00	1557,77	1146,91	410,86
Paski do oznaczania	One Touch Select Plus, test paskowy	50 szt.	7613427012759	28,62	30,34	38,34	38,34	30%	11,50	1564538,00	58714787,24	45770670,13	12944117,11

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDŚ	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
glukozy we krwi													
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Optium Xido, test paskowy	50 szt.	5021791707249	29,12	30,87	38,87	38,87	30%	11,66	563190,00	21418185,82	1705876 1,02	4359424,80
Paski do oznaczania glukozy we krwi	VivaChek Ino, test paskowy	50 szt.	5907814464934	28,60	30,32	38,32	38,32	30%	11,50	212748,00	7966167,29	5926648 ,35	2039518,94
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Wellion SymPhar, test paskowy	50 szt.	9120015788258	26,46	28,05	36,05	36,05	30%	10,82	83076,00	2975080,85	2202839 ,21	772241,64
256.0, igły do wstrzykiwaczy													
Igły do penów	BD Micro-Fine Plus 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	0382903205189	15,23	16,15	21,01	18,89	30%	7,79	85974,66	1972409,34	1107595 ,34	864814,00
Igły do penów	BD Micro-Fine Plus 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	0382903205172	15,23	16,15	21,01	18,89	30%	7,79	56334,57	1293311,38	725447, 85	567863,53
Igły do penów	Easydrip Classic 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	6972857293000	13,18	13,96	18,82	18,82	30%	5,65	1117,00	20468,14	14328,6 9	6139,45
Igły do penów	Easydrip Classic 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	6972857293017	13,18	13,96	18,82	18,82	30%	5,65	866,00	15870,70	11110,2 3	4760,47
Igły do penów	Iglessy 0,23x4 mm (32G), igły	100 szt.	5907553012045	13,23	14,03	18,89	18,89	30%	5,67	12422,89	228958,87	160265, 65	68693,22
Igły do penów	Iglessy 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	5907553012021	13,23	14,03	18,89	18,89	30%	5,67	29091,75	536565,56	375580, 67	160984,89
Igły do penów	Iglessy 0,25x6 mm (31G), igły	100 szt.	5907553012038	13,23	14,03	18,89	18,89	30%	5,67	29006,90	534886,17	374405, 80	160480,37
Igły do penów	Iglessy 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	5907553012014	13,23	14,03	18,89	18,89	30%	5,67	22199,10	409303,52	286501, 59	122801,93
Igły do penów	PIC Insupen Original 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	8058090005094	13,23	14,03	18,89	18,89	30%	5,67	11360,49	210684,84	146148, 71	64536,13
Igły do penów	PIC Insupen Original 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	8058090004578	13,23	14,03	18,89	18,89	30%	5,67	6762,80	125465,38	87033,8 1	38431,57

CD - cena detaliczna; CHB - cena hurtowa brutto; DP - dopłata pacjenta; PO - poziom odpłatności ref. - refundacja; UCZ - urzędowa cena zbytu; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy WLF - wysokość limitu finansowania.

Aneks 6. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ¹⁰⁹

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	6.1, 6.2	tak
	b) analizę wrażliwości,	6.1, 6.2 (PSA); 6.3 (DSA);	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	5.3.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	6.1, 6.2, 6.3	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	6.1, 6.2, 6.3	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	6.1, 6.2, 6.3	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	6.1, 6.2, 6.3	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	-	nie dotyczy

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	6.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	5.2.2, 5.2.3, 5.2.4, 5.2.5, 5.2.6, 5.4.1, 5.4.2	tak; parametry skuteczności przedstawiono oddzielnie w różnych tabelach ze względu na ich zróżnicowanie
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2, 3, 4, 5.2, 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4, 5.2.5, 5.2.6, 5.2.7, 5.4, 5.5	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	6, 7.2	tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	6, 7.2	tak
6	Czy jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	-	nie dotyczy
	oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskiwanych 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, do kosztów ich uzyskania dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku z wiersza powyżej?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5.2.7, 5.4.1; 6.1, 6.2, 6.3	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	5.3.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	5.4.1	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	uzasadnienie zakresów zmienności,	5.4.1, 5.2.2, 5.2.3, 5.2.5, 5.2.6,	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	6.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	6.1 (BC i PSA); 6.3 (DSA); 6.4 (analiza progowa)	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	6.2 (BC i PSA); 6.3 (DSA); 6.4 (analiza progowa)	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	5.3.1, 5.3.2	tak (w przypadku użyteczności nie dotyczy - zaniechano aktualizacji przeglądu z poprzednich zleceń dla DAPA - wszystkie elementy przeglądu użyteczności są zatem w Zleceniach 105/2023 i 68/2020)
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	w tekście	

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

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie wyników konserwatywnej analizy podstawowej i kompleksowego wariantu dodatkowego. Analiza z perspektywy NFZ.	16
Tabela 2. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.	22
Tabela 3. Zdarzenia związane z cukrzycą typu 2 modelowane w modelu Cardiff T2DM na podstawie wybranych równania ryzyka.	36
Tabela 4. Charakterystyka chorych wraz z czynnikami ryzyka - dane wejściowe, średnia (SE).	38
Tabela 5. Parametry skuteczności przyjęte w modelu w oparciu o badanie DECLARE, średnia (SE).	40
Tabela 6. Parametry skuteczności przyjęte w modelu w oparciu o badanie DECLARE, średnia (SE*).	43
Tabela 7. Wartość początkowa użyteczności.	46
Tabela 8. Wartości obniżenia użyteczności dla zdarzeń makro- i mikronaczyniowych uwzględnionych w modelu - analiza podstawowa (zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu).	47
Tabela 9. Wartości obniżenia użyteczności dla hipoglikemii i innych działań niepożądanych.	48
Tabela 10. Zmiana wartości użyteczności związana ze zmianami BMI.	49
Tabela 11. Wartości użyteczności przyjęte w ramach analizy wrażliwości w oparciu o Zlecenie nr 56/2019.	50
Tabela 12. Założenia odnośnie składu terapii w przypadku ramienia interwencji i komparatora.	52
Tabela 13. Założenia w przypadku ramienia interwencji i komparatora.	53
Tabela 14. Koszt terapii rocznej dapagliflozyny, PLN.	56
Tabela 15. Pozostałe leki - koszty jednostkowe, PLN.	57
Tabela 16. Pozostałe leki - koszt terapii rocznej, PLN.	57
Tabela 17. Igły (do podawania insuliny) - koszty jednostkowe, PLN.	58
Tabela 18. Koszt podania leków w ciągu roku, PLN.	58
Tabela 19. Paski diagnostyczne - koszty jednostkowe, PLN.	59
Tabela 20. Koszty jednostkowe nakłuwaczy.*	59
Tabela 21. Częstość stosowania pasków i nakłuwaczy do oznaczania glukozy we krwi wg PTD 2019.	61
Tabela 22. Koszt roczne monitorowania poziomu glukozy, PLN.	61
Tabela 23. Koszty roczne nabycia substancji czynnych i ich podania oraz monitorowania poziomu glikemii w poszczególnych grupach, PLN.	61
Tabela 24. Koszty roczne nabycia substancji czynnych i ich podania oraz monitorowania poziomu glikemii w ramieniu komparatora i interwencji, PLN.	62
Tabela 25. Koszty roczne w ramieniu komparatora i interwencji przyjęte w analizie, PLN.*	63
Tabela 26. Koszty leczenia powikłań cukrzycy uwzględnione w modelu, PLN.	64
Tabela 27. Roczne koszt przepisywanych leków na receptę.#	68
Tabela 28. Poprawność dopasowania statystyk w przypadku walidacji wewnętrznej.	73
Tabela 29. Poprawność dopasowania statystyk w przypadku walidacji zewnętrznej.	74

Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (<i>PubMed</i>); dane na dzień 24.07.2023 r. (pierwotne wyszukiwanie)/ 27.06.2024 r. (obecna aktualizacja).	75
Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 24.07.2023 r. (pierwotne wyszukiwanie)/ 27.06.2024 r. (obecna aktualizacja).	76
Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 24.07.2023 r. (pierwotne wyszukiwanie)/ 27.06.2024 r. (obecna aktualizacja).	77
Tabela 33. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	81
Tabela 34. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).	86
Tabela 35. Parametry i rozkłady użyte w analizie probabilistycznej.*	88
Tabela 36. Skumulowana liczba powikłań i hipoglikemii (wielkość kohorty: 1000 pacjentów).	91
Tabela 37. Składowe kosztów dla 1 chorego (PLN): DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.	92
Tabela 38. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. Analiza z RSS.	93
Tabela 39. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ. Analiza z RSS.	94
Tabela 40. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. Analiza bez RSS.	95
Tabela 41. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ. Analiza bez RSS.	97
Tabela 42. Składowe kosztów dla 1 chorego (PLN): DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta.	97
Tabela 43. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta. Analiza z RSS.	98
Tabela 44. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta. Analiza z RSS.	100
Tabela 45. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta. Analiza bez RSS.	100
Tabela 46. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta. Analiza bez RSS.	102
Tabela 47. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ. Analiza z RSS.	103
Tabela 48. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta. Analiza z RSS.	104
Tabela 49. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ. Analiza bez RSS.	105
Tabela 50. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta. Analiza bez RSS.	105
Tabela 51. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.	107
Tabela 52. Nowe parametry w modelu w związku z dodaniem modułu nerkowego.	110
Tabela 53. Zdarzenia nerkowe (wielkość kohorty: 1000 pacjentów).	111

Tabela 54. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Wariant nerkowy z perspektywy NFZ. Analiza z RSS.	111
Tabela 55. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Wariant nerkowy z perspektywy NFZ. Analiza bez RSS.	112
Tabela 56. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Wariant nerkowy z perspektywy NFZ i pacjenta. Analiza z RSS.	112
Tabela 57. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Wariant nerkowy z perspektywy NFZ i pacjenta. Analiza bez RSS.	113
Tabela 58. Wyniki analizy progowej dla DAPA vs PLA. Wariant nerkowy.	114
Tabela 59. Zestawienie wyników analiz podstawowych dla analizowanych porównań w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY). Analiza z RSS.*	127
Tabela 60. Badania włączone do przeglądu systematycznego.	129
Tabela 61. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu systematycznego.	129
Tabela 62. Umieralność ogólna.	130
Tabela 63. Zdarzenia przewidywane przy użyciu równań w oparciu o badanie DECLARE i predykcyjnych czynników ryzyka (kolor czerwony oznacza rosnące ryzyko, kolor zielony malejące ryzyko a żółty zależność nieliniową).	134
Tabela 64. Zdarzenia przewidywane przy użyciu równań w oparciu o badanie UKPDS 68 i predykcyjnych czynników ryzyka (kolor czerwony oznacza rosnące ryzyko, a kolor zielony malejące ryzyko).	136
Tabela 65. Zdarzenia przewidywane przy użyciu równań w oparciu o badanie UKPDS 82 i predykcyjnych czynników ryzyka (kolor czerwony oznacza rosnące ryzyko, a kolor zielony malejące ryzyko).	137
Tabela 66. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy uwzględnione w analizie - substancje czynne, paski od oznaczania glukozy we krwi we wskazaniu „cukrzyca” i igły do wstrzykiwaczy.	139

Spis rycin

Rysunek 1. Kolejność oceny w przypadku uwzględnienia równań w oparciu o badanie DECLARE (kolejność w poszczególnych ramkach jest losowa).....	32
Rysunek 2. Struktura modelu Cardiff.	35
Rysunek 3. Skorygowany średni poziom hemoglobiny glikowanej (HbA _{1c}) w czasie - badanie DECLARE-TIMI 58 (MD).	42
Rysunek 4. Wyjściowe użyteczności w zależności od wieku pacjenta na podstawie <i>Health Survey for England</i>	45
Rysunek 5. Obserwowane w porównaniu do przewidywanych częstości zdarzeń dla różnych podgrup DECLARE objętych wewnętrzną walidacją.	73
Rysunek 6. Obserwowane w porównaniu do przewidywanych częstości zdarzeń w ramach walidacji zewnętrznej.....	74
Rysunek 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny (diagram PRISMA ¹⁰⁷).	79
Rysunek 8. Krzywe przeżycia.*	90
Rysunek 9. Wykres typu <i>scatter plot</i> : DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. Analiza z RSS.	93
Rysunek 10. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. Analiza z RSS.	94
Rysunek 11. Wykres typu <i>scatter plot</i> : DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. Analiza bez RSS.	96
Rysunek 12. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. Analiza bez RSS.	96
Rysunek 13. Wykres typu <i>scatter plot</i> : DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta. Analiza z RSS.	99
Rysunek 14. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta. Analiza z RSS.	99
Rysunek 15. Wykres typu <i>scatter plot</i> : DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta. Analiza bez RSS.	101
Rysunek 16. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta. Analiza bez RSS.	102

Piśmiennictwo

- ¹ Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
- ² Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Toto RD, Sjöström CD, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Jan;9(1):22-31.
- ³ Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2019 7:8 (606-617).
- ⁴ McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction., *N Engl J Med.*, 2019, 381(21):1995-2008.
- ⁵ Kosiborod M. N., Jhund P. S., Docherty K. F., Diez M., Petrie M. C., Verma S., Nicolau J. C., Merkely B., DeMets D. L., Inzucchi S. E., Køber L., Martinez F. A., Ponikowski P., Sabatine M. S., Solomon S. D., Bengtsson O., Lindholm D., Niklasson A., Sjöstrand M., Langkilde A. M., McMurray J. J. V., . Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Results From the DAPA-HF Trial, *Circulation*, 2020, 141: 90-99.
- ⁶ Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., Inzucchi S.E., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Desai A.S., Jhund P.S., Belohlavek J., Chiang C.-E., Borleffs C.J.W., Comin-Colet J., Dobreanu D., Drozd J., Fang J.C., Alcocer-Gamba M.A., Al Habeeb W., Han Y., Cabrera Honorio J.W., Janssens S.P., Katova T., Kitakaze M., Merkely B., O'Meara E., Saraiva J.F.K., Tereshchenko S.N., Thierer J., Vaduganathan M., Vardeny O., Verma S., Pham V.N., Wilderäng U., Zaozerska N., Bachus E., Lindholm D., Petersson M., Langkilde A.M. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine* 2022 387:12 (1089-1098).
- ⁷ Inzucchi S.E., Claggett B.L., Vaduganathan M., Desai A.S., Jhund P.S., de Boer R.A., Hernandez A.F., Kosiborod M.N., Lam C.S.P., Martinez F., Shah S.J., Verma S., Han Y., Kerr Saraiva J.F., Bengtsson O., Petersson M., Langkilde A.M., McMurray J.J.V., Solomon S.D. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2022 10:12 (869-881).
- ⁸ Mallappalli, M, Friedman EA, Delano BG, McFarlane SI, Salifu MO. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management. *Clinical practice (London, England)*, 2014;11(5),525-35. doi:10.2217/cpr.14.46.
- ⁹ National Kidney Foundation. *Kidney Disease: Causes*, 2017; [cited 2020 Mar 28]. Available from URL: <https://www.kidney.org/atoz/content/kidneydiscauses>.

- ¹⁰ Bikbov, Boris, et al. "Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990-2017: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017." *The Lancet*, vol. 395, no. 10225, 13 Feb. 2020, pp. 709-733., doi:10.1016/s0140-6736(20)30045-3.
- ¹¹ Segall L et al. Heart failure in patients with chronic kidney disease: A systematic integrative review. *Biomed Res Int* 2014; 2014:937398.
- ¹² Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease in the United States, 2019; [cited 2020 Mar 27]. Available from URL: <https://www.cdc.gov/kidneydisease/publications-resources/2019-national-facts.html>.
- ¹³ Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S and Tonelli M. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015, 26 (10) 2504-2511; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070714>.
- ¹⁴ Departament Analiz i Strategii MZ. Analizy problemów zdrowotnych. Niewydolność serca. <http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/niewydolnoscserca/> [dostęp: 06.03.2020 r.].
- ¹⁵ Max N, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.
- ¹⁶ American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S158-S178. <https://doi.org/10.2337/dc24-S009>.
- ¹⁷ Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033. Epub 2018 Oct 4.
- ¹⁸ Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2019 Dec 19. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w. [Epub ahead of print]
- ¹⁹ Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Sep 24. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub ahead of print. PMID: 36151309.
- ²⁰ Shaughnessy AF. ADA/EASD Updated Guidelines: Glycemic Control Is Only Part of the Management of Type 2 Diabetes. *Am Fam Physician*. 2023 May;107(5):Online. PMID: 37192089.
- ²¹ National Institute for Health and Care Excellence, Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]. December 2015, last updated August 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [stan na 08.08.2023 r.]
- ²² ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.
- ²³ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- ²⁴ Charokopou M, McEwan P, Lister S, Callan L, Bergenheim K, Tolley K, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin versus DPP-4 inhibitors as an add-on to Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus from a UK Healthcare System Perspective. *BMC health services research*. 2015;15:496.
- ²⁵ Sabale U, Ekman M, Granstrom O, Bergenheim K, McEwan P. Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga(R)) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries. *Primary care diabetes*. 2015;9(1):39-47.
- ²⁶ Charokopou M, McEwan P, Lister S, Callan L, Bergenheim K, Tolley K, et al. The cost-effectiveness of dapagliflozin versus sulfonylurea as an add-on to metformin in the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2015;32(7):890-8.
- ²⁷ van Haalen HG, Pompen M, Bergenheim K, McEwan P, Townsend R, Roudaut M. Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. *Clinical drug investigation*. 2014;34(2):135-46.
- ²⁸ Elgart JF, Caporale JE, Gonzalez L, Aiello E, Waschbusch M, Gagliardino JJ. Treatment of type 2 diabetes with saxagliptin: a pharmacoeconomic evaluation in Argentina. *Health economics review*. 2013;3(1):11.
- ²⁹ Bergenheim K., Williams S.A., Bergeson J.G., Stern L., Sriprasert M. US cost-effectiveness of saxagliptin in type 2 diabetes mellitus. *Am J Pharm Benefits*. 2012;4(1):20-8.
- ³⁰ Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, Sciborski C, Lomon ID, McEwan P. The cost-effectiveness of saxagliptin versus NPH insulin when used in combination with other oral antidiabetes agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. *Diabetes technology & therapeutics*. 2012;14(1):65-73.
- ³¹ Granstrom O, Bergenheim K, McEwan P, Sennfalt K, Henriksson M. Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza(R)) in type 2 diabetes in Sweden. *Primary care diabetes*. 2012;6(2):127-36.
- ³² Erhardt W, Bergenheim K, Duprat-Lomon I, McEwan P. Cost effectiveness of saxagliptin and metformin versus sulfonylurea and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Germany: a Cardiff diabetes model analysis. *Clinical drug investigation*. 2012;32(3):189-202.
- ³³ Clarke PM, Gray AM, Briggs A et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004;47:1747-59.
- ³⁴ Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013;56(9):1925-33.
- ³⁵ Palmer AJ, Clarke P, Gray A, Leal J, Lloyd A, Grant D, et al. Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fifth Mount Hood challenge meeting. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2013;16(4):670-85.
- ³⁶ McEwan P, Bennett H, Qin L, Bergenheim K, Gordon J, Evans M. An alternative approach to modelling HbA1c trajectories in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017;19(5):628-34.
- ³⁷ McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010;12(5):431-6.
- ³⁸ McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the relationship between computational speed and precision. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(8):665-74.

- ³⁹ McEwan P, Evans M, Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010;12(7):623-30.
- ⁴⁰ McEwan P, Ward T, Bennett H, Bergenheim K. Validation of the UKPDS 82 risk equations within the Cardiff Diabetes Model. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E*. 2015;13:12-.
- ⁴¹ McEwan P, Bennett H, Ward T, Bergenheim K. Refitting of the UKPDS 68 risk equations to contemporary routine clinical practice data in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(2):149-61.
- ⁴² McEwan P, Gordon J, Evans M, Ward T, Bennett H, Bergenheim K. Estimating Cost-Effectiveness in Type 2 Diabetes: The Impact of Treatment Guidelines and Therapy Duration. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2015;35(5):660-70.
- ⁴³ McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(1):121-9.
- ⁴⁴ McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the relationship between computational speed and precision. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(8):665-74.
- ⁴⁵ Cummins E, Scott N, Rothnie K, Waugh N, Fraser C, Philip S, Brazzelli M. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2012.
- ⁴⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Biuletyn Informacji Publicznej. Dapagliflozyna, Zlecenie nr 105/2023, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8204-105-2023-zlc> [stan na 20.06.2024 r.].
- ⁴⁷ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 68/2020, Forxiga, dapagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 30, tabl. (30 x 1), kod EAN: 05909990975884 we wskazaniu: „Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowonaczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: • wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, • dyslipidemia, • nadciśnienie tętnicze, • palenie tytoniu, • otyłość.”, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 27.07.2023 r.].
- ⁴⁸ Rekomendacja nr 110/2013 dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
- ⁴⁹ Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Forxiga (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych, we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat: w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m²; w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m².

- ⁵⁰ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 23/8/2010 dnia 29 marca 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego.
- ⁵¹ Rekomendacja nr 175/2014 dnia 28 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2.
- ⁵² Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.
- ⁵³ Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(9):691-704.
- ⁵⁴ Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2015;373(22):2117-28.
- ⁵⁵ ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, 2024.
- ⁵⁶ Chancellor J, Aballea S, Lawrence A et al. Preferences of patients with diabetes mellitus for inhaled versus injectable insulin regimens. *Pharmacoeconomics* 2008;26:217-34.
- ⁵⁷ Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making* 2002;22:340-9.
- ⁵⁸ Matza LS, Boye KS, Yurgin N et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res* 2007;16:1251-65.
- ⁵⁹ McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Curr Med Res Opin* 2006;22:121-9.
- ⁶⁰ De Leeuw I, Vague P, Selam JL et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:73-82.
- ⁶¹ Health Economics and Outcomes Research (HEOR). Cardiff T2DM Model with integrated DECLARE risk equations. Technical Document, 26 June 2019. Dane wewnętrzne Wnioskodawcy.
- ⁶² UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
- ⁶³ Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2023 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html> [stan na 14.08.2024 r.].
- ⁶⁴ United Kingdom Department of Health. Health Survey for England, <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/health-survey-for-england> [stan na 14.01.2020 r.].
- ⁶⁵ Golicki D, Dudzińska M, Zwolak A, Tarach JS. Quality of life in patients with type 2 diabetes in Poland - comparison with the general population using the EQ-5D questionnaire. *Adv Clin Exp Med*. 2015 Jan-Feb;24(1):139-46. doi: 10.17219/acem/38137.

- ⁶⁶ Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2011;31(6):800-4.
- ⁶⁷ Currie CJ, McEwan P, Peters JR, Patel TC, Dixon S. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects. *Value in Health* 2005;8:581-90.
- ⁶⁸ Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ*. 2005 Mar;14(3):217-30.
- ⁶⁹ Shao H, Yang S, Fonseca V, Stoecker C, Shi L. Complications Related Health Utility Decrements for Type 2 Diabetes Population in the United States. *Value in Health*. 2018;21:577.
- ⁷⁰ Beaudet A, Clegg J, et al. Review of Utility Values for Economic Modeling in Type 2 Diabetes. *Value in Health* 2014;17(4):462-70.
- ⁷¹ Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Current Medical Research and Opinion* 2006;22(8):1523-34.
- ⁷² Barry HC, Ebell MH, Hickner J. Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost-utility analysis of office-based strategies. *J Fam Pract* 1997;44(1):49-60.
- ⁷³ The National Institute for Health and Care Excellence. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Single technology appraisal (STA) submission. Submitted by Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca. 17th July 2012.
- ⁷⁴ NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/> [dostęp 20.07.2023 r.].
- ⁷⁵ WHO ATC/DDD Index. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [stan na 28.07.2023 r.].
- ⁷⁶ Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Feb;16(2):124-36. doi: 10.1111/dom.12187. Epub 2013 Aug 29.
- ⁷⁷ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 36/2019, Forxiga, dapagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl. (30x11), kod EAN: 5909990975884, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 20.07.2023 r.].
- ⁷⁸ Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 7 kwietnia 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2023 poz. 826 <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf> [dostęp: 02.07.2024 r.].
- ⁷⁹ Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2023 r w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2024 r. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230001893/O/D20231893.pdf> [stan na 28.05.2024 r.].
- ⁸⁰ WHO ATC/DDD Index. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [stan na 28.05.2024 r.].

⁸¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. [dostęp: 19.06.2024 r.].

⁸² Uchwała Nr 18/2024/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 czerwca 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2024 r, <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/uchwaly-rady-nfz/> [stan na 02.07.2024 r.].

⁸³ Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. <http://www.nfz.gov.pl/> [stan na 02.07.2024 r.].

⁸⁴ Diabetyk24. <http://diabetyk24.pl/> [stan na 20.07.2023 r.].

⁸⁵ Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2024. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Curr Top Diabetes*, 2024; 4 (3-4): 1-155.

⁸⁶ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 64/2019, Fiasp, insulinum aspartum, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 05909991378059; Fiasp, insulinum aspartum, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml, 5 wkładów 3 ml, Penfill, EAN:05909991306298, we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków refundacyjnych: cukrzyca typu I, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 20.07.2023 r.].

⁸⁷ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 56/2019, Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz 3 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 5909991389956; Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 5909991389918; Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 05909991389901, we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI \geq 35 kg/m² oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA), <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 20.07.2023 r.].

⁸⁸ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 35/2019, Ryzodeg, insulinum degludecum insulinum aspartum, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów 3 ml Penfill, kod EAN: 5909991371562, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego: cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO), <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.].

⁸⁹ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 191/2018, Invokana, canagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991096106, w kategorii dostępności refundacyjnej: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.].

⁹⁰ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zleceni nr 37/2019, Repatha, evolocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN: 5909991224370; Repatha, evolocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909991224363, w ramach programu lekowego: "Leczenie heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10: E78.0)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.].

- ⁹¹ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zleceniw nr 79/2019, Xarelto, rivaroxabanum, tabletki powlekane, 2,5 mg, 56 tabl., kod EAN: 05908229302125, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego: Rywaroksaban (Xarelto) skojarzony z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.].
- ⁹² Grelewska J, Jakubczyk M, Niewada M, Lipka I, Petrova G, Tcharaktchiew D, et al. The cost of macro- and microvascular diseases in patients with diabetes mellitus in selected Central and Eastern European countries. *J Health Policy Outcomes Res*, 1, DOI:10.7365/JHPOR.2019.1.5, <https://www.jhpor.com/article/2223-the-cost-of-macro--and-microvascular-diseases-in-patients-with-diabetes-mellitus-in-selected-central-and-eastern-european-countries> [stan na 15.01.2020 r.].
- ⁹³ Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> [dostęp 02.07.2024 r.]
- ⁹⁴ Zarządzenia Prezesa NFZ. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/> [dostęp 02.07.2024 r.].
- ⁹⁵ Statystyka JGP. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [dostęp 02.07.2024 r.].
- ⁹⁶ Informator o Umowach NFZ, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search> [dostęp 02.07.2024 r.]
- ⁹⁷ Zlecenie 100/2024. Raport AOTMIT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8548-100-2024-zlc> [dostęp 02.07.2024 r.].
- ⁹⁸ Counterweight Project Team. Influence of body mass index on prescribing costs and potential cost savings of a weight management programme in primary care. *J Health Serv Res Policy* 2008;13(3):158-66.
- ⁹⁹ Tabele średnich kursów walut w roku 2001. <http://nbp.pl/home.aspx?c=/ascx/archa.ascx> [stan na 23.07.2014 r.].
- ¹⁰⁰ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <http://bipold.aotm.gov.pl/> [stan na 02.07.2024 r.].
- ¹⁰¹ Eastman RC, Javitt JC, Herman WH et al. Model of complications of NIDDM. II. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. *Diabetes Care* 1997;20(5):735-44.
- ¹⁰² Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes Care* 2007;30:1638-46.
- ¹⁰³ Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovascular diabetology*. 2014;13:102.
- ¹⁰⁴ Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2017;377(7):644-57.
- ¹⁰⁵ Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *0(0):null*.
- ¹⁰⁶ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [stan na 14.01.2020 r.].

- ¹⁰⁷ PRISMA Flow Diagram, <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram> [dostęp 27.06.2024 r.].
- ¹⁰⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- ¹⁰⁹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
- ¹¹⁰ Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021 <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20230001174/O/M20231174.pdf> [dostęp 02.07.2024 r.].
- ¹¹¹ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 240/2014, Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.].
- ¹¹² AstraZeneca. Farxiga Phase III DAPA-CKD trial will be stopped early after overwhelming efficacy in patients with chronic kidney disease. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/farxiga-phase-iii-dapa-ckd-trial-will-be-stopped-early-after-overwhelming-efficacy-in-patients-with-chronic-kidney-disease.html> [stan na 23.04.2020 r.].
- ¹¹³ Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/> [stan na 23.04.2020 r.].
- ¹¹⁴ Mosenzon O HH, Dwyer JP, Cahn A, Goodrich EL, Murphy SA, Rozenberg A, Yanuv I, Zelniker TA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson IAM, Langkilde AM, Fredriksson M, Johansson PA, Sabatine MS, Wiviott SD, Raz I. TH-PO1205: Prevention of chronic kidney disease with dapagliflozin: analysis of the DECLARE-TIMI 58 trial [abstract]. In: ASN KidneyWeek 2019. 2019.
- ¹¹⁵ Gorodetskaya I, Zenios S, McCulloch CE, Bostrom A, Hsu CY, Bindman AB, Go AS, Chertow GM. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005 Dec;68(6):2801-8.
- ¹¹⁶ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [stan na 14.01.2020 r.].
- ¹¹⁷ Bodegard J, Sundström J, Svennblad B, Östgren CJ, Nilsson PM, Johansson G. Changes in body mass index following newly diagnosed type 2 diabetes and risk of cardiovascular mortality: a cohort study of 8486 primary-care patients. *Diabetes Metab.* 2013 Sep;39(4):306-13.
- ¹¹⁸ The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
- ¹¹⁹ Glogner S, Rosengren A, Olsson M, Gudbjörnsdóttir S, Svensson AM, Lind M. The association between BMI and hospitalization for heart failure in 83 021 persons with Type 2 diabetes: a population-based study from the Swedish National Diabetes Registry. *Diabet Med.* 2014 May;31(5):586-94.
- ¹²⁰ Grandy S, Hashemi M, Langkilde AM, Parikh S, Sjöström CD. Changes in weight loss-related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Jul;16(7):645-50.

¹²¹ Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> [dostęp 20.07.2023 r.]

¹²² McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.

¹²³ Kosiborod MN, Jhund P, Docherty KF, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from the DAPA-HF Trial. *Circulation.* 2019 Nov 17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138. [Epub ahead of print]