

Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2

Analiza ekonomiczna



Warszawa
grudzień 2018

Autorzy raportu:

- [REDAKTOWANE] - HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDAKTOWANE] - HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDAKTOWANE] - HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

Wkład pracy:

- [REDAKTOWANE]: oszacowanie danych kosztowych, przegląd analiz ekonomicznych i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, przegląd w odniesieniu do dawek insuliny, opracowanie raportu, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOWANE]: przegląd analiz ekonomicznych i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, przegląd w odniesieniu do dawek insuliny, weryfikacja poprawności, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOWANE]: konsultacje merytoryczne.

Adres do korespondencji:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
ul. Mickiewicza 63
Budynek Megadex A
01-625 Warszawa
tel./fax. +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDAKTOWANE]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

AstraZeneca Pharma Poland
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie:

[REDAKTOWANE] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. Warszawa, grudzień 2018.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, ██████████; DAPA) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat w trójlekowej terapii doustnej, tj. w skojarzeniu z metforminą (MET) i pochodną sulfonilomocznika (SU) po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8% w okresie 6 miesięcy.

Uwzględniając obowiązujące w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2018 r.,¹⁷ status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy typu 2 oraz dostępne dowody naukowe o najwyższej wiarygodności, komparator dla dapagliflozyny we wnioskowanej populacji w warunkach polskich może stanowić insulina bazowa (INS) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Wybór komparatora potwierdził ██████████
██████████
██████████
██████████

Strategia analityczna

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną bazową w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, jednakże odnaleziono dowody naukowe pozwalające na porównanie pośrednie skuteczności dapagliflozyny z insuliną glargine, w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (patrz *Analiza kliniczna*⁷). Pomimo tego, że część wyników *Analizy klinicznej*⁷ wskazuje na przewagę dapagliflozyny nad insuliną bazową, w związku z ograniczeniami porównania pośredniego, w analizie ekonomicznej przyjęto podejście konserwatywne - założono brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy analizowanymi terapiami i wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta łącznie (oraz z perspektywy pacjenta w ramach analizy wrażliwości) w rocznym horyzoncie czasowym.

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, kosztów podania leków, częstość i kosztów monitorowania stężenia glukozy we krwi (efektów leczenia) oraz efektów zdrowotnych w postaci wartości użyteczności u chorych z cukrzycą typu 2. Pominięto koszty nieróżnicujące, tj. metforminy i pochodnych sulfonilomocznika, występujących zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora (w tych samych dawkach).

Koszty insuliny bazowej oparto o koszt średni refundowanych preparatów insuliny NPH (insulina glargine i insulina detemir nie są refundowane w analizowanym wskazaniu - wskazanie refundacyjne

dla tych insulin dotyczy chorych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy). Koszty refundowanych leków (insulina NPH) i wyrobów medycznych (paski do oznaczania stężenia glukozy we krwi) przypisano w oparciu o ceny zgodne z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (nie uwzględniono cen w oparciu o wartość refundacji wg danych refundacyjnych NFZ, ponieważ uwzględniałyby one opakowania wydane bezpłatnie pacjentom po ukończeniu 75. roku życia, co, w związku z tym, że zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, mogłoby powodować przeszacowanie kosztów insuliny) przy uwzględnieniu w średniej cenie udziału preparatów według danych refundacyjnych Narodowego Funduszu Zdrowia.^{10,11} Koszty nierefundowanych wyrobów medycznych (igieł do podawania insuliny i nakłuwaczy, tj. lancetów do nakłuwania w celu pomiaru stężenia glukozy we krwi) przyjęto na podstawie danych z apteki internetowej.¹²

Dapagliflozyna kwalifikuje się do poziomu refundacji



Dawkę dapagliflozyny przyjęto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Forxiga® oraz zdefiniowaną dawką dobową według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Dawkowanie insuliny przyjęto na 40 IU zgodnie ze zdefiniowaną dawką dobową według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)⁶ oraz na podstawie przeglądu badań klinicznych. Przyjęta średnia dawka insuliny jest dodatkowo zgodna z opinią

W celu obliczenia ilorazu kosztów stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych przyjęto efekt zdrowotny równy 0,809, tj. wartość użyteczności zdrowia pacjentów z cukrzycą w Polsce (zgodnie ze średnim wiekiem w badaniach klinicznych uwzględnionych w *Analizie klinicznej*) z publikacji Golicki 2015.²⁸

W kontekście zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z nimi związanych, a tym samym kosztów, należy wskazać, że prewencyjne działanie dapagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe zostało potwierdzone w badaniu randomizowanym DECLARE-TIMI 58⁴⁴ oraz badaniach obserwacyjnych CVD-REAL²⁰, w heterogenicznych populacjach chorych, które częściowo pokrywających się z wnioskowaną. Dodatkowo dla innych leków z grupy inhibitorów SGLT2 w odpowiednich badaniach wyciągnięto podobne wnioski, co może świadczyć o potencjalnym efekcie klasy. Mając na uwadze określono PICO, do analizy oszczędności związanych z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi poszukiwano badań, które będą najbliższe PICO. W analizie wykorzystano dowody naukowe pochodzące z rejestru chorych (Nyström 2017¹⁸), gdzie prezentowane dane porównawcze DAPA i INS.

Wyniki analizy dla wariantu uwzględniającego RSA

- W przypadku analizy podstawowej stosowanie DAPA+MET+SU związane jest z takimi samymi kosztami do INS+MET+SU z perspektywy NFZ.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Roczne oszczędności związane z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wyniku stosowania DAPA zamiast INS oszacowano na 133,49 PLN/chorego z perspektywy NFZ - były zbliżone do oszczędności z perspektywy NFZ + pacjenta, tj. 134,03 PLN.

[REDACTED]

- W przypadku perspektywy NFZ przy uwzględnieniu oszczędności związanym z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi zostały wygenerowane oszczędności dla płatnika - łączne koszty stosowania DAPA+MET+SU byłyby mniejsze od kosztów łącznych stosowania INS+MET+SU o 133,49 PLN na rok;

[REDACTED]

Wnioski

W przypadku uwzględnienia RSA stosowanie dapagliflozyny w trójlekowej terapii doustnej, tj. w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika związane jest z takimi samymi kosztami (lub mniejszymi w przypadku uwzględnienia oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wyniku stosowania dapagliflozyny zamiast insuliny) jak stosowanie insuliny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w przypadku perspektywy NFZ oraz z kosztem większym od stosowania insuliny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w przypadku perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, głównie ze względu na większą dopłatę pacjenta do leku w związku z odpłatnością [REDACTED] dla pacjenta a nie odpłatnością ryczałtową jak w przypadku insuliny. Należy jednak zauważyć, że większy koszt dla pacjenta przekłada się na wygodniejszą formę podania leku, tj. doustną w przypadku dapagliflozyny zamiast budzącej obawy podskórnej drogi podania insuliny. W przypadku analizy bez uwzględnienia RSA stosowanie dapagliflozyny w trójlekowej terapii doustnej, tj. w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika związane jest większymi kosztami niż stosowanie insuliny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowe koszty wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), agencje oceny technologii medycznych oraz refundowanej w większości krajów Unii Europejskiej.

Wprowadzenie finansowania dapagliflozyny spowoduje oszczędności w obszarach związanych ze zmniejszeniem zużycia insuliny oraz pasków i nakłuwaczy stosowanych w celu monitorowania glukozy we krwi. Co więcej, w związku z korzystnym wpływem dapagliflozyny na masę ciała spodziewane jest mniejsze ryzyko epizodu sercowo-naczyniowego, co potwierdzają wyniki badań klinicznych (Nyström 2017¹⁸, DECLARE¹⁹, CVD-REAL²⁰). W kontekście podobnych wniosków z badań dla innych leków z grupy inhibitorów SGLT2 może to świadczyć o potencjalnym efekcie klasy. W metaanalizie opublikowanej w Lancet w listopadzie 2018 r. na podstawie 3 randomizowanych badań dla leków z grupy inhibitorów SGLT2 oceniających twarde punkty końcowe (w tym na podstawie DECLARE TIMI-58) wykazano szczególną korzyść w redukcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz efekt renoprotekcyjny, przy umiarkowanych korzyściach związanych z redukcją poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych

Wprowadzenie finansowania dapagliflozyny może zatem spowodować również obniżenie trudnych do dokładnego oszacowania kosztów leczenia powikłań (koszty opieki nad chorym w postaci kosztów hospitalizacji i wizyt specjalistycznych oraz koszty monitorowania poziomu glukozy we krwi), edukacji chorych, wizyt i zwolnień lekarskich, rent, przedwczesnych emerytur, opieki sprawowanej nad chorymi przez bliskich, przedwczesnej śmierci, utraty produktywności chorych i

innych kosztów związanych z cukrzycą typu 2. Z tego powodu można przypuszczać, że oszacowane różnice w kosztach byłyby jeszcze niższe w perspektywie społecznej (tj. w następstwie uwzględnienia kosztów pośrednich).

W wyniku wprowadzenia finansowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 spodziewany jest zatem wzrost poziomu satysfakcji pacjentów w związku z drogą podania leku (postać doustna), istotną redukcją masy ciała oraz z odsunięciem w czasie kosztownej i budzącej obawy wśród pacjentów insulinoterapii w przypadku chorych po nieskuteczności terapii za pomocą metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.

Dostęp do terapii dapagliflozyną będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych alternatywę dla aktualnie dostępnego leczenia oraz umożliwi lekarzom na zindywidualizowanie i zintensyfikowanie leczenia w zależności od cech pacjenta i celów terapeutycznych, co jest zgodne z najnowszymi polskimi zaleceniami leczenia cukrzycy¹⁷.

Słowa kluczowe

dapagliflozyna, cukrzyca typu 2, analiza ekonomiczna

Spis treści

Streszczenie	4
Słowa kluczowe	9
Spis treści	10
Skróty i akronimy	12
1 Cel raportu i strategia analityczna	13
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	15
3 Zakres analizy - minimalne wymagania	18
4 Strategia i technika analityczna	21
5 Populacja	22
6 Perspektywa	23
7 Horyzont czasowy	24
8 Dyskontowanie	25
9 Koszty terapii	26
9.1 Koszt nabycia substancji czynnych - dapagliflozyna	26
9.2 Koszt nabycia substancji czynnych - insulina	28
9.2.1 Uzasadnienie dawki insuliny	28
9.2.2 Koszty	35
9.3 Koszty podania leków	37
9.4 Koszty monitorowania poziomu glukozy	38
9.5 Koszty - podsumowanie	44
10 Zdarzenia sercowo-naczyniowe	45
11 Wyniki zdrowotne	49
12 Przeglądy systematyczne	51
12.1 Przegląd analiz ekonomicznych	51
12.2 Przegląd badań dotyczących użyteczności zdrowia pacjentów z cukrzycą	53
13 Analiza wrażliwości	56
14 Wyniki	57

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utilities ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DAPA	dapagliflozyna
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>daily defined dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol
FPG	glukoza na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i>)
INS	insulina
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i>)
LEAD	<i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes</i>
MET	metformina
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIK	Najwyższa Izba Kontroli
NPH	insulina izofanowa (ang. <i>neutral protamine Hagedorn</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RSA	instrumenty dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SBP	ciśnienie skurczowe krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SGLT-2	kotransporter glukozowo-sodowy 2 (ang. <i>sodium-glucose linked transporter 2</i>)
SU	poходna sulfonilomocznika
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

1 Cel raportu i strategia analityczna

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, ██████████ DAPA) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat w trójlekowej terapii doustnej, tj. w skojarzeniu z metforminą (MET) i pochodną sulfonylomocznika (SU) po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem hemoglobiny glikowanej (ang. *glycated hemoglobin*; HbA_{1c}) $\geq 8\%$ w okresie 6 miesięcy.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.¹ Ograniczenie to zostało wypracowane w celu zapewnienia dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania dapagliflozyny. Dzięki tak zdefiniowanemu wskazaniu będzie możliwe odroczenie zastosowania insuliny w momencie, kiedy stan pacjenta wymagałby już jej włączenia do terapii. Jednocześnie ograniczenie to może służyć zachowaniu całkowitej kontroli budżetu płatnika publicznego.

Uwzględniając obowiązujące w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2018 r.,¹⁷ status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy typu 2 oraz dostępne dowody naukowe o najwyższej wiarygodności, komparator dla dapagliflozyny we wnioskowanej populacji w warunkach polskich może stanowić insulina bazowa (INS) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

Naturalnym komparatorem dla dapagliflozyny są również inne leki z grupy inhibitorów kotransportera glukozy-sodowego 2 (ang. *sodium-glucose linked transporter 2*, SGLT-2 - kanagliflozyna, empagliflozyna), jednak z powodu braku refundacji w Polsce aktualnie nie stanowią one technologii alternatywnej i nie będą zastępowane przez dapagliflozynę.

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego oraz uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.²

Do grupy insulin bazowych należy insulina izofanowa (ang. *neutral protamine Hagedorn*; NPH) oraz analogi długodziałające - insulina detemir i glargine. Preparaty te otrzymały pozytywne rekomendacje AOTMiT i są refundowane w cukrzycy typu 2, ale w przypadku insuliny glargine i insuliny detemir w ograniczonych wskazaniach - „*cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA_{1c} $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii*”.¹⁰ W związku z powyższym insulina glargine i insulina detemir nie są refundowane w analizowanym wskazaniu i w niniejszej analizie przyjęto tylko cenę insuliny NPH do obliczeń.

Technikę analityczną wykorzystaną w niniejszej analizie stanowiła analiza minimalizacji kosztów (patrz rozdz. 3).

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

Tabela 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% w okresie 6 miesięcy
interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga® [REDACTED]), jako: składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika
komparator ©	insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika - w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> • płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); • połączona perspektywa płatnika publicznego i chorego • pacjenta (dodatkowo w ramach analizy wrażliwości)
horyzont czasowy	1 rok
parametry	<ul style="list-style-type: none"> • koszt nabycia substancji czynnych, • koszty podania leków, • częstość i koszty monitorowania, • efekty zdrowotne w postaci wartości użyteczności u chorych z cukrzycą typu 2 • częstość i koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> • różnica kosztów stosowania DAPA+MET+SU vs INS+ MET+SU (w tym kosztów nabycia substancji czynnych), również w przypadku uwzględnienia oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wyniku stosowania DAPA zamiast INS • cena zbytu netto DAPA, przy której koszt stosowania DAPA+MET+SU i INS+MET+SU jest równy 0 • CUR dla DAPA+MET+SU oraz dla INS+ MET+SU • cena zbytu netto DAPA, przy której CUR dla DAPA+MET+SU nie jest wyższy od CUR dla INS+ MET+SU

CUR - współczynnik kosztów -użyteczności (ang. *cost-utilities ratio*).

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Dapagliflozyna (Forxiga®, ██████████) nie jest aktualnie refundowana w Polsce.

Wnioskowane jest w prowadzenie finansowania preparatu Forxiga® ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat w trójlekowej terapii doustnej, tj. w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem hemoglobiny glikowanej $\geq 8\%$ w okresie 6 miesięcy.

Zgodnie z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.³

Dapagliflozyna nie spełnia powyższych kryteriów, ze względu na brak istniejącej grupy limitowej, w której byłyby substancje czynne o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie, ale zbliżonym mechanizmie działania (brak finansowania ze środków publicznych innych leków z grupy inhibitorów SGLT-2). Tym samym, dapagliflozyna kwalifikuje się do osobnej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej. ██████████

██████████ (patrz rozdz. 9.1).

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:³

- 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 12 września 2017 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2018 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2018 roku ustalono na 2 100 PLN.⁴ Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 11 września 2018 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2019 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2019 roku ustalono na 2 250 PLN.⁵

[REDACTED]

⁴ Zdefiniowana dawka dobową (ang. *daily defined dose*, DDD) dla dapagliflozyny wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wynosi 10 mg.

[Redacted text block]

3 Zakres analizy – minimalne wymagania

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z insuliną bazową w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, jednakże odnaleziono dowody naukowe pozwalające na porównanie pośrednie skuteczności dapagliflozyny z insuliną glargine, w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (patrz *Analiza kliniczna*⁷).

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej*⁷ wyniki porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika wskazują na zbliżoną skuteczność (tj. brak istotnych statycznie różnic) porównywanych interwencji pod względem redukcji poziomu HbA_{1c} i poziomu glukozy na czczo (ang. *fasting plasma glucose*, FPG) oraz odsetka chorych osiągających HbA_{1c} < 7,0%. Dodatkowo, stosowanie dapagliflozyny powodowało istotną statystycznie redukcję masy ciała i obwodu talii (po 24 tyg.: -2,07 kg, -1,59 cm), podczas gdy stosowanie insuliny glargine – wzrost (po 26 tyg.: +2,02 kg, +1,51 cm), co wskazuje na przewagę dapagliflozyny w kontekście tych parametrów (brak możliwości określenia istotności statystycznej dla obwodu talii). Wykazano również korzystny wpływ stosowania dapagliflozyny u chorych z nadciśnieniem tętniczym (redukcja ciśnienia skurczowego krwi [ang. *systolic blood pressure*, SBP] w grupie dapagliflozyny versus wzrost SBP w grupie insuliny glargine). Dapagliflozyna i insulina glargine charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa.

W oparciu o rekomendację AOTMiT dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH.⁸ W związku z tym wyższość kliniczna dapagliflozyny nad insuliną glargine w odniesieniu do zmiany masy ciała będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH oraz dominację względem innych długo działających analogów insuliny.

Pomimo tego, że część wyników *Analizy klinicznej*⁷ wskazuje na przewagę DAPA nad insuliną bazową, w związku z ograniczeniami porównania pośredniego, w analizie ekonomicznej przyjęto podejście konserwatywne - założono brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy analizowanymi terapiami i wykonano **analizę minimalizacji kosztów**.

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu:⁹ „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy

kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3." W związku z powyższym w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zamiennie, zgodnie §5 ust. 4 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa).⁹

Konsekwencją braku przeprowadzenia oszacowań:

- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ);

jest brak zestawień tabelarycznych wartości i założeń, na podstawie których nie wykonano tych oszacowań.

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy jedynie do kosztów stosowania technologii (tj. kosztu zakupu leków i kosztów powiązanych - podania leków oraz monitorowania poziomu glukozy, patrz rozdz. 9). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu; „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”⁹

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

4 Strategia i technika analityczna

Technikę analityczną wykorzystaną w niniejszej analizie stanowiła analiza minimalizacji kosztów (patrz rozdz. 3).

W ramach modelu wykonano prosty kalkulator kosztów w programie Microsoft Excel 2016.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, kosztów podania leków, częstość i kosztów monitorowania stężenia glukozy we krwi (efektów leczenia) oraz efektów zdrowotnych w postaci wartości użyteczności u chorych z cukrzycą typu 2.

W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie, ze względu na wiek chorych (średni wiek chorych w badaniach klinicznych wynosił około 60 lat^{29,30}) i brak wiarygodnych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności związanych bezpośrednio z cukrzycą oraz jej odległymi konsekwencjami.

Wyniki analizy przedstawiono w postaci różnicy kosztów stosowania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU (w tym kosztów nabycia substancji czynnych) i ceny zbytu netto DAPA, przy której koszt stosowania DAPA+MET+SU i INS+MET+SU jest równy 0 oraz współczynników kosztów-użyteczności (CUR) dla DAPA+MET+SU oraz dla INS+MET+SU i ceny zbytu netto DAPA, przy której CUR dla DAPA+MET+SU nie jest wyższy od CUR dla INS+MET+SU. W analizie niezależnie oszacowano oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wyniku stosowania DAPA zamiast INS w oparciu o dodatkowe dowody naukowe pochodzące z rejestru chorych (Nyström 2017¹⁸).

Wyniki przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego i przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności zdrowia pacjentów z cukrzycą zebrano odpowiednio w rozdz. 12.1 i 12.2.

5 Populacja

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem populację docelową stanowią dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem HbA_{1c} \geq 8% w okresie 6 miesięcy.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.¹ Ograniczenie to zostało wypracowane w celu zapewnienia dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania dapagliflozyny. Dzięki tak zdefiniowanemu wskazaniu będzie możliwe odroczenie zastosowania insuliny w momencie, kiedy stan pacjenta wymagałby już jej włączenia do terapii. Jednocześnie ograniczenie to może służyć zachowaniu całkowitej kontroli budżetu płatnika publicznego.

6 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1)³¹ oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych⁹ „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. W związku z dopłatami pacjenta do terapii uwzględniono dodatkowo perspektywę pacjenta w ramach analizy wrażliwości.

Uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie ze względu na wiek chorych (średni wiek chorych w badaniach klinicznych wynosił około 60 lat) i braku wiarygodnych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności związanych bezpośrednio z cukrzycą oraz jej odległymi konsekwencjami.

7 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT: „W przypadku, gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok.”³¹

W niniejszej analizie przyjęto roczny horyzont czasowy. W związku charakterem analizowanej choroby założono, że wszyscy chorzy dożywają do końca tego okresu.

Przyjęty horyzont jest założeniem upraszczającym, stanowi fragment okresu obowiązywania decyzji refundacyjnej i odpowiada dowolnemu momentowi w okresie obowiązywania decyzji refundacyjnej (nie powinien być utożsamiany z początkiem ani końcem tego okresu).

8 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (rozporządzenie MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu), jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.⁹

Przyjęty w niniejszej analizie horyzont nie przekracza roku, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

9 Koszty terapii

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych i kosztów podania leków oraz częstość i kosztów monitorowania poziomu glikemii (efektów leczenia). Pominięto koszty nieróżnicujące, tj. metforminy i pochodnych sulfonilomocznika, występujących zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora (w tych samych dawkach). Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej*⁷ dapagliflozyna i insulina charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa, w związku z czym w analizie pominięto koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co oznacza, że całkowite koszty leczenia chorych z cukrzycą mogą być niedoszacowane.

Koszty refundowanych leków (insulina NPH) i wyrobów medycznych (paski do oznaczania stężenia glukozy we krwi) przypisano w oparciu o ceny zgodne z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r.¹⁰; nie uwzględniono cen w oparciu o wartość refundacji wg danych refundacyjnych NFZ, ponieważ uwzględniałyby one opakowania wydane bezpłatnie pacjentom po ukończeniu 75. roku życia, co, w związku z tym, że zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego¹, nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, mogłoby powodować przeszacowanie kosztów insuliny) przy uwzględnieniu w średniej cenie udziału preparatów według danych refundacyjnych Narodowego Funduszu Zdrowia (wg komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami, DGL; dane za ostatni miesiąc, tj. lipiec 2018 r.).¹¹ Koszty nierefundowanych wyrobów medycznych (igieł do podawania insuliny i nakłuwaczy, tj. lancetów do nakłuwania w celu pomiaru stężenia glukozy we krwi) przyjęto na podstawie danych z apteki internetowej diabetyk 24¹², jako średniej z kosztów poszczególnych preparatów. Leczenie dapagliflozyną nie jest obecnie finansowane w Polsce – wnioskowana cena została dostarczona przez Wnioskodawcę.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

W obliczeniach przyjęto, że przeciętny rok trwa 365,25 dni.

9.1 Koszt nabycia substancji czynnych - dapagliflozyna

Dapagliflozyna (Forxiga®, XXXXXXXXXX) nie jest aktualnie refundowana w Polsce.¹⁰

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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). [REDACTED]

²Zdefiniowana dawka dobową (DDD) dla dapagliflozyny wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wynosi 10 mg.

Analiza wpływu na budżet jak i analiza ekonomiczna powinny odzwierciedlać wszystkie zmienne koszty w czasie dla porównywanych terapii DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Dawka terapeutyczna dapagliflozyny nie jest zmienna w czasie tak jak dawka insuliny stąd konieczność uwzględnienia jej zmienności.

Zgodnie z naturalnym rozwojem choroby i procesem indywidualnego dostosowania dawkowania insuliny do określonych celów terapeutycznych należy się spodziewać stopniowego zwiększania dawki w dłuższych horyzoncie. Zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego¹⁷ u chorych na cukrzycę ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA1c wynosi nie więcej niż 7,0% (53 mmol/mol), co wymaga stałego monitorowania HbA1c i bieżące dostosowywania dawki insuliny. Dodatkowo dostosowanie dawki jest konieczne w sytuacjach nasilających insulinooporność, takich jak: ostre i przewlekłe infekcje, terapia glikokortykosteroidami czy przyjmowanie dużych ilości węglowodanów. Również wzrost masy ciała, któremu sprzyja stosowanie insuliny, jest czynnikiem powodującym wzrost średniej dobowej dawki insuliny.

Stąd przyjęta dawka INS stanowi średnią dawkę podtrzymującą u dorosłego w głównych wskazaniach dla określonego leku, w związku z czym 40 jednostek międzynarodowych to uśredniona dawka insuliny zarówno z początkowego okresu leczenia jak i z okresu intensyfikacji insulinoterapii w horyzoncie 2 lat. Szczególnie, że populacja docelowa dla dapagliflozyny obejmuje chorych z wysokim wyjściowym poziomem HbA_{1c}, tj. >8%, którzy mogą wymagać wyższych dawek.

Przyjęta dawka insuliny NPH jest większa niż dawka insuliny glargine w badaniu klinicznym LEAD-5³⁰, tj. badaniu użytym do porównania pośredniego insuliny z dapagliflozyną w *Analizie klinicznej*. Należy jednakże zauważyć, że dawka insuliny w badaniu LEAD-5 została określona w ograniczonym horyzoncie czasowym badania, tj. po 26 tygodniach terapii (0,5 roku) - nie było dostępnych danych dla dłuższego okresu obserwacji. Nie odzwierciedla ona więc zmienności w analizowanym horyzoncie czasowym. Czas terapii dapagliflozyną z jednoczesnym utrzymaniem efektów klinicznych, jest dłuższy niż 26 tygodni na co wskazuje praktyka kliniczna oraz badanie Matthei 2015²⁹, w którym 87% pacjentów stosowało terapię w 52 tygodniu obserwacji (1 rok). Przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów oraz analizy wpływu na budżet w dłuższym horyzoncie czasowym niż badania LEAD-5 wymaga więc dostosowania dawki insuliny (jej uśrednienia w dłuższym horyzoncie) by zostały uwzględnione zmienne koszty insuliny w czasie a z kolei stałe dla dapagliflozyny. Należy również wskazać, że dapagliflozyny wykazała skuteczność w bardzo zróżnicowanej pod względem terapii populacji z badania DECLARE-TIMI 58¹⁹ w okresie obserwacji z medianą 4,2 lata oraz w badaniu DelPrato¹³ 4 lata, przy stałej dawce leku w tym okresie.

Mając na uwadze niepewność co do średniej dawki insuliny stosowanej w 2-letnim horyzoncie analizy wpływu na budżet oraz w jednorocznym horyzoncie dla analizy


minimalizacji kosztów, przeprowadzono przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania dawek INS i ich zmian w czasie.






W większości zidentyfikowanych badań dawkowania insuliny rozpoczynano od 10 jednostek dziennie stopniowo ją zwiększając w zależności do przyjętego schematu dawkowania.

W horyzoncie 1 roku średnią dzienną dawkę insuliny oszacowano na 36,9 IU, co odpowiada okresowi intensywnego dostosowania dawkowania. Dawkę na koniec tego okresu oszacowano na 46,2 IU/dzień.

Dawka na zakończenie 2-letniego okresu wyniosła 58,6 IU, co daje średnią dawkę insuliny w całym 2-letnim horyzoncie na poziomie 43,6 UI.

Oszacowana średnia dawka insuliny z badań klinicznych jest zgodna z uśrednioną dawką ustaloną przez WHO, tym samym przyjęcie wartości 40 IU dziennie na potrzeby niniejszej analizy jest uzasadnione.

Dodatkowo, przyjęta średnia dawka INS jest zgodna z opinią 



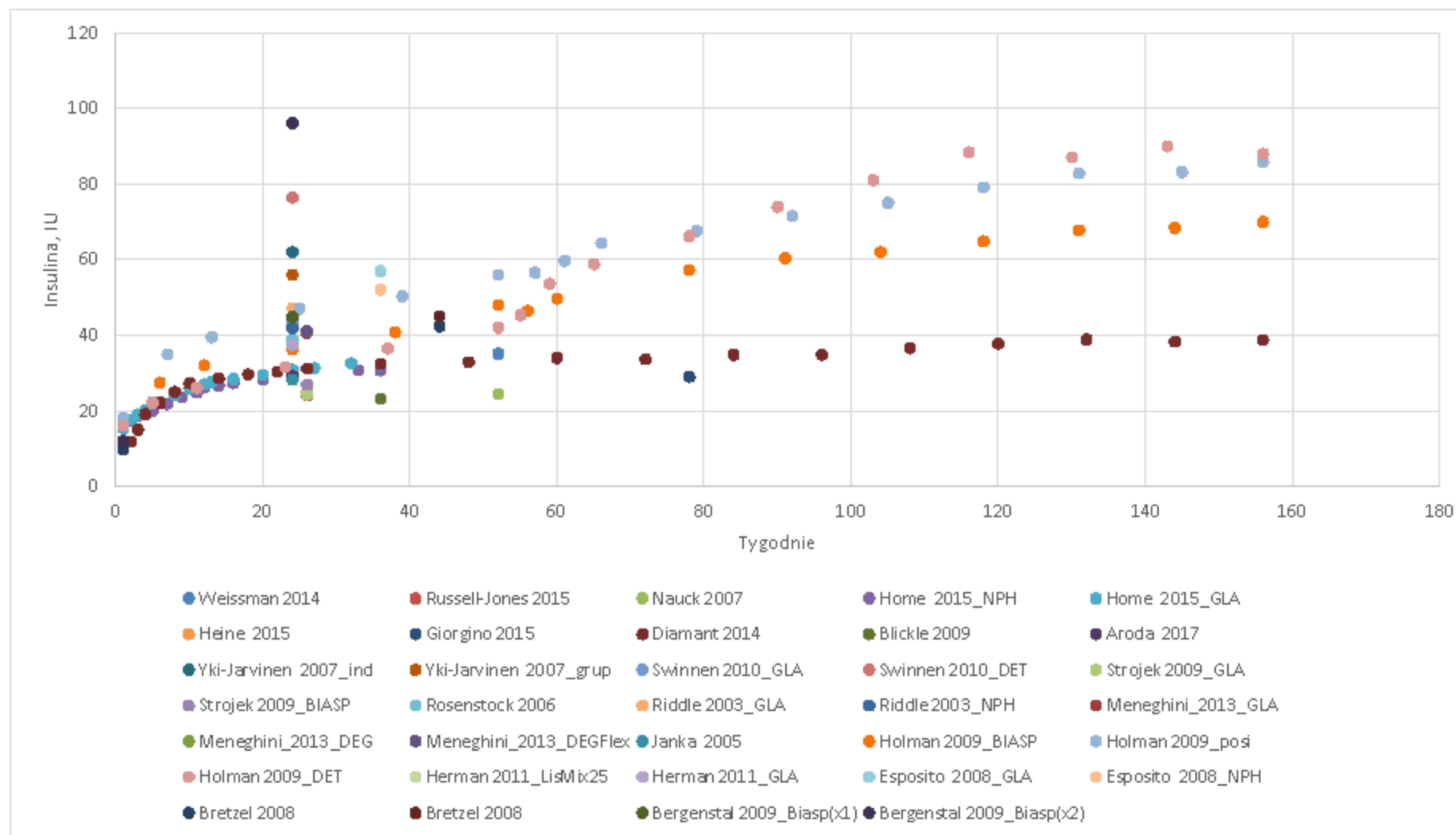
Do analizy włączono badania z najwyższego poziomu wiarygodności (badania randomizowane), w których chorzy byli leczeni insuliną w skojarzeniu z metforminą i w których co najmniej 30% chorych było leczonych pochodną sulfonylomocznika. Obniżenie kryterium co do odsetków chorych stosujących jednocześnie pochodną sulfonylomocznika wynikało z założenia pokrycia wyszukiwaniem heterogenicznej populacji chorych i włączenie jak największej liczby dowodów naukowych do wniosku.

W myśl powyższego założenia włączano badania niezależnie do stosowanego schematu dawkowania, w tym badania typu „treat-to-target”. Brak narzuconego schematu dawkowania lepiej oddaje zindywidualizowane podejście do dostosowania dawki insuliny i mając na uwadze heterogeniczność populacji chorych z cukrzycą typu 2, takie podejście wydaje się lepiej przybliżać dawkę INS obserwowaną w praktyce klinicznej.

Do analiz włączono 39 ramion (24 publikacje z pierwotnie zidentyfikowanych 89 pełnych publikacji pełnotekstowych) dla których dane o liczbie stosowanych jednostek insuliny ekstrahowano zgodnie z danymi w tekście lub odczytywano z wykresów w toku digitalizacji danych programem PlotDigitizer. Metodykę analizy przedstawiano w aneksie (patrz Aneks 3. Dawki insuliny – przegląd).

Należy również wskazać, że obserwowany sukcesywny wzrost dawki INS wynika z potrzeby utrzymania poziomu HbA1c na względnie stałym poziomie w horyzoncie 2 lat (patrz Tabela 6; zestawienie badań o najdłuższych horyzontach czasowych obserwacji). Z kolei w przypadku stosowania dapagliflozyny względna stabilizacja poziomu HbA1c w długim horyzoncie jest możliwa przy stałej dawce leku (a przez to przy stałych kosztach leczenia).

Rysunek 1. Dawka insuliny w zależności od czasu – zestawienie wyników z badań klinicznych.



Rysunek 2. Dawka insuliny w zależności od czasu – wyniki uśrednione z przypisanym trendem.

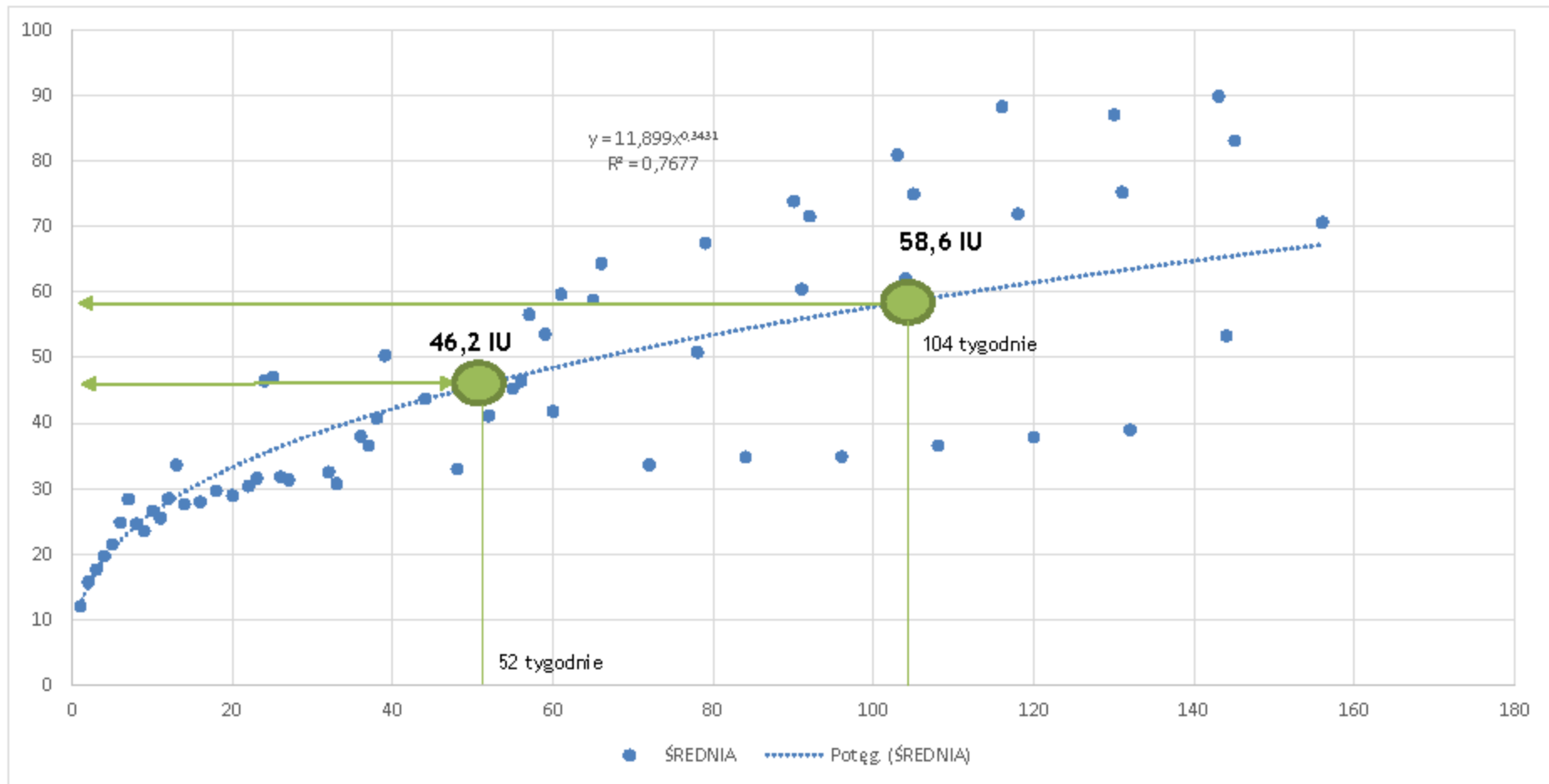


Tabela 6. Zestawienie wyników długofalowych z badań o najdłuższych horyzontach czasowych obserwacji.

Okres obserwacji	1 rok		1,5 roku		2 lata	
	Poziom HbA1c	INS dawka	Poziom HbA1c	INS dawka	Poziom HbA1c	INS dawka
Badania dla INS						
Diamant 2014 ¹⁴	6,9%	33 UI	7,2%	34 UI	7,1%	35 UI
Holman 2009 (TTT)* ¹⁵	7,6%	42 IU	7,4%	66 IU	7,2%	81 UI
Badania dla DAPA	Poziom HbA1c	DAPA dawka	Poziom HbA1c	DAPA dawka	Poziom HbA1c	DAPA dawka
DECLARE ¹⁹	7,6%	10 mg	7,7%	10 mg	7,8%	10 mg
DelPrato 2015 ¹³	7,2%	10 mg	7,3%	10 mg	7,4%	10 mg

* badanie „treat-to-target”; wyniki dla ramieniu z insuliną bazową.

9.2.2 Koszty

Do grupy insuliny bazowych stanowiących komparator dla dapagliflozyny w niniejszej analizie należy insulina NPH oraz analogi długodziałające - insulina detemir i glargine. Preparaty te otrzymały pozytywne rekomendacje AOTMiT i są refundowane w cukrzycy typu 2, ale w przypadku insuliny glargine i insuliny detemir w ograniczonych wskazaniach - „*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*”.¹⁰ W związku z powyższym insulina glargine i insulina detemir nie są refundowane w analizowanym wskazaniu i w niniejszej analizie przyjęto tylko cenę insuliny NPH do obliczeń.

Koszty insuliny NPH³ przypisano w oparciu o ceny zgodne z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r.)¹⁰ przy uwzględnieniu w średniej cenie udziału preparatów według danych refundacyjnych Narodowego Funduszu Zdrowia (wg komunikatów DGL; dane za ostatni miesiąc, tj. lipiec 2018 r.).¹¹

Koszty jednostkowe insuliny zebrano w poniższej tabeli.

³ insulina ludzka (Humulin N®, Gensulin N® - 2 preparaty, Insuman Basal SoloStar®, Polhumin N®), insulina izofanowa (Insulatard Penfill®, Insuman Basal®)

Tabela 7. Koszty jednostkowe insuliny NPH.

Preparat (MZ ¹⁰)	Zawartość opak. (MZ ¹⁰)	Ilość sprzedanych opak. (DGL ¹¹)	Udział w rynku, % (w oparciu o liczbę sprzedanych jednostek)	Koszt opak. wg MZ ¹⁰			Koszt jednostkowy, PLN/IU		
				NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent	NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	6,0	0,01%	61,91	4,87	66,78	0,06	0,005	0,07
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	16816,4	22,39%	93,66	4,00	97,66	0,06	0,003	0,07
Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	16792,4	22,36%	93,66	6,01	99,67	0,06	0,004	0,07
Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5654,0	7,53%	93,23	4,00	97,23	0,06	0,003	0,06
Polhumlin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	6322,4	8,42%	93,23	4,00	97,23	0,06	0,003	0,06
Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	29369,4	39,11%	93,66	9,26	102,92	0,06	0,006	0,07
Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	141,4	0,19%	93,66	9,05	102,71	0,06	0,006	0,07
Insulina NPH – koszt średni ważony udziałem w rynku* - PLN/IU (PLN/dzień*)							0,06	0,004	0,07
							(2,50)	(0,17)	(2,67)

* zużycie insuliny przyjęto na 40 IU na dzień zgodnie z DDD wg WHO⁶ (patrz rozdz. 9.2.1).

9.3 Koszty podania leków

Dapagliflozyna podawana jest doustnie¹ w związku z czym przyjęto zerowe koszty podania leku.

W związku z podawaniem insuliny we wstrzyknięciach podskórnych¹⁶ w analizie uwzględniono koszty podania insuliny w postaci kosztu zakupu igieł służących do podawania insuliny.

Koszt igieł przyjęto na podstawie danych z apteki internetowej diabetyk 24¹², jako średniej z kosztów poszczególnych preparatów. Koszty jednostkowe igieł do podawania insuliny zebrano w poniższej tabeli.

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

Tabela 8. Koszty jednostkowe zakupu igieł służących do podania insuliny.*

Preparat	Liczba sztuk	Koszt, PLN/opak.**	Koszt PLN/igła**
INSUPEN 31G 0,25mm x 5mm	100	60	0,6
INSUPEN 32G 0,23mm x 4mm	100	65	0,65
INSUPEN 32G 0,23mm x 6mm	100	65	0,65
INSUPEN 32G 0,23mm x 8mm	100	65	0,65
INSUPEN 31G 0,25mm x 6mm	100	60	0,6
INSUPEN 31G 0,25mm x 8mm	100	60	0,6
INSUPEN 29G 0,33mm x 12mm	100	60	0,60
INSUPEN 33G 0,20mm x 4mm	100	85	0,85
INSUPEN 30G 0,30mm x 8mm	100	60	0,6
BD Micro-Fine Plus 31G 0,25 x 5 mm	100	55	0,55
BD Micro-Fine Plus 30G 0,30 x 8 mm	100	55	0,55
Droplet® 32G 4mm x 0,23mm	100	39,00	0,39
Droplet® 29G 10mm x 0,33mm	100	39,00	0,39
Droplet® 29G 12mm x 0,33mm	100	39,00	0,39
Droplet® 31G 5mm x 0,25mm	100	49,00	0,49
Droplet® 31G 6mm x 0,25mm	100	49,00	0,49
Droplet® 32G 5mm x 0,23mm	100	49,00	0,49
Droplet® 32G 6mm x 0,23mm	100	49,00	0,49
Droplet® 31G 8mm x 0,25mm	100	39,00	0,39
NovoFine 30G, 0,30 x 8mm	7	6,70	0,96

Preparat	Liczba sztuk	Koszt, PLN/opak.**	Koszt PLN/igła**
NovoFine 31G, 0,25 x 6mm	7	6,70	0,96
Igły do penów Clickfine, 32G, 0,23 x 4 mm	100	60,00	0,60
Igły do penów Clickfine, 32G, 0,23 x 4 mm	5	3,99	0,80
Igły do penów Clickfine, 31G, 0,25 x 5 mm	100	60,00	0,60
Igły do penów Clickfine, 31G, 0,25 x 6 mm	100	60,00	0,60
Igły do penów Clickfine, 31G, 0,25 x 8 mm	100	60,00	0,60
Igły do penów Verifine 33G 0,20mm x 4mm	100	85,00	0,85
Igły do penów Verifine 32G 0,20mm x 4mm	100	65,00	0,65
Igły do penów Verifine 32G 0,23mm x 5mm	100	65,00	0,65
Igły do penów Verifine 32G 0,23mm x 6mm	100	65,00	0,65
Igły do penów Verifine 31G 0,25mm x 6mm	100	55,00	0,55
Koszt średni na dzień*** - NFZ/pacjent/NFZ + pacjent			0,00/0,61/0,61

* na podstawie danych z apteki internetowej diabetyk 24¹²; ** koszt ponoszony jedynie przez chorego (igły nie są refundowane); *** zużycie przyjęto na 1 igłę na dzień.

9.4 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 nakłuwaczy przyjęto na podstawie danych z apteki internetowej diabetyk 24¹², jako średniej z kosztów poszczególnych preparatów. Koszty jednostkowe lancetów do podawania insuliny patrz Tabela 10.

Koszty pasków diagnostycznych przypisano w oparciu o ceny zgodne z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r.)¹⁰ przy uwzględnieniu w średniej cenie udziału preparatów według danych refundacyjnych Narodowego Funduszu Zdrowia (wg komunikatów DGL; dane za ostatni miesiąc, tj. lipiec 2018 r.).¹¹ Koszty jednostkowe pasków diagnostycznych patrz Tabela 11.

[Redacted content]

* [Redacted content]

Tabela 10. Koszty jednostronowe nakłuwaczy.*

Preparat	Liczba sztuk	Koszt, PLN/opak.**	Koszt PLN/szt.**
Lancety CoaguChek Softclix Lancet 50 sztuk	50	32,0	0,64
Lancety MICROLET 25 sztuk	25	19,9	0,80
Lancety OPTILETS 100 sztuk	100	25,5	0,26
Lancety OPTILETS 50 sztuk	50	18,0	0,36
Lancety MICROLET 200 sztuk	200	44,5	0,22
Lancety OPTILETS 200 sztuk	200	42,0	0,21
Lancety Digitest 200 sztuk w opakowaniu	200	25,0	0,13
Lancety Droplet 100 sztuk - uniwersalne	100	14,5	0,15
Lancety do nakłuwacza Multilet 50 sztuk	50	28,0	0,56
Lancety Accu-Chek Softclix 25 sztuk	25	11,5	0,46
Lancety OneTouch® Ultrasoft 100 sztuk	100	13	0,13

Preparat	Liczba sztuk	Koszt, PLN/opak.**	Koszt PLN/szt.**
Lancety Droplet 200 sztuk - uniwersalne	200	21,9	0,11
Lancety Accu-Chek Softclix 200 sztuk	200	47	0,24
Lancety Accu-Chek FastClix 24 sztuki	24	10,5	0,44
Lancety OneTouch® Delica® 100 sztuk	100	21	0,21
Lancety Accu Chek Multiclix 24 sztuki	24	12	0,50
Lancety uniwersalne Nanolet 200 sztuk	200	40	0,20
Lancety Thin (Optium Xido) 50 sztuk	50	26	0,52
Lancety Accu-Chek FastClix 204 sztuki	204	70	0,34
Lancety Glucosense - iXell 100 sztuk	100	26,5	0,27
Lancety Thin (Optium Xido) 200 sztuk	200	62,5	0,31
Lancety Accu Chek Multiclix 204 sztuki	204	74	0,36
Lancety Accu Chek Multiclix 102 sztuki	102	41	0,40
Lancety Evolution(Greenlan) uniwersalne 50 sztuk	50	10	0,20
Lancety Pronto Digitest 25 sztuk + waciki	25	7,5	0,30
Nakłuwacze jednorazowe Accu-Chek Safe-T-Pro Uno 200 sztuk	200	91	0,46
Lancety Droplet 30G sztuk - uniwersalne	100	14,9	0,15
Lancety Droplet 30G sztuk - uniwersalne	200	22,9	0,11
Lancety Droplet 33G sztuk - uniwersalne	100	15,9	0,16
Lancety Droplet 33G sztuk - uniwersalne	200	24,9	0,12
Kolorowe lancety uniwersalne Mylife (30G) - 200 sztuk	200	26,9	0,13
Lancety uniwersalne Mylife (30G) - 200 sztuk	200	23,9	0,12
Koszt średni za szt. - NFZ/pacjent/NFZ+pacjent			0,00/0,30/0,30

* na podstawie danych z apteki internetowej diabetyk 24¹²; ** koszt ponoszony jedynie przez chorego (nakłuwacze nie są refundowane);

Tabela 11. Koszty jednostkowe pasków diagnostycznych.

Preparat (MZ ¹⁰)	Zawartość opak. (MZ ¹⁰)	Ilość sprzedanych opak. (DGL ¹¹)	Udział w rynku, % (w oparciu o liczbę sprzedanych jednostek)	Koszt opak. wg MZ ¹⁰			Koszt jednostkowy, PLN/IU		
				NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent	NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent
Abra, test paskowy	50 pasków	58749	4,51%	26,94	11,55	38,49	0,54	0,231	0,77
Accu-Chek Active, test paskowy	50 pasków	103989	7,98%	26,94	12,00	38,94	0,54	0,240	0,78
Accu-Chek Instant, test paskowy	100 szt.	1305	0,20%	51,59	22,11	73,70	0,52	0,221	0,74
Accu-Chek Performa, test paskowy	50 szt.	258236	19,82%	26,94	12,00	38,94	0,54	0,240	0,78
BTM SuperCheck 1, test paskowy	50 pasków (2 fiol. po 25 szt.)	518	0,04%	26,07	11,17	37,24	0,52	0,223	0,74
CareSens N, test paskowy	50 szt.	3569	0,27%	26,94	12,00	38,94	0,54	0,240	0,78
Cera-Chek 1 Code, test paskowy	50 pasków	14667	1,13%	26,38	11,31	37,69	0,53	0,226	0,75
Contour Plus, test paskowy	50 szt.	290024	22,26%	26,94	12,40	39,34	0,54	0,248	0,79
Contour TS paski testowe, test paskowy	50 szt.	74734	5,74%	26,94	12,57	39,51	0,54	0,251	0,79
Diagnostic Gold Strip, test paskowy	50 szt.	86047	6,60%	26,87	11,51	38,38	0,54	0,230	0,77
Diagomat Strip, test paskowy	50 szt.	8676	0,67%	26,87	11,51	38,38	0,54	0,230	0,77
DIAVUE ToGo, test paskowy	50 szt.	0	0,00%	24,09	10,32	34,41	0,48	0,206	0,69
Eusure Test Paskowy, test paskowy	50 szt.	2809	0,22%	26,47	11,34	37,81	0,53	0,227	0,76
Evercare, test paskowy	50 pasków	27406	2,10%	26,94	12,00	38,94	0,54	0,240	0,78
Evolution, test paskowy	50 szt. (2 fiol. po 25 szt.)	3	0,00%	25,99	11,14	37,13	0,52	0,223	0,74

Preparat (MZ ¹⁰)	Zawartość opak. (MZ ¹⁰)	Ilość sprzedanych opak. (DGL ¹¹)	Udział w rynku, % (w oparciu o liczbę sprzedanych jednostek)	Koszt opak. w g MZ ¹⁰			Koszt jednostkowy, PLN/IU		
				NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent	NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent
G-BIO, test paskowy	50 szt.	308	0,02%	25,67	11,00	36,67	0,51	0,220	0,73
GensuCare, test paskowy	50 szt.	1727	0,13%	24,88	10,66	35,54	0,50	0,213	0,71
Glucocard 01 Sensor, test paskowy	50 szt.	4206	0,32%	26,62	11,41	38,03	0,53	0,228	0,76
Glucocard Vital Test Strip, test paskowy	50 pasków	1150	0,09%	26,07	11,17	37,24	0,52	0,223	0,74
GlucoDr. auto/ GlucoDr. auto A, test paskowy	50 szt.	377	0,03%	26,82	11,50	38,32	0,54	0,230	0,77
Glucomaxx, test paskowy	50 szt.	35202	2,70%	26,94	11,99	38,93	0,54	0,240	0,78
Glucosense, test paskowy	50 szt.	34433	2,64%	26,94	12,00	38,94	0,54	0,240	0,78
Glucosure HT, test paskowy	50 szt.	8	0,00%	25,67	11,00	36,67	0,51	0,220	0,73
Gmate, test paskowy	50 szt.	20	0,00%	26,87	11,51	38,38	0,54	0,230	0,77
iXell, test paskowy, test paskowy	50 szt.	72487	5,56%	26,94	12,57	39,51	0,54	0,251	0,79
Microdot, test paskowy	50 szt.	4493	0,34%	25,67	11,00	36,67	0,51	0,220	0,73
Multisure GK paski testowe do pomiaru stężenia glukozy we krwi, test paskowy	50 szt.	2	0,00%	25,67	11,00	36,67	0,51	0,220	0,73
OKmeter Core, test paskowy	50 szt.	0	0,00%	24,09	10,32	34,41	0,48	0,206	0,69
One Touch Select Plus, test paskowy	50 pasków	112648	8,65%	26,94	11,60	38,54	0,54	0,232	0,77
Optium Xido, test paskowy	50 szt.	84674	6,50%	26,94	11,72	38,66	0,54	0,234	0,77
Rightest GS100, test paskowy	50 szt. (2	4286	0,33%	24,88	10,66	35,54	0,50	0,213	0,71

Preparat (MZ ¹⁰)	Zawartość opak. (MZ ¹⁰)	Ilość sprzedanych opak. (DGL ¹¹)	Udział w rynku, % (w oparciu o liczbę sprzedanych jednostek)	Koszt opak. wg MZ ¹⁰			Koszt jednostkowy, PLN/IU		
				NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent	NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent
	opak.po 25 szt.)								
Superior, test paskowy	50 szt.	5	0,00%	26,47	11,34	37,81	0,53	0,227	0,76
VivaChek Ino, test paskowy	50 szt.	8438	0,65%	25,67	11,00	36,67	0,51	0,220	0,73
Wellion SymPhar, test paskowy	50 pasków	6408	0,49%	26,43	11,33	37,76	0,53	0,227	0,76
Koszt średni w zżony udziałem w rynku* - PLN/szt. (PLN/dzień*)							0,54	0,24	0,78
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							[redacted]	[redacted]	[redacted]

* [redacted]

10 Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Zgodnie z dodatkowymi dowodami naukowymi włączonymi do *Analizy klinicznej* dapagliflozyna wykazuje korzyść kliniczną w odniesieniu do zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z insuliną (badanie Nyström 2017¹⁸), placebo (badanie DECLARE¹⁹) lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (CVD-REAL)²⁰.

Mając na uwadze zdefiniowany problem decyzyjny i porównanie dapagliflozyny z insuliną do oceny wpływu tych terapii na zdarzenia sercowo-naczyniowe wykorzystano dane z badania Nyström 2017.

Celem badania Nyström 2017 było porównanie nowych leków przeciwcukrzycowych (dapagliflozyny oraz inhibitorów DPP-4) z insuliną w kontekście wpływu na twarde punkty końcowe: zgon niezależnie od przyczyny, występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ciężkiej hipoglikemii. Dane pacjentów z cukrzycą typu 2 zostały zidentyfikowane retrospektywnie w szwedzkich rejestrach w okresie między rokiem 2013 a 2014, bez ograniczeń co do wcześniej stosowanych leków przeciwcukrzycowych.

W celu zasymulowania warunków badania randomizowanego zastosowano analizę *propensity score matching* (założono rozkład chorych do ramion 1:1; nowe leki przeciwcukrzycowe vs insulina).

Po skorygowaniu populacji do analizy włączono 10 879 pacjentów przyjmujących dapagliflozynę lub DPP-4 oraz 10 879 pacjentów przyjmujących insulinę. Obie grupy były podobne pod względem charakterystyki wyjściowej. Średni wiek pacjentów wynosił 65 lat. 82% badanych przyjmowało metforminę i ponad 31% sulfonilomocznik.

Do dedykowanego porównania dapagliflozyny z insuliną wykorzystano dane od 6 139 chorych.

Ocenianymi punktami końcowym badania były m.in.:

- zgon niezależnie od przyczyny;
- zdarzenie sercowo-naczyniowe zdefiniowane jako zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwieny, niestabilna choroba wieńcowa, niewydolność serca, zgon z przyczyn sercowych;
- ciężka hipoglikemia.

Na podstawie danych z rejestru szwedzkiego wykazano, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do insuliny jest związane z:

- mniejszą częstością zgonów niezależnie od przyczyny 0,98 vs 2,19 na 100 pacjentolat;
- mniejszą częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych 1,68 vs 3,27 na 100 pacjentolat;
- mniejszą częstością epizodów ciężkiej hipoglikemii 0,09 vs 0,20 na 100 pacjentolat.

Powyższe częstości przekładają się na:

- niższe ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny (HR=0,44; 95%CI: 0,28-0,70; p<0,001),
- niższe ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego (HR=0,51; 95%CI: 0,30-0,86; p<0,001),
- numerycznie niższe ryzyko wystąpienia epizodów ciężkiej hipoglikemii (HR=0,45; 95%CI: 0,05-3,76; p=ns), ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

W związku z korzyściami klinicznymi wykazanymi w badaniu Nyström 2017 w analizie oszacowano jak redukcja ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych dla dapagliflozyny w porównaniu z insuliną przekłada się na oszczędności wynikające z kosztów unikniętych zdarzeń.⁴

W analizie konserwatywnie pominięto różnicę w wystąpieniu epizodów ciężkiej hipoglikemii ze względu na brak istotności statystycznej tego parametru (pomimo numerycznej przewagi dapagliflozyny).

Liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych (zakończonych i niezakończonych zgonem) na 100 pacjentolat przyjęto w analizie w oparciu o badanie Nyström 2017 zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 13. Zdarzenia sercowo-naczyniowe (zakończone i niezakończone zgonem).

	DAPA	INS	DAPA vs INS
liczba zdarzeń na 100 pacjentolat wg badania Nyström 2017 ¹⁸	1,68	3,27	-1,59

Na zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniu Nyström 2017¹⁸ składały się:

- zawał mięśnia sercowego (I21),
- niedokrwienny udar mózgu (I63-I64),
- niestabilna dławica piersiowa (I20.0),
- niewydolność serca (I50),
- lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Częstość występowania zdarzeń w ramach złożonego punktu końcowego z badania Nyström 2017¹⁸ oszacowano w oparciu o liczbę tych zdarzeń na 1000 pacjentolat w ramieniu

⁴ Pominięto wpływ na epizody hipoglikemii w związku z brakiem istotności statystycznej wyniku oraz na zgony niezależnie od przyczyny ze względu na trudność oszacowania ich kosztów w związku z nieznaną przyczyną zgonu oraz prawdopodobnym brakiem wpływu na koszty ponoszone przez NFZ/pacjenta w części przypadków.

dapagliflozyny w badaniu DECLARE¹⁹ oraz - w przypadku braku danych dla dapagliflozyny - w ramieniu empagliflozyny w oparciu o analizę kliniczną do zlecenia 29/2017.²¹

Koszty tych zdarzeń przyjęto w oparciu o analizę ekonomiczną dla innego leku z tej grupy ostatnio ocenioną przez AOTMiT, tj. dla empagliflozyny (zlecenie 29/2017).²²

Przyjęte wartości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 14. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – parametry uwzględnione w szacowaniu kosztu zbrocznego.

Zdarzenie sercowo-naczyniowe	Koszty jednostkowe – perspektywa NFZ, PLN/zdarzenie*	Koszty jednostkowe – perspektywa NFZ+pacjenta, PLN/zdarzenie*	Liczba zdarzeń, n/1000 pacjentolat**	Częstość występowania zdarzeń w ramach złożonego punktu końcowego, %
zawał mięśnia sercowego	11861,55	11963,93	11,7 [#]	28%
nie dokrwieniony udar mózgu	17357,52	17361,90	6,9 [#]	16%
niestabilna dławica piersiowa	824,49	848,64	6,5 ^{##}	15%
niewydolność serca	5602,40	5605,82	10,1 [^]	24%
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	4827,85	4827,85	7,0 [#]	17%

* zgodnie z tabelą 18 w analizie ekonomicznej do zlecenia 29/2017;²²

** z ramienia dapagliflozyny w badaniu DECLARE¹⁹ oraz - w przypadku braku danych dla dapagliflozyny - z ramienia empagliflozyny w oparciu o analizę kliniczną do zlecenia 29/2017 (tabela 25 i 38);^{19,31}

[#] DECLARE¹⁹;

^{##} liczba zdarzeń obliczona w oparciu o odsetek hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej spośród zdarzeń: zawał serca niezakończony zgonem, z wyłączeniem zawałów niemych (16 - tab. 25), udar mózgu niezakończony zgonem (11,2 - tab. 25), hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (10 - tab. 25), niewydolność serca (stwierdzona przez badacza; 15,3 - tab. 38), zgon CV (12,4 - tab. 25) analizy klinicznej do zlecenia 29/2017 dla empagliflozyny (15%);²¹

[^] DECLARE¹⁹ - hospitalizacja z powodu niewydolności serca (6,2) skorygowana o stosunek niewydolności serca (stwierdzonej przez badacza) do hospitalizacji z powodu niewydolności serca wg analizy klinicznej do zlecenia 29/2017 dla empagliflozyny (tab. 38, $15,3/9,4=1,6$).

Średni koszt leczenia zdarzenia sercowo-naczyniowego oszacowany w oparciu przedstawione powyżej wyniósł 8395,74 PLN z perspektywy NFZ oraz 8429,39 z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta (patrz tabela poniżej).

Tabela 15. Średni koszt leczenia zdarzenia sercowo-naczyniowego uwzględniony w analizie.

	NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent
Średni koszt leczenia zdarzenia sercowo-naczyniowego	8395,74*	33,65*	8429,39*

* oszacowany w oparciu o koszty i częstości zdarzeń składowych – patrz Tabela 14;

** różnica pomiędzy perspektywą NFZ i pacjenta a perspektywą NFZ.

11 Wyniki zdrowotne

W myśl minimalnych wymagań (rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić:⁹

- 1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;
- 2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- 3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.

Mając na uwadze, że w przypadku okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, efekt zdrowotny wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej jest taki sam, jedynymi wartościami różnicującymi wymagane szacunki ilorazu kosztu i efektu, są koszty wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej. Stąd oszacowanie efektu zdrowotnego i ewentualny błąd tego oszacowania nie wpływa na wnioskowanie, szczególnie w zakresie kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. (ceny progowej).

W celu parametryzacji niniejszej analizy w odniesieniu do wyników zdrowotnych przeprowadzono przegląd badań dotyczących użyteczności zdrowia pacjentów z cukrzycą (patrz rozdz. 12.2). Do przeglądu zakwalifikowano 1 badanie - Golicki 2015²⁸. Zgodnie z wynikami badania Golicki 2015 użyteczność zdrowia pacjentów z cukrzycą w grupie wiekowej od 55 do 64 lat (zgodnie z badaniem klinicznym Matthaei 2015²⁹ średnia wieku u chorych leczonych dapagliflozyną wyniosła 61,1 roku, a w przypadku chorych leczonych

insuliną średnia wieku wyniosła 57,5 roku w badaniu klinicznym LEAD-5^{5,30}) wyniosła 0,809 w ocenie wg kwestionariusza EQ-5D (kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol). Wartość tę zastosowano w niniejszej analizie w celu oszacowania współczynników kosztów-użyteczności.

Tabela 16. Wyniki zdrowotne przyjęte w analizie ilorazu kosztu i efektu.

Wartość użyteczności dla DAPA/INS	Źródło
0,809	Golicki 2015 ³⁸

⁵ *Liraglutide Effect and Action in Diabetes.*

12 Przeglądy systematyczne

12.1 Przegląd analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych modeli oceniających opłacalność leczenia dapagliflozyną w skojarzeniu z MET i SU w porównaniu z insuliną bazową w skojarzeniu z MET i SU w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.²³ Bazy danych *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) i *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>) przeszukano używając następujących słów kluczowych: „dapagliflozin”, „forxiga”, „BMS 512148”, „BMS512148”, „BMS-512148”.

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

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych przedstawiono w aneksie (patrz Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – strategia wyszukiwania i schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny oraz spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy).

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 29.10.2018 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 29 października 2018 r. zidentyfikowano 4 prace (2 odszukane dodatkowo na stronie *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE i 2 odszukane na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji), których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM²⁴/PRISMA,²⁵ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na schemacie w aneksie (patrz Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – strategia wyszukiwania i schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny oraz spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy).

Kryterium włączenia do przeglądu stanowiły opublikowane badania pełnotekstowe dotyczące oceny kosztów-efektywności dapagliflozyny w skojarzeniu z MET i SU w porównaniu z insuliną bazową w skojarzeniu z MET i SU w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika. Kryterium wykluczenia stanowiły doniesienia konferencyjne, brak przedstawienia wyników liczbowych lub zaczernione wyniki.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 analizę ekonomiczną spełniającą te kryteria – Zlecenie MZ nr 240/2014.

Spis publikacji wykluczonych z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych przedstawiono w aneksie (patrz Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – strategia wyszukiwania i schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny oraz spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy).

Wnioskowane wskazanie dla dapagliflozyny (Forxiga®) w zleceniu MZ nr 240/2014 obejmuje leczenie „cukrzyca typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:

1) w trójlekowej terapii doustnej: 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 $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$;

2) 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 $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$.²⁶

Pierwsze wskazanie jest więc z bliższe do rozpatrywanego w niniejszej analizie (w badaniach klinicznych włączonych do *Analizy klinicznej*⁷ średnie BMI wyniosło $> 30 \text{ kg/m}^2$) i dotyczy porównania DAPA+MET+SU z INS+MET+SU, w związku z czym wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Wykonana w ramach zlecenia MZ nr 240/2014 analiza ekonomiczna stanowi analizę kosztów-użyteczności (zakładając różnice między porównywanymi terapiami w przeciwieństwie do konserwatywnego założenia przyjętego w niniejszej analizie) przeprowadzoną w horyzoncie dożywotnym (40-letnim) z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, przy stopie dyskontowej stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, i cyklach półrocznych. W analizie uwzględniono koszty leków przeciwcukrzycowych, nakłuwaczy i pasków, leczenia działań niepożądanych i powikłań (mikro- i makroangiopatii) oraz koszty związane z przerwaniem terapii i z przyrostem masy ciała. Wnioskowano finansowanie dapagliflozyny z odpłatnością 30%, cenę zaczerniono. W analizie wykorzystano model *Cardiff*

wykorzystujący metodę mikrosymulacji Monte Carlo na poziomie pacjenta i oparty o dowody kliniczne i wnioski z badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study*. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Zgodnie z wynikami modelu przy cenie zbytu netto podanej we wniosku refundacyjnym, terapia DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU jest terapią kosztowo efektywną (znajduje się znacznie poniżej przyjętego w Polsce progu opłacalności kosztowej).

Tabela 17. Wyniki analizy ekonomicznej ze Zlecenia MZ nr 240/2014.²⁷

Parametr	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ i pacjenta		
	DAPA+MET+SU	INS+MET+SU	DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU	DAPA+MET+SU	INS+MET+SU	DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU
Koszty łączne (w tym koszt leczenia podstawowego), PLN	58 751 (26 835)	56 103 (22 989)	2 647 (3 846)	72 014 (40 096)	67 313 (34 198)	4 701 (5 898)
Wyniki zdrowotne, QALY	11,12	10,63	0,49	11,12	10,63	0,49
Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności, PLN/QALY			5 447			9 671

12.2 Przegląd badań dotyczących użyteczności zdrowia pacjentów z cukrzycą

Dnia 29.10.2018 r. przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności zdrowia pacjentów z cukrzycą w Polsce. Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności z zdrowia pacjentów z cukrzycą w Polsce przedstawiono w aneksie (patrz Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – strategia wyszukiwania i schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności zdrowia pacjentów z cukrzycą oraz spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy). Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie danych MEDLINE (*PubMed*; jest to zgodne z wytycznymi AOTMiT³¹). Elektroniczny system bazy danych MEDLINE był przeszukiwany z datą odcięcia 29.10.2018 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby ([REDACTED]).

W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji ani ograniczeń czasowych.

Poszukiwano badań, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D (preferowana metoda pomiaru zgodnie z wytycznymi AOTMiT²¹).

Kryteria włączenia:

- badania dotyczące populacji chorych z cukrzycą typu 2;
- badania dotyczące populacji polskiej;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia:

- badania dotyczące subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2, tj. chorych z konkretnym powikłaniem;
- wyniki oceny użyteczności w specyficznych subpopulacjach Polski, np. miejska/wiejska;
- badania dotyczące konkretnej interwencji (innej niż interwencja i komparator zdefiniowane w niniejszej analizie, patrz rozdz. 1);
- brak wyników liczbowych oceny użyteczności wg kwestionariusza EQ-5D;
- badania niespełniające kryteriów włączenia (niewłaściwa choroba, niewłaściwa populacja, niewłaściwa metoda pomiaru użyteczności, abstrakty konferencyjne, publikacje w języku innym niż polski i angielski).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 29 października 2018 r. zidentyfikowano 3 badania, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Ostatecznie do przeglądu zakwalifikowano 1 badanie – **Golicki 2015**.²⁸

Diagram wg QUOROM²⁴/PRISMA²⁵, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie (patrz Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – strategia wyszukiwania i schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności zdrowia pacjentów z cukrzycą oraz spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy).

Zgodnie z wynikami badania Golicki 2015 użyteczność zdrowia pacjentów z cukrzycą w grupie wiekowej od 55 do 64 lat (zgodnie z badaniem klinicznym Matthaiei 2015²⁹ średnia wieku u chorych leczonych dapagliflozyną wyniosła 61,1 roku, a w przypadku chorych

leczonych insuliną średnia wieku wyniosła 57,5 roku w badaniu klinicznym LEAD-5³⁰⁾ wyniosła 0,809 w ocenie wg kwestionariusza EQ-5D.

13 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 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.^{31,9}

Stabilność wyników scenariuszy analizy podstawowej testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości.

W analizie wrażliwości uwzględniono perspektywę pacjenta (patrz rozdz. 6; koszty z perspektywy pacjenta patrz Tabela 12 w rozdz. 9.5).

W ramach analizy wrażliwości testowano również zmianę wszystkich kosztów (poza kosztami zakupu DAPA) o $\pm 10\%$ (założenie arbitralne - uznano, iż potencjalne niewielkie wahania cenowe kosztów nier refundowanych wyrobów medycznych lub niewielkie zmiany kosztów w kolejnych Obwieszczeniach MZ albo/oraz udziałów poszczególnych preparatów w oparciu o dane refundacyjne NFZ wpłyną w niewielkim stopniu na zmianę kosztów przyjętych w analizie i są pokryte przez odchylenie kosztów o $\pm 10\%$) - patrz tabela poniżej.

Tabela 18. Koszty dzienne uwzględnione w analizie.

[Redacted Header]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted] ** zmiana o $\pm 10\%$ nie dotyczy kosztu zakupu DAPA.

14 Wyniki

Wyniki analizy przedstawiono w osobnych rozdziałach [REDAKTOWANE]. W analizie niezależnie oszacowano oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wyniku stosowania DAPA zamiast INS w oparciu o dodatkowe dowody naukowe pochodzące z rejestru chorych (Nyström 2017¹⁸).

14.1 Analiza z RSA

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) w postaci różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (DAPA+MET+SU) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (INS+MET+SU) wraz z uwzględnieniem składowych kosztów patrz Tabela 19.

Stosowanie DAPA+MET+SU związane jest z takimi samymi kosztami do INS+MET+SU z **perspektywy NFZ**. Rozpatrywana w ramach analizy wrażliwości zmiana wszystkich kosztów o +10% powoduje, że koszty łączne stosowania DAPA+MET+SU są mniejsze od kosztów łącznych stosowania INS+MET+SU o [REDAKTOWANE] na rok, a zmiana o -10% powoduje, że koszty łączne stosowania DAPA+MET+SU są większe od kosztów łącznych stosowania INS+MET+SU o [REDAKTOWANE] na rok.

Stosowanie DAPA+MET+SU związane jest większymi kosztami od INS+MET+SU z **perspektywy NFZ + pacjenta** o [REDAKTOWANE] na rok. Rozpatrywana w ramach analizy wrażliwości zmiana wszystkich kosztów o +10% powoduje, że koszty łączne stosowania DAPA+MET+SU są większe od kosztów łącznych stosowania INS+MET+SU o [REDAKTOWANE] na rok, a zmiana o -10% powoduje, że koszty łączne stosowania DAPA+MET+SU są większe od kosztów łącznych stosowania INS+MET+SU o [REDAKTOWANE] na rok.

W przypadku **perspektywy pacjenta** (analiza wrażliwości) stosowanie DAPA+MET+SU związane jest z większymi kosztami od INS+MET+SU o [REDAKTOWANE] na rok, tj. o tyle samo co z perspektywy NFZ + pacjenta.

Tabela 19. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: różnica kosztów stosowania DAPA+MET+SU i INS+MET+SU, PLN. [REDAKTOWANE]

Kategoria kosztu	DAPA+MET+SU	INS+MET+SU	DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU
Analiza podstawowa – perspektywa NFZ			
koszty łączne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
koszt zakupu leków	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
koszt podania	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Kategoria kosztu	DAPA+MET+SU	INS+MET+SU	DAPA+ MET+SU vs INS+MET+SU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza podstawowa – perspektywa NFZ + pacjenta			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza wrażliwości – perspektywa pacjenta			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ, koszty odchylone o +10%*			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ, koszty odchylone o -10%*			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztu	DAPA+MET+SU	INS+MET+SU	DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjenta, koszty odchylone o +10%*			
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjenta, koszty odchylone o -10%*			

* zmiana o ±10% nie dotyczy kosztu zakupu DAPA.

14.1.1 Oszczędności

Koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych w ramieniu DAPA i INS oraz oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wyniku stosowania DAPA zamiast INS zebrano w poniższej tabeli. Oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi wyniosły 133,49 PLN z perspektywy NFZ i były zbliżone do oszczędności z perspektywy NFZ + pacjenta, tj. 134,03 PLN.

Tabela 20. Koszty leczenia z darzeń sercowo-naczyniowych, PLN.

Kategoria kosztu	NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent
Koszt zdarzeń sercowo-naczyniowych - DAPA	141,05	0,57	141,61
Koszt zdarzeń sercowo-naczyniowych - INS	274,54	1,10	275,64
Oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (DAPA vs INS)	-133,49	-0,53	-134,03

14.1.2 Podsumowanie wyników porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU

Uwzględnienie oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wyniku stosowania DAPA zamiast INS wpłynęłoby na zmniejszenie różnicy kosztów łącznych stosowania DAPA+MET+SU w porównaniu z INS+MET+SU w przypadku perspektywy NFZ + pacjenta oraz perspektywy pacjenta (patrz tabela poniżej), w efekcie czego koszty łączne stosowania DAPA+MET+SU byłyby większe od kosztów łącznych stosowania INS+MET+SU odpowiednio o [REDACTED] na rok. W przypadku perspektywy NFZ, w efekcie uwzględnienia oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wyniku stosowania DAPA zamiast INS, koszty łączne stosowania DAPA+MET+SU byłyby mniejsze od kosztów łącznych stosowania INS+MET+SU o 133,49 PLN na rok.

Tabela 21. Podsumowanie wyników porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU, PLN.

	NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent
Koszty łączne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi	-133,49	-0,53	-134,03
Rzeczywiste koszty terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

14.1.3 Analiza progowa

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy których różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (DAPA+MET+SU) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (INS+MET+SU) jest równa zero przedstawiono w poniższej tabeli.

W przypadku analizy podstawowej ([REDACTED]) cena zbytu netto (CZN) za opakowanie dapagliflozyny, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania DAPA+MET+SU a INS+MET+SU jest równa zero wyniosła odpowiednio:

[REDACTED]

Tabela 22. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: CZN za opak. DAPA, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania DAPA+MET+SU a INS+MET+SU jest równa z zero, PLN. [redacted]

Analiza	Progowa CZN
Analiza podstawowa – perspektywa NFZ	[redacted]
Analiza podstawowa – perspektywa NFZ + pacjenta	[redacted]
Analiza wrażliwości – perspektywa pacjenta	[redacted]
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ, koszty odchylone o +10%*	[redacted]
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ, koszty odchylone o -10%*	[redacted]
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjenta, koszty odchylone o +10%*	[redacted]
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjenta, koszty odchylone o -10%*	[redacted]

* zmiana o ±10% nie dotyczy kosztu zakupu DAPA.

14.1.4 Analiza ilorazu kosztu i wyników zdrowotnych

Wyniki analizy ilorazu kosztu i wyników zdrowotnych (analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (CUR) dla każdej z analizowanych terapii (DAPA+MET+SU i INS+MET+SU) oraz cenę zbytu netto DAPA+MET+SU, przy której CUR dla DAPA+MET+SU nie jest wyższy od CUR dla INS+MET+SU przedstawiono w tabeli poniżej.

W przypadku analizy podstawowej oszacowane w analizie współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) wyniosły odpowiednio:

- w przypadku perspektywy NFZ:
[redacted]
- w przypadku perspektywy NFZ + pacjenta:
[redacted]

W przypadku analizy podstawowej ([redacted]) cena zbytu netto (CZN) za opakowanie DAPA+MET+SU, przy której iloraz kosztów i użyteczności dla DAPA+MET+SU nie jest wyższy od CUR dla INS+MET+SU wyniosła odpowiednio:

[redacted]

⁶ lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

Tabela 23. Wyniki analizy ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych.

Kategoria kosztu	DAPA+MET+SU	INS+MET+SU
Analiza podstawowa – perspektywa NFZ		
Koszty łączne, PLN		
Wyniki zdrowotne, użyteczność	0,809	0,809
Iloraz kosztów i użyteczności		
Progowa cena zbytu netto* DAPA, PLN/opak.		
Analiza podstawowa – perspektywa NFZ + pacjenta		
Koszty łączne, PLN		
Wyniki zdrowotne, użyteczność	0,809	0,809
Iloraz kosztów i użyteczności		
Progowa cena zbytu netto* DAPA, PLN/opak.		
Analiza wrażliwości – perspektywa pacjenta		
Koszty łączne, PLN		
Wyniki zdrowotne, użyteczność	0,809	0,809
Iloraz kosztów i użyteczności		
Progowa cena zbytu netto* DAPA, PLN/opak.		
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ, koszty odchylone o +10%**		
Koszty łączne, PLN		
Wyniki zdrowotne, użyteczność	0,809	0,809
Iloraz kosztów i użyteczności		
Progowa cena zbytu netto* DAPA, PLN/opak.		
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ, koszty odchylone o -10%**		
Koszty łączne, PLN		
Wyniki zdrowotne, użyteczność	0,809	0,809
Iloraz kosztów i użyteczności		
Progowa cena zbytu netto* DAPA, PLN/opak.		
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjenta, koszty odchylone o +10%**		
Koszty łączne, PLN		
Wyniki zdrowotne, użyteczność	0,809	0,809
Iloraz kosztów i użyteczności		
Progowa cena zbytu netto* DAPA, PLN/opak.		

Kategoria kosztu	DAPA+MET+SU	INS+MET+SU
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjenta, koszty odchyłone o -10%**		
Koszty łączne, PLN	████████	████████
Wyniki zdrowotne, użyteczność	0,809	0,809
Iloraz kosztów i użyteczności	████████	████████
Progowa cena zbytu netto* DAPA, PLN/opak.	████████	

* cena zbytu netto za opak. DAPA, przy której CUR dla DAPA+MET+SU nie jest wyższy od CUR dla INS+MET+SU;

** zmiana o ±10% nie dotyczy kosztu zakupu DAPA.

14.2 Analiza bez RSA

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) w postaci różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (DAPA+MET+SU) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (INS+MET+SU) wraz z uwzględnieniem składowych kosztów patrz Tabela 24.

Stosowanie DAPA+MET+SU związane jest większymi kosztami od INS+MET+SU z **perspektywy NFZ** o ██████████ na rok. Rozpatrywana w ramach analizy wrażliwości zmiana wszystkich kosztów o +10% powoduje, że koszty łączne stosowania DAPA+MET+SU są większe od kosztów łącznych stosowania INS+MET+SU o ██████████ na rok, a zmiana o -10% powoduje, że koszty łączne stosowania DAPA+MET+SU są większe od kosztów łącznych stosowania INS+MET+SU o ██████████ na rok.

Stosowanie DAPA+MET+SU związane jest większymi kosztami od INS+MET+SU z **perspektywy NFZ + pacjenta** o ██████████ na rok. Rozpatrywana w ramach analizy wrażliwości zmiana wszystkich kosztów o +10% powoduje, że koszty łączne stosowania DAPA+MET+SU są większe od kosztów łącznych stosowania INS+MET+SU o ██████████ na rok, a zmiana o -10% powoduje, że koszty łączne stosowania DAPA+MET+SU są większe od kosztów łącznych stosowania INS+MET+SU o ██████████ na rok.

W przypadku **perspektywy pacjenta** (analiza wrażliwości) stosowanie DAPA+MET+SU związane jest większymi kosztami od INS+MET+SU o ██████████ na rok. Wyniki te są mniejsze od wyników z perspektywy NFZ i perspektywy NFZ + pacjenta odpowiednio o 49% i 66%.

Tabela 24. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: różnica kosztów stosowania DAPA+MET+SU i INS+MET+SU, PLN.

Kategoria kosztu	DAPA+MET+SU	INS+MET+SU	DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU
Analiza podstawowa – perspektywa NFZ			
koszty łączne	1816,98	1302,31	514,67
koszt zakupu leków	1536,28	911,58	624,70
koszt podania	0,00	0,00	0,00
koszty monitorowania	280,70	390,73	-110,03
- paski	280,70	390,73	-110,03
- nakłuwacze	0,00	0,00	0,00
Analiza podstawowa – perspektywa NFZ + pacjenta			
koszty łączne	2756,56	1979,65	776,92
Analiza wrażliwości – perspektywa pacjenta			
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ, koszty odchyłone o +10%*			
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ, koszty odchyłone o -10%*			
koszty łączne			

Tabela 25. Koszty leczenia z zdarzeń sercowo-naczyniowych, PLN.

Kategoria kosztu	NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent
Koszt zdarzeń sercowo-naczyniowych - DAPA	141,05	0,57	141,61
Koszt zdarzeń sercowo-naczyniowych - INS	274,54	1,10	275,64
Oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (DAPA vs INS)	-133,49	-0,53	-134,03

14.2.2 Podsumowanie wyników porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU

Uwzględnienie oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wyniku stosowania DAPA zamiast INS wpłynęłoby na zmniejszenie różnicy kosztów łącznych stosowania DAPA+MET+SU w porównaniu z INS+MET+SU (patrz tabela poniżej), w efekcie czego koszty łączne stosowania DAPA+MET+SU byłyby większe od kosztów łącznych stosowania INS+MET+SU o ██████████ na rok w przypadku perspektywy NFZ, o ██████████ na rok w przypadku perspektywy NFZ + pacjenta oraz o ██████████ na rok w przypadku perspektywy pacjenta.

Tabela 26. Podsumowanie wyników porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU, PLN.

	NFZ	Pacjent	NFZ+pacjent
Koszty łączne	██████████	██████████	██████████
Oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi	-133,49	-0,53	-134,03
Rzeczywiste koszty terapii	██████████	██████████	██████████

14.2.3 Analiza progowa

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy których różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (DAPA+MET+SU) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (INS+MET+SU) jest równa zero przedstawiono w poniższej tabeli.

W przypadku analizy podstawowej (██████████) cena zbytu netto (CZN) za opakowanie dapagliflozyny, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania DAPA+MET+SU a INS+MET+SU jest równa zero wyniosła odpowiednio:

██████████
 ██████████

Tabela 27. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: CZN za opak. DAPA, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania DAPA+MET+SU a INS+MET+SU jest równa zero, PLN.

Analiza	Progowa CZN
Analiza podstawowa – perspektywa NFZ	
Analiza podstawowa – perspektywa NFZ + pacjenta	
Analiza wrażliwości – perspektywa pacjenta	
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ, koszty odchylone o +10%*	
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ, koszty odchylone o -10%*	
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjenta, koszty odchylone o +10%*	
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjenta, koszty odchylone o -10%*	

* zmiana o ±10% nie dotyczy kosztu zakupu DAPA.

14.2.4 Analiza ilorazu kosztu i wyników zdrowotnych

Wyniki analizy ilorazu kosztu i wyników zdrowotnych (analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (CUR) dla każdej z analizowanych terapii (DAPA+MET+SU i INS+MET+SU) oraz cenę zbytu netto DAPA+MET+SU, przy której CUR dla DAPA+MET+SU nie jest wyższy od CUR dla INS+MET+SU przedstawiono w tabeli poniżej.

W przypadku analizy podstawowej oszacowane w analizie współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) wyniosły odpowiednio:

- w przypadku perspektywy NFZ:
[redacted]
- w przypadku perspektywy NFZ + pacjenta:
[redacted]

W przypadku analizy podstawowej ([redacted]) cena zbytu netto (CZN) za opakowanie DAPA+MET+SU, przy której iloraz kosztów i użyteczności dla DAPA+MET+SU nie jest wyższy od CUR dla INS+MET+SU wyniosła odpowiednio:

[redacted]

Tabela 28. Wyniki analizy ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych.

Kategoria kosztu	DAPA+ MET+ SU	INS+ MET+ SU
Analiza podstawowa – perspektywa NFZ		
Koszty łączne, PLN		
Wyniki zdrowotne, użyteczność	0,809	0,809
Iloraz kosztów i użyteczności		
Progowa cena zbytu netto* DAPA, PLN/opak.		
Analiza podstawowa – perspektywa NFZ + pacjenta		
Koszty łączne, PLN		
Wyniki zdrowotne, użyteczność	0,809	0,809
Iloraz kosztów i użyteczności		
Progowa cena zbytu netto* DAPA, PLN/opak.		
Analiza wrażliwości – perspektywa pacjenta		
Koszty łączne, PLN		
Wyniki zdrowotne, użyteczność	0,809	0,809
Iloraz kosztów i użyteczności		
Progowa cena zbytu netto* DAPA, PLN/opak.		
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ, koszty odchyłone o +10%**		
Koszty łączne, PLN		
Wyniki zdrowotne, użyteczność	0,809	0,809
Iloraz kosztów i użyteczności		
Progowa cena zbytu netto* DAPA, PLN/opak.		
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ, koszty odchyłone o -10%**		
Koszty łączne, PLN		
Wyniki zdrowotne, użyteczność	0,809	0,809
Iloraz kosztów i użyteczności		
Progowa cena zbytu netto* DAPA, PLN/opak.		
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjenta, koszty odchyłone o +10%**		
Koszty łączne, PLN		
Wyniki zdrowotne, użyteczność	0,809	0,809
Iloraz kosztów i użyteczności		
Progowa cena zbytu netto* DAPA, PLN/opak.		

Kategoria kosztu	DAPA+MET+SU	INS+MET+SU
Analiza wrażliwości – perspektywa NFZ + pacjenta, koszty odchyłone o -10%**		
Koszty łączne, PLN	■	■
Wyniki zdrowotne, użyteczność	0,809	0,809
Iloraz kosztów i użyteczności	■	■
Progowa cena zbytu netto* DAPA, PLN/opak.	■	

* cena zbytu netto za opak. DAPA, przy której CUR dla DAPA+MET+SU nie jest wyższy od CUR dla INS+MET+SU;

** zmiana o ±10% nie dotyczy kosztu zakupu DAPA.

[REDACTED]

Uwzględnienie oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wyniku stosowania DAPA zamiast INS wpłynęłoby na zmniejszenie różnicy kosztów łącznych stosowania DAPA+MET+SU w porównaniu z INS+MET+SU z perspektywy płatnika (patrz rozdz. 14.1.2 i 14.2.2).

W przypadku analizy z RSA z perspektywy NFZ, uwzględnienie oszczędności związanych z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi dzięki stosowaniu DAPA zamiast INS zmniejsza łączne koszty stosowania DAPA+MET+SU u pojedynczego chorego o 133,49 PLN na rok i generuje oszczędności dla płatnika.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

16 Ograniczenia i dyskusja

Cukrzyca typu 2 jest globalnym problemem systemu ochrony zdrowia. Badanie kosztów cukrzycy typu 2 w Polsce, CODIP, przeprowadzone w 2002 roku, wykazało, że całkowite koszty bezpośrednie leczenia chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce wynoszą około 2,62 mld PLN, co stanowiło 8,1% łącznych wydatków na opiekę zdrowotną w Polsce.³² Największe koszty związane z cukrzycą generują jej powikłania, z czego koszty hospitalizacji wynoszą 30-65%. Powikłania mikro- i makronaczyniowe zwiększają 2,5-krotnie całkowity koszt leczenia w porównaniu do leczenia chorego bez powikłań.^{33,34} Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez Najwyższą Izbę Kontroli (NIK) „*łączne koszty leczenia pacjentów chorych na cukrzycę typu 2, sfinansowane przez NFZ, wyniosły 1,7 mld zł w 2016 r. (bez kosztów leczenia powikłań) - wzrost o 8,5 proc. w stosunku do 2015 r.*”, w tym koszty refundacji leków i wyrobów medycznych w 2016 r. stanowiły 73% (76% w I półroczu 2017 r.), Porady w Podstawowej Opiece Zdrowotnej 15% (10% w I półroczu 2017 r.), leczenie szpitalne 7% (7% w I półroczu 2017 r.), leczenie ambulatoryjne 5% (7% w I półroczu 2017 r.).³⁵

Stopniowe pogarszanie się kontroli glikemii postępujące z upływem czasu zaobserwowano w badaniu UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*).⁷ Typowe objawy cukrzycy typu 2 pojawiają się w wieku średnim i często są związane z nadwagą, co pogarsza rokowania chorego. Konsekwencją podwyższonego poziomu glukozy we krwi są powikłania rozpoznawane w miarę postępu choroby, m.in. choroby sercowo-naczyniowe, choroby nerek i retinopatia. Badanie UKPDS wykazało, że niższy poziom glukozy, oceniony za pomocą poziomu hemoglobiny glikowanej, wiąże się z redukcją powikłań cukrzycowych.³⁶ Mimo początkowej poprawy kontroli glikemii w trakcie monoterapii powszechnie stosowanymi doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi: metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, po okresie 3-5 lat u około 20-50% chorych obserwuje się niewłaściwą kontrolę glikemii z poziomem HbA_{1c} powyżej 7,0%.^{37,38} Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA_{1c}, należy przejść do kolejnego etapu terapii, tj. zintensyfikować leczenie.³⁹

Wnioskowane jest stosowanie dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat w trójlekowej terapii doustnej, tj. w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i

⁷ *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, badanie w grupie 5102 pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 w 23 ośrodkach w Wielkiej Brytanii w latach 1977-1991. Okres obserwacji wynosił średnio 10 lat. Jednym z głównych celów badania była ocena korzyści klinicznych (powikłań cukrzycy) wynikających z intensywnego leczenia hipoglikemizującego.

poходnej sulfonylomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8% w okresie 6 miesięcy.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.¹ Ograniczenie to zostało wypracowane w celu zapewnienia dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania dapagliflozyny. Dzięki tak zdefiniowanemu wskazaniu będzie możliwe odroczenie zastosowania insuliny w momencie, kiedy stan pacjenta wymagałby już jej włączenia do terapii. Jednocześnie ograniczenie to może służyć zachowaniu całkowitej kontroli budżetu płatnika publicznego.

Ocena dapagliflozyny przez AOTMiT w leczeniu cukrzycy typu 2 była już dokonywana wcześniej,⁴⁰⁴¹ w tym zlecenie 240/2014 dotyczyło stosowania dapagliflozyny w cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat

- 1) w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA_{1c} ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m² - tj. we wskazani zbliżonym do rozpatrywanego w niniejszej analizie (w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej *Analizy klinicznej* średnie BMI wyniosło > 30 kg/m²) i dotyczy porównania DAPA+MET+SU z INS+MET+SU.
- 2) 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} ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m² - które nie jest przedmiotem tego wniosku refundacyjnego i nie jest rozpatrywane w niniejszej analizie

Negatywna rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. AOTMiT na podstawie zlecenia 240/2014 podyktowana została:

- brakiem wystarczającego uzasadnienia prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego, z którym wiązałyby się refundacja dapagliflozyny
- wówczas dostępnymi dowodami naukowymi - wyniki badania Matthaei 2014 nie były wtedy jeszcze dostępne w formie zweryfikowanej publikacji pełnotekstowej, przez co zdaniem Agencji wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii na jego podstawie miało ograniczoną wiarygodność
- brakiem oceny skuteczności dapagliflozyny w odniesieniu do występowania powikłań sercowo-naczyniowych

Nowy wniosek refundacyjny dla dapagliflozyny adresuje wszystkie powyższe przesłanki negatywnej decyzji:

- **dotyczy tylko wskazania, które nie będzie generować dodatkowych wydatków płatnika publicznego, gdyż dapagliflozyna ma tu zastępować podanie insuliny w momencie**

intensyfikacji leczenia po niepowodzeniu terapii metformina+pochodne sulfonylomocznia,

- od ostatniej rekomendacji AOTMiT dla dapagliflozyny minęły cztery lata, co pozwoliło na lepsze poznanie leku pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w praktyce klinicznej. Dodatkowo badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika zostało opublikowane w postaci pełnotekstowej, co adresuje uwagi AOTMIT dotyczące klinicznej oceny wartości leku,
- w listopadzie 2018 zostało opublikowane badanie randomizowane w którym analizowano skuteczność dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w odniesieniu do twardych punktów końcowych – badanie DECLARE (N=17 160). W badaniu DECLARE ze względu na mniej obciążaną kardiologicznie populację chorych nie wykazano redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego MACE, natomiast wykazano redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu obejmującego hospitalizacje z powodu niewydolności serca i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych o 17% (HR=0,83; p<0,05). Redukcja ryzyka wystąpienia tego punktu wynikała z redukcji hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 27%. Dodatkowo wykazano efekt nefroprotekcyny w postaci redukcję ryzyka wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego. Tym samym wyniki badania adresują uwagę co do braku oceny leku w ramach twardych punktów końcowych, podkreślać korzyści ze stosowanie leku przy dobrze rozpoznany profilu bezpieczeństwa.^{42, 43, 44, 45} W kontekście podobnych wniosków z badań dla innych leków z grupy inhibitorów SGLT2 może to świadczyć o potencjalnym efekcie klasy. W metaanalizie opublikowanej w Lancet w listopadzie 2018 r. na podstawie 3 randomizowanych badań dla leków z grupy inhibitorów SGLT2 oceniających twarde punkt końcowe (w tym na podstawie DECLARE TIMI-58) wykazano szczególną korzyść w redukcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolność serca oraz efekt renoprotekcyny, przy umiarych korzyściach związanych z redukcją poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.⁴⁶

Uwzględniając obowiązujące w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2018 r.,¹⁷ status finansowania ze środków publicznych poszczególnych substancji czynnych stosowanych w cukrzycy typu 2 oraz dostępne dowody naukowe o najwyższej wiarygodności, komparator dla dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika we wnioskowanej populacji w warunkach polskich może stanowić insulina bazowa w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej*⁷ wyniki porównania pośredniego dapagliflozyny z insuliną glargine w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika wskazują na zbliżoną skuteczność (tj. brak istotnych statycznie różnic) porównywanych interwencji pod względem redukcji poziomu HbA_{1c} i FPG oraz odsetka chorych osiągających HbA_{1c} < 7,0%. Dodatkowo, stosowanie dapagliflozyny powodowało istotną statystycznie redukcję masy ciała i obwodu talii (po 24 tyg.: -2,07 kg, -1,59 cm),

podczas gdy stosowanie insuliny glargine - wzrost (po 26 tyg.: +2,02 kg, +1,51 cm), co wskazuje na przewagę dapagliflozyny w kontekście tych parametrów (brak możliwości określenia istotności statystycznej dla obwodu talii). Wykazano również korzystny wpływ stosowania dapagliflozyny u chorych z nadciśnieniem tętniczym (redukcja SBP w grupie dapagliflozyny vs wzrost SBP w grupie insuliny glargine). Dapagliflozyna i insulina glargine charakteryzowały się zbliżonym profilem bezpieczeństwa.

W oparciu o rekomendację AOTMiT dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH.⁸ W związku z tym wyższość kliniczna dapagliflozyny nad insuliną glargine w odniesieniu do zmiany masy ciała będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH oraz dominację względem innych długo działających analogów insuliny.

Pomimo tego, że część wyników *Analizy klinicznej*⁷ wskazuje na przewagę DAPA nad insuliną bazową, w związku z ograniczeniami porównania pośredniego, w analizie ekonomicznej przyjęto podejście konserwatywne - założono brak różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy analizowanymi terapiami i wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta łącznie (oraz z perspektywy pacjenta w ramach analizy wrażliwości) w rocznym horyzoncie czasowym.

W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie, ze względu na wiek chorych (średni wiek chorych w badaniach klinicznych wynosił około 60 lat^{29,30}) i brak wiarygodnych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności związanych bezpośrednio z cukrzycą oraz jej odległymi konsekwencjami.

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, kosztów podania leków, częstość i kosztów monitorowania stężenia glukozy we krwi (efektów leczenia) oraz efektów zdrowotnych w postaci wartości użyteczności u chorych z cukrzycą typu 2. Pominięto koszty nieróżnicujące, tj. metforminy i pochodnych sulfonilomocznika, występujących zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora (w tych samych dawkach).

Koszty insuliny bazowej oparto o koszt średni refundowanych preparatów insuliny NPH (insulina glargine i insulina detemir nie są refundowane w analizowanym wskazaniu - wskazanie refundacyjne dla tych insulin dotyczy chorych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy). Koszty refundowanych leków (insulina NPH) i wyrobów medycznych (paski do oznaczania stężenia glukozy we krwi) przypisano w oparciu o ceny zgodne z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (nie uwzględniono cen w oparciu o wartość refundacji wg danych refundacyjnych NFZ, ponieważ uwzględniałyby one opakowania wydane bezpłatnie pacjentom po ukończeniu 75. roku życia, co, w związku z tym, że zgodnie

z Charakterystyką Produktu Leczniczego, nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów w wieku 75 lat i starszych, mogłoby pow odować przeszacowanie kosztów insuliny) przy uwzględnieniu w średniej cenie udziału preparatów według danych refundacyjnych Narodowego Funduszu Zdrowia.^{10,11,1} Koszty nierefundowanych wyrobów medycznych (igieł do podawania insuliny i nakłuwaczy, tj. lancetów do nakłuwania w celu pomiaru stężenia glukozy we krwi) przyjęto na podstawie danych z apteki internetowej.¹²

[REDAKTOWANE]

Dawkę dapagliflozyny przyjęto na 10 mg/d, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Forxiga® oraz zdefiniowaną dawką dobową według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Dawkowanie insuliny przyjęto na 40 IU zgodnie ze zdefiniowaną dawką dobową według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)⁶ oraz na podstawie przeglądu badań klinicznych (patrz rozdz. 9.2.1).

W celu obliczenia ilorazu kosztów stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych przyjęto efekt zdrowotny równy 0,809, tj. wartość użyteczności zdrowia pacjentów z cukrzycą w Polsce (zgodnie ze średnim wiekiem w badaniach klinicznych uwzględnionych w *Analizie klinicznej*⁷) z publikacji Golicki 2015.²⁸

W analizie oszacowano również oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wyniku stosowania DAPA zamiast INS w oparciu o dodatkowe dowody naukowe pochodzące z rejestru chorych (Nyström 2017¹⁸). Zgodnie z wynikami badania Nyström 2017¹⁸ stosowanie dapagliflozyny wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności niezależnie od przyczyny w porównaniu z insuliną w rzeczywistych warunkach klinicznych i szerokiej populacji chorych z cukrzycą typu 2 (leczenie nieograniczone do stosowania dapagliflozyny/insuliny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika). W kontekście analizy dla dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i sulfonylomocznikiem wyniki stanowią uzupełnienie dowodów naukowych przedstawionych w *Analizie klinicznej*⁷, wspierając wnioskowanie o uznaniu dapagliflozyny jako leku o korzyściach wykazanych na twardych punktach końcowych. W związku z ograniczeniami badania Nyström 2017 - badanie

rejestrów retrospektywnych, w których nie wszyscy chorzy stosowali terapię potrójną (DAPA+MET+SU albo INS+MET+SU) – a zatem i wnioski na jego podstawie, wyniki z uwzględnieniem oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi przedstawiono w analizie niezależnie od pozostałych wyników końcowych analizy.

W kontekście zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z nimi związanych, a tym samym kosztów, należy wskazać, że prewencyjne działanie dapagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe zostało potwierdzone również w innych populacjach chorych (częściowo pokrywających się z wnioskowaną), tj. w badaniach DECLARE¹⁹ oraz CVD-REAL²⁰ oraz że również dla innych leków z grupy inhibitorów SGLT2 w odpowiednich badaniach, co może świadczyć o potencjalnym efekcie klasy.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy w przypadku uwzględnienia RSA stosowanie dapagliflozyny w trójlekowej terapii doustnej, tj. w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika związane jest z takimi samymi kosztami (lub mniejszymi w przypadku uwzględnienia oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wyniku stosowania dapagliflozyny zamiast insuliny) jak stosowanie insuliny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w przypadku perspektywy NFZ oraz z kosztem większym od stosowania insuliny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w przypadku perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, głównie ze względu na większą dopłatę pacjenta do leku do leku w związku z odpłatnością █████ dla pacjenta a nie odpłatnością ryczałtową jak w przypadku insuliny. Należy jednak zauważyć, że większy koszt dla pacjenta przekłada się na wygodniejszą formę podania leku, tj. doustną w przypadku dapagliflozyny zamiast budzącej obawy podskórnej drogi podania insuliny. W przypadku analizy bez uwzględnienia RSA stosowanie dapagliflozyny w trójlekowej terapii doustnej, tj. w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika związane jest z większymi kosztami niż stosowanie insuliny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

Można przypuszczać, że oszacowane różnice w kosztach byłyby jeszcze niższe w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich. Zgodnie z raportem z 2014 r. dotyczącym cukrzycy w Polsce łączne koszty cukrzycy i jej powikłań w 2013 roku wyniosły od 9 do 12 mld PLN (w zależności od metody szacowania), w tym koszty pośrednie stanowiły ok. 50-60% kosztów łącznych.⁴⁷

Poza korzystnym wpływem dapagliflozyny na poziom HbA_{1c} i masę ciała (patrz *Analiza kliniczna*⁷) należy podkreślić, iż dapagliflozyna podawana jest doustnie, w przeciwieństwie do insuliny, która podawana jest w iniekcjach. Co więcej, leczenie dapagliflozyną pozwala na odsunięcie w czasie momentu leczenia insuliną przy zapewnieniu kontroli glikemii. Lęk przed iniekcją może wpłynąć na opóźnienie

wprowadzenia leczenia przeciwcukrzycowego - w badaniu Nacar 2007 wpływ leku związanego z iniekcją insuliny na przesunięcie w czasie rozpoczęcia terapii insuliną.⁴⁸

Wyniki badań wskazują, że u chorych otyłych występuje zwiększone ryzyko rozwoju insulinooporności, a tym samym trudności w kontroli glikemii oraz zwiększona częstość powikłań sercowo-naczyniowych, zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu z jakiegokolwiek powodu.^{49,50,51} 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 ze wskaźnikiem masy ciała (ang. *body mass index*; BMI) >30 kg/m².⁵² 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.⁵² Oprócz korzyści zdrowotnych bezpośrednio przekłada się to na aspekt finansowy w postaci oszczędności związanych z mniejszą liczbą hospitalizacji. Wyniki badania klinicznego włączonego do *Analizy klinicznej*⁷ (Matthaei 2015²⁹) wskazują na **utrata masy ciała podczas stosowania dapagliflozyny, co może mieć wpływ nie tylko na poprawę jakości życia chorych,⁵³ ale również 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.**

Redukcja częstości zdarzeń mikro- i makroangiopatycznych prognozowana była dla DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU również w analizie ekonomicznej do zlecenia 240/2014 (patrz tabela 57 w analizie weryfikacyjnej).^{26,27} Według Najwyższej Izby Kontroli „koszty leczenia powikłań cukrzycy są znacznie wyższe niż samej choroby - w leczeniu szpitalnym ponad trzykrotnie”.³⁵ Zgodnie z wynikami analizy Kawalec 2004 koszty leczenia powikłań makro- (choroba niedokrwienna serca, zaburzenia krążenia mózgowego) i mikroangiopatycznych (retinopatia, nefropatia, neuropatia, i makroangiopatie) cukrzycy poniesione przez płatnika publicznego (kasy chorych) w 2002 roku wyniosły 435,2 mln PLN (w tym: koszty hospitalizacji z powodu powikłań makroangiopatycznych - 90,5 mln PLN, koszt hospitalizacji z powodu powikłań mikroangiopatycznych - 163,9 mln PLN, koszty leczenia ambulatoryjnego - 180,8 mln PLN).⁵⁴ Z kolei w przypadku cukrzycy typu 2 koszty leczenia powikłań w 2016 r., oszacowane w raporcie NIK w oparciu o dane NFZ, wyniosły 395,2 mln PLN (tj. ponad 3-krotnie większe od kosztów leczenia cukrzycy, które oszacowano na 122,4 mln PLN).⁵⁵ Zgodnie z raportem NIK największy udział w strukturze kosztów leczenia powikłań cukrzycy w ramach hospitalizacji w 2016 r. miały: choroby serca (86%), udary (11%) i zespół stopy cukrzycowej (2%).⁵⁵

[Redacted text block]

Podsumowując, w przypadku uwzględnienia RSA stosowanie dapagliflozyny w trójlekowej terapii doustnej, tj. w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika związane jest z takimi samymi kosztami (lub mniejszymi w przypadku uwzględnienia oszczędności w związku z unikniętymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wyniku stosowania dapagliflozyny zamiast insuliny) jak stosowanie insuliny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w przypadku perspektywy NFZ oraz z kosztem większym od stosowania insuliny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w przypadku perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, głównie ze względu na większą dopłatę pacjenta do leku w związku z odpłatnością [redacted] dla pacjenta a nie odpłatnością ryczałtową jak w przypadku insuliny. Należy jednak zauważyć, że większy koszt dla pacjenta przekłada się na wygodniejszą formę podania leku, tj. doustną w przypadku dapagliflozyny zamiast budzącej obawy podskórnej drogi podania insuliny. W przypadku analizy bez uwzględnienia RSA stosowanie dapagliflozyny w trójlekowej terapii doustnej, tj. w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika związane jest większymi kosztami niż stosowanie insuliny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika.

[Redacted text block]

Dodatkowe koszty wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów wytycznych klinicznych

(w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), agencje oceny technologii medycznych oraz refundowanej w większości krajów Unii Europejskiej.

Co więcej, istnieje podgrupa pacjentów, u których nie można zintensyfikować leczenia ze względu na ryzyko hipoglikemii w następstwie intensyfikacji terapii, w tym terapii insuliną.⁵⁶ Dla tych pacjentów leczenie dapagliflozyną pozwala na odsunięcie w czasie momentu wprowadzenia insulinoterapii przy zapewnieniu kontroli glikemii. Poza korzystnym wpływem dapagliflozyny na poziom HbA_{1c} i masę ciała (patrz *Analiza kliniczna*⁷) należy podkreślić, iż dapagliflozyna podawana jest doustnie, w przeciwieństwie do insuliny, która podawana jest w iniekcjach. Doustna droga podania dapagliflozyny jest kluczowym czynnikiem pozwalającym na odroczenie intensyfikacji leczenia związanej z obawą przed wstrzyknięciem insuliny. Do powstania psychologicznej obawy przed wstrzyknięciem insuliny (ang. *psychological insulin resistance*, PIR), zdefiniowanej jako opór przed leczeniem insuliną ze strony pacjenta i lekarza, prowadzą skutki uboczne insulinoterapii - hipoglikemia oraz wzrost masy ciała.⁵⁷ Dodatkowo należy zaznaczyć, że wzrost masy ciała wiąże się ze wzrostem insulinooporności i ryzyka epizodu sercowo-naczyniowego.^{57,58,59}

W wyniku wprowadzenia finansowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 spodziewany jest zatem wzrost poziomu satysfakcji pacjentów w związku z drogą podania leku (postać doustna), istotną redukcją masy ciała oraz z odsunięciem w czasie kosztownej i budzącej obawy wśród pacjentów insulinoterapii w przypadku chorych po nieskuteczności terapii za pomocą metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika.

Wprowadzenie finansowania dapagliflozyny spowoduje oszczędności w obszarach związanych ze zmniejszeniem zużycia insuliny oraz pasków i nakłuwaczy stosowanych w celu monitorowania glukozy we krwi. Co więcej, w związku z korzystnym wpływem dapagliflozyny na masę ciała spodziewane jest mniejsze ryzyko epizodu sercowo-naczyniowego, co potwierdzają wyniki badań klinicznych (Nyström 2017¹⁸, DECLARE¹⁹). Wprowadzenie finansowania dapagliflozyny może spowodować zatem również obniżenie trudnych do dokładnego oszacowania kosztów leczenia powikłań (koszty opieki nad chorym w postaci kosztów hospitalizacji i wizyt specjalistycznych oraz koszty monitorowania poziomu glukozy we krwi), edukacji chorych, wizyt i zwolnień lekarskich, rent, przedwczesnych emerytur, opieki sprawowanej nad chorymi przez bliskich, przedwczesnej śmierci, utraty produktywności chorych i innych kosztów związanych z cukrzycą typu 2. Z tego powodu można przypuszczać, że oszacowane różnice w kosztach byłyby jeszcze niższe w perspektywie społecznej (tj. w następstwie uwzględnienia kosztów pośrednich).

Podsumowując, stosowanie dapagliflozyny w trójlekowej terapii doustnej, tj. w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w cukrzycy typu 2 u dorosłych chorych po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z wyłączeniem insuliny, z określonym poziomem HbA_{1c} \geq 8% w okresie 6 miesięcy, przyniesie

choremu korzyści w postaci prawidłowej kontroli glikemii i obniżenia masy ciała, co może wpłynąć na zmniejszenia ryzyka powikłań związanych z cukrzycą a przez to na zmniejszenie długości i częstości hospitalizacji, oraz poprawienia jakości życia poprzez odroczenie insulinoterapii i niezwykle dogodną i niebudzącą obaw drogę podania leku, tj. drogę doustną (dapagliflozyna ma postać tabletek powlekanych).

Dostęp do terapii dapagliflozyną będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych alternatywę dla aktualnie dostępnego leczenia oraz umożliwi lekarzom na zindywidualizowanie i zintensyfikowanie leczenia w zależności od cech pacjenta i celów terapeutycznych, co jest zgodne z najnowszymi polskimi zaleceniami leczenia cukrzycy¹⁷.

18 Aneksy

Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – strategia wyszukiwania i schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny oraz spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy

Tabela 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 29.10.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	219 311
#2	Cost allocation [MH]	1 98
#3	Cost-benefit analysis [MH]	74 451
#4	Cost control [MH]	31 975
#5	Cost savings [MH]	10 933
#6	Cost of illness [MH]	24 134
#7	Cost sharing [MH]	4 265
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	219 311
#9	dapagliflozin [nm]	429
#10	dapagliflozin [tw]	707
#11	forxiga [tw]	15
#12	BMS 512148 [tw]	7
#13	BMS512148 [tw]	2
#14	BMS-512148 [tw]	7
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	788
#16	#8 AND #15	14

Pominięto słowa kluczowe: *2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol* oraz *(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol* dające 0 trafień.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 29.10.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	78 526
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	135 424

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#3	'Cost of illness'/exp	17 675
#4	'Cost control'/exp	62 964
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 176
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	269 418
#7	dapagliflozin/exp	2 305
#8	dapagliflozin:ti,ab,kw	1 561
#9	forxiga:ti,ab,kw	28
#10	'BMS 512148':ti,ab,kw	8
#11	'BMS512148':ti,ab,kw	2
#12	'BMS-512148':ti,ab,kw	8
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR OR #11 OR #12	2 425
#14	#6 AND #13	94

Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 29.10.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	9 552
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	4
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	6 205
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	557
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	402
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	771
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	41
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	9 552
#9	(dapagliflozin):ti,ab,kw	480
#10	(forxiga):ti,ab,kw	5
#11	(BMS 512148):ti,ab,kw	7
#12	(BMS512148):ti,ab,kw	0
#13	(BMS-512148):ti,ab,kw	7
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	483
#15	#8 AND #14	2 (Trials)

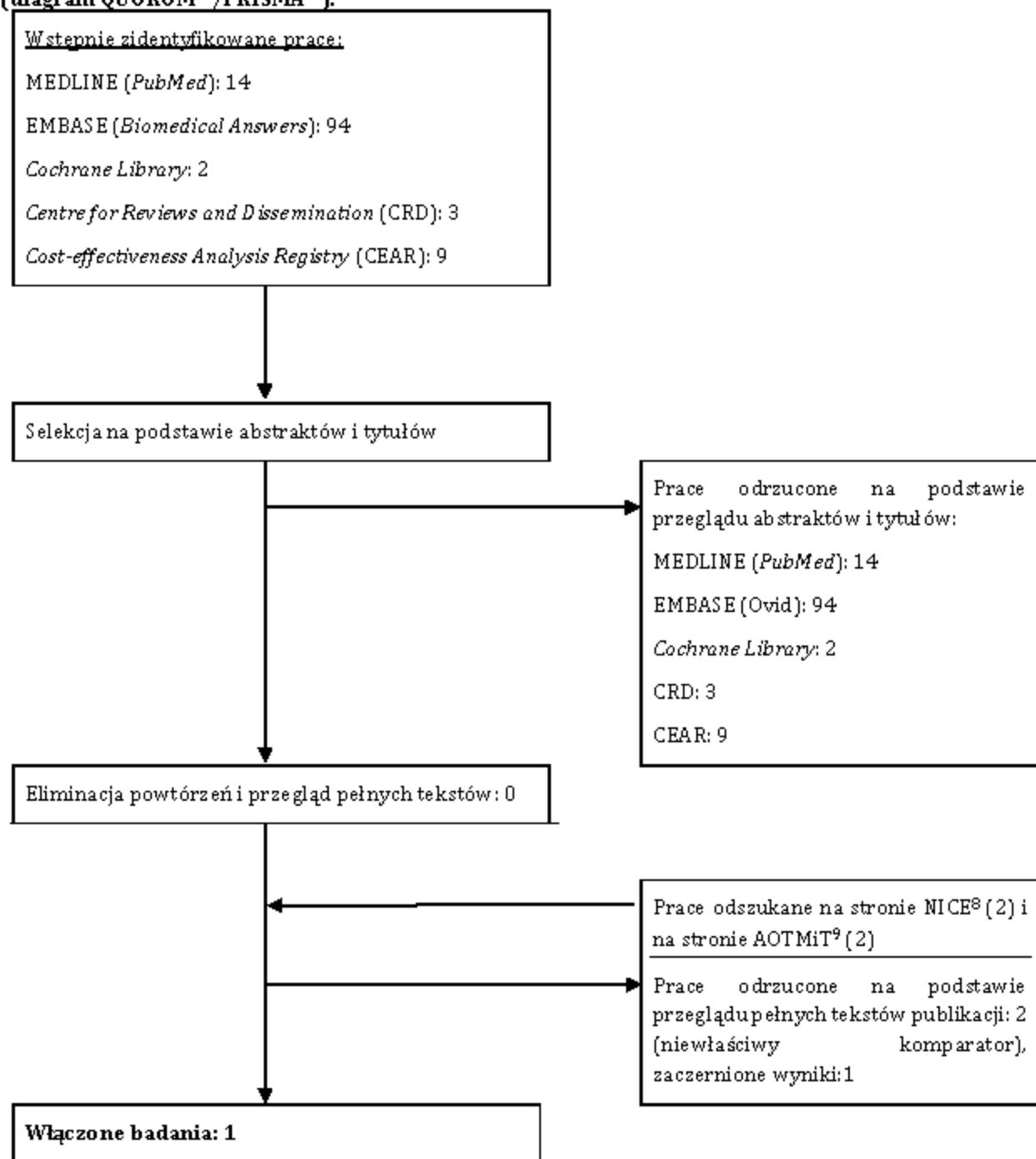
Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 29.10.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	cost*	24 376
#2	dapagliflozin	17
#3	forxiga	1
#4	BMS 512148	1
#5	BMS512148	0
#6	BMS-512148	1
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR#6	17
#8	#1 AND #7	3

Tabela 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 29.10.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	dapagliflozin	9
#2	forxiga	1
#3	BMS 512148	0
#4	BMS512148	0
#5	BMS-512148	0
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	9

Rysunek 3. Schemat kolejnych etapów w wyszukiwaniu i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny (diagram QUOROM²⁴/PRISMA²⁵).



⁸ National Institute for Health and Care Excellence

⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej (<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna>).

Tabela 34. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Zlecenie 240/2014	Zlecenie MZ nr 240/2014. Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884.

Tabela 35. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu systematycznego.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	National Institute for Health and Care Excellence. Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. Technology appraisal guidance [TA288] Published date: 26 June 2013 (last updated: 23 November 2016).	niewłaściwy komparator (dla populacji z niewystarczającą kontrolą na MET+SU)
2	National Institute for Health and Care Excellence. Dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes. Technology appraisal guidance [TA418] Published date: 23 November 2016.	niewłaściwy komparator (dla populacji z niewystarczającą kontrolą na MET+SU)
3	Zlecenie MZ nr 144/2013. Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych, EAN 590999097584.	zaczernione wyniki

Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – strategia wyszukiwania i schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności zdrowia pacjentów z cukrzycą oraz spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy

Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności z drowia pacjentów z cukrzycą w Polsce w systemie bazy MEDLINE (PióMed) do dnia 29.10.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	EQ-5D	6 367
#2	EQ5D	457
#3	EQ AND 5D	6 401
#4	euroqol	4 472
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	8 705
#6	Diabetes Mellitus [MESH]	390671
#7	Diabetes Mellitus [tw]	393679

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#8	Diabetes [tw]	555830
#9	#6 OR #7 OR #8	586694
#10	Poland [tw]	52839
#11	Polish [tw]	14482
#12	#10 OR #11	329004
#13	#5 AND #9 AND #12	5

Rysunek 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności zdrowia pacjentów z cukrzycą – (diagram QUOROM²⁴/PRISMA²⁵).

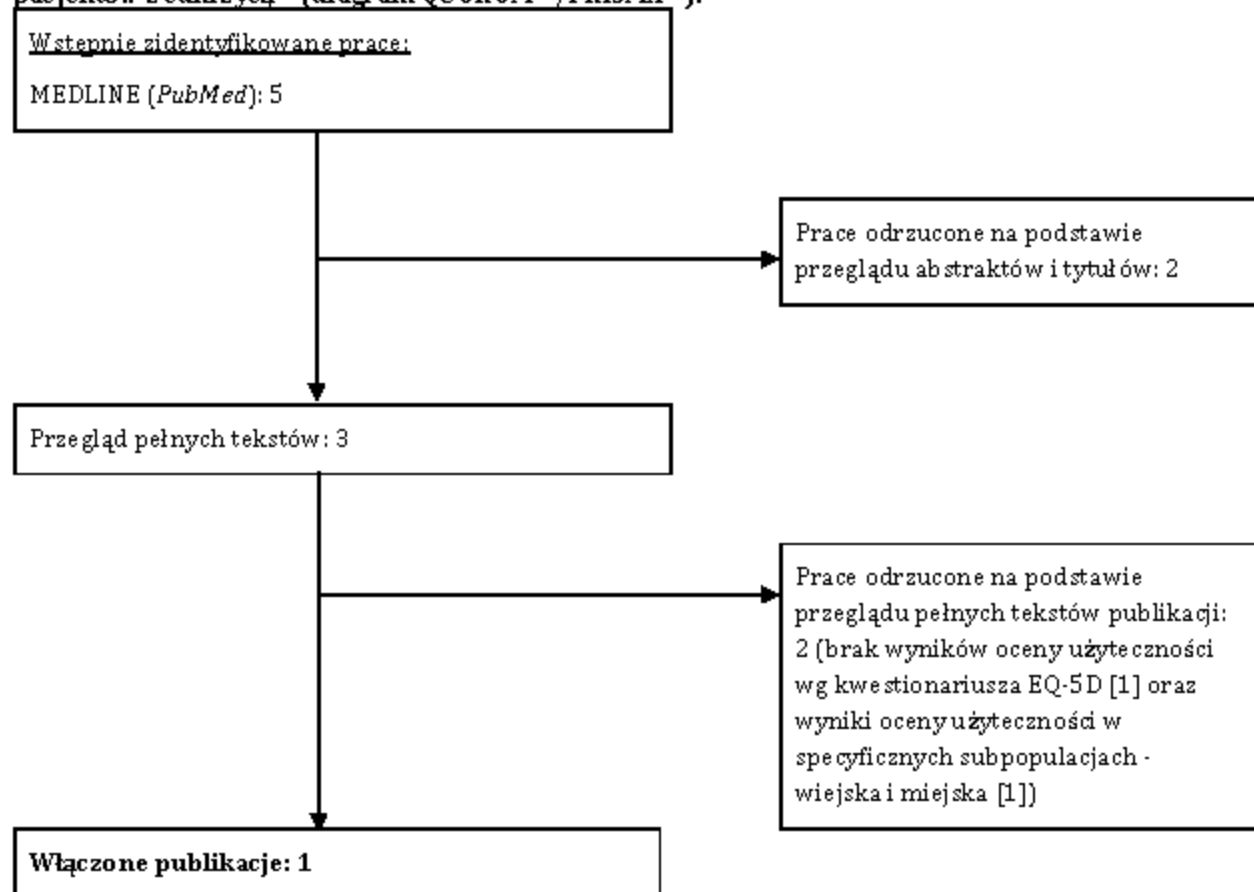


Tabela 37. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Golicki 2015	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. <i>Adv Clin Exp Med</i> . 2015 Jan-Feb;24(1):139-46. doi: 10.17219/acem/38137.

Tabela 38. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Dudzińska M, Tarach JS, Burroughs TE, Zwolak A, Matuszek B, Smoleń A, Nowakowski A. Validation of the Polish version of Diabetes Quality of Life - Brief Clinical Inventory (DQL-BCI) among patients with type 2 diabetes. <i>Arch Med Sci</i> . 2014 Oct 27;10(5):891-8. doi: 10.5114/aoms.2014.46210. Epub 2014 Oct 23.	brak wyników oceny użyteczności wg kwestionariusza EQ-5D
2	Dudzińska M, Tarach JS, Zwolak A, Kurowska M, Malicka J, Smoleń A, Nowakowski A. Type 2 diabetes mellitus in relation to place of residence: evaluation of selected aspects of socio-demographic status, course of diabetes and quality of life -- a cross-sectional study. <i>Ann Agric Environ Med</i> . 2013;20(4):869-74.	wyniki oceny użyteczności w specyficznych subpopulacjach (wiejska i miejska)

Aneks 3. Dawki insuliny – przegląd

Celem przeglądu była identyfikacja dawki insuliny stosowanej w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem u chorych cukrzycą typu 2, wcześniej nieleczonych insuliną.

Do analizy włączono badanie spełniające następujące kryteria

Populacja (P):

- dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni lekami doustnymi.

Interwencja (I)/Komparatory (C):

- insulina (niezależnie do jej typu) w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika:
 - co najmniej 60% populacji leczonej insuliną i metforminą
 - co najmniej 30% populacji leczonej insuliną, metforminą i pochodną sulfonilomocznika;
- niezależenie od przyjętego schematu dostosowania dawki insuliny, w tym badania typu „treat-to-target” (TTT).

Punkty końcowe (O):

- dawka insuliny.

Rodzaj badań (S):

- badania prospektywne z randomizacją.

Język:

- języku angielskim.

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
- liczebność poniżej 50 chorych w ramieniu badanym
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych,
- badania przeprowadzone w subpopulacjach chorych (m.in. chorzy starsi, populacja azjatycka).

Pod kątem badań pierwotnych przeszukano bazę MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 7 listopada 2018 r., Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████).

Z 490 abstraktów zidentyfikowano 86 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem włączenia do niemiejszej analizy.

Tabela 39. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących dawki insuliny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 7.11.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Diabetes Mellitus, Type 2 [mh]	117 885
#2	"type 2 diabetes mellitus"[tw] OR "diabetes mellitus, type 2"[tw]	130 785
#3	#1 OR #2	130 969
#4	insulin[mh]	177 536
#5	insulin[TIAB]	334 330
#6	#4 OR #5	368 064
#7	metformin[mh]	11 462
#8	metformin[TIAB]	16 932
#9	#7 OR #8	18 566
#10	Sulfonylurea Compounds[mh]	18 564
#11	sulfonylurea[TIAB]	5 340
#12	#10 OR #11	20 862

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#13	#3 AND #6 AND #9 AND #12	1 167
#14	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB]	1 144 276
#15	#13 AND #14	490

Finalnie do przeglądu włączono 24 publikacje z czego do analizy włączono 39 ramion - patrz Tabela 40.

Dodatkowo digitalizowano dostępne w publikacjach wykresy wskazujące na zależność dawki insuliny od czasu - patrz tabele poniżej.

W przypadku raportowania dawki insuliny w przeliczeniu na kg, średnią dawkę szacowano na podstawie danych z charakterystyk chorych dostępnych w publikacji.

Wyekstrahowane dane opracowano uśredniając dostępne wyniki dla tożsamyh okresów a następnie przyjmując najlepiej dopasowany trend (trend potęgowy; $R^2=77\%$).

Średnią dawkę insuliny w całym 2-letnim horyzoncie obliczono z wykorzystaniem wyniku całki oznaczonej od 0 do 104 tygodnia i dzieląc otrzymane pole pod krzywą przez 104 okresy.

Tabela 40. Charakterystyka ramion włączonych do analizy dawekowania insuliny.

Badanie	Typ badania*	Ramię	N	Odsetek chorych na MET, %	Odsetek chorych na MET+SU, %	Długość cukrzycy, lata	INS wcześniej	Typ INS	Dawka początkowa, IU	Dawka końcowa, IU	Długość obserwacji, tyg.
Aroda 2017		GLA+OADs	360	100%	52%	8,6	nie	GLA	10,0	29,2	24
Bergental 2009 BIASp(x1)	TTT	BIAsp30(x1)	124	100%	100%	8,40	nie	BIAsp30(x1)	12,0	44,9	24
Bergental 2009 BIASp(x2)	TTT	BIAsp30(x2)	124	100%	100%	9,90	nie	BIAsp30(x1)	12,0	96,1	24
Elickle 2009		GLA+OADs	104	100%	100%	10,0	nie	GLA	10,2	23,0	49
Bretzel 2008 GLA	TTT	GLA+OADs	204	78%	70%	9,00	nie	GLA	9,9	42,4	44
Bretzel 2008 posił	TTT	posiłkowa+OADs	208	76%	70%	8,50	nie	posiłkowa	12,0	45,0	44
Diamant 2010		GLA+MET+/-SU	223	100%	30%	7,8	nie	GLA	10,0	31,2	26
Diamant 2012		GLA+MET+/-SU	223	100%	30%	7,8	nie	GLA	10,0	34,8	84
Diamant 2014		GLA+MET+/-SU	223	100%	30%	7,8	nie	GLA	10,0		156
Esposito 2008 GLA	TTT	GLA+MET+SU	58	100%	100%	8,20	nie	GLA	10,0	57,0	36
Esposito 2008 NPH	TTT	NPH+MET+SU	58	100%	100%	7,80	nie	NPH	10,0	52,0	36
Giorgino 2015		GLA+MET+SU	262	100%	100%	9,0	nie	GLA	10,0	29,0	78
Heine 2015		GLA+MET+SU	244	100%	100%	9,2	nie	GLA	10,0	25,0	26
Herman 2011 GLA	TTT	GLA+MET+SU	635	100%	100%	9,80	nie	GLA	10,0	37,4	24
Herman 2011 LisMix25	TTT	LIS MIX25/70+MET+SU	639	100%	100%	9,70	nie	LIS MIX25/70	10,0	44,9	24
Holman 2007 BIASp	TTT	BIAsp30+MET+SU	235	100%	100%	9,00	nie	BIAsp30	16,0	48,0	52
Holman 2007 DET	TTT	DET+MET+SU	234	100%	100%	9,00	nie	DET	16,0	42,0	52
Holman 2007 posił	TTT	posił+MET+SU	239	100%	100%	9,00	nie	posiłkowa	18,0	56,0	52
Holman 2009 BIASP	TTT	BIAsp30+MET+SU	235	100%	100%	9,00	nie	BIAsp30	16,0	70,0	156
Holman 2009 DET	TTT	DET+MET+SU	234	100%	100%	9,00	nie	DET	16,0	88,0	156
Holman 2009 posił	TTT	posił+G68+MET+SU	239	100%	100%	9,00	nie	posiłkowa	18,0	86,0	156

Badanie	Typ badania*	Famie	N	Odsetek chorych na MET, %	Odsetek chorych na MET+SU, %	Długość cukrzycy, lata	INS wcześnie j	Typ INS	Dawka początkowa, IU	Dawka końcowa, IU	Długość obserwacji, tyg.
Home 2015		GLA+MET+SU	354	100%	100%	9,1	nie	GLA	15,4	30,7	36
Home 2015		NPH+MET+SU	350	100%	100%	9,4	nie	NPH	15,5	32,4	36
Janka 2005	TTT	GLA+MET+SU	177	100%	100%	9,90	nie	GLA	9,9	28,2	24
Meneghini_2013_DEG	TTT	IDEG+OADs	104	91%	66%	10,30	nie	DEG	10,0	40,9	26
Meneghini_2013_DEGflex	TTT	IDEGflex+OADs	119	91%	66%	10,80	nie	DEGflex	10,0	41,1	26
Meneghini_2013_GLA	TTT	GLA+OADs	94	91%	66%	10,80	nie	GLA	10,0	40,7	26
Nauck 2007		BIAsp30++MET+SU	248	100%	100%	10,0	nie	BIAsp30	15,7	24,4	52
Riddle 2003_GLA	TTT	GLA+MET+SU	367	82%	71%	8,40	nie	GLA	10,0	47,2	24
Riddle 2003_NPH	TTT	NPH+MET+SU	389	84%	74%	9,00	nie	NPH	10,0	41,8	24
Rosenstock 2006	TTT	GLA+MET+SU	104	100%	100%	8,50	nie	GLA	10,0	39,0	24
Russell-Jones 2015		GLA+MET+SU	232	100%	100%	9,7	nie	GLA		24,0	26
Strojek 2009_BIASP	TTT	BIAsp30++MET+SU	231	100%	100%	9,10	nie	BIAsp30	12,0	26,9	26
Strojek 2009_GLA	TTT	GLA++MET+SU	238	100%	100%	9,50	nie	GLA	12,0	24,4	26
Swinnen 2010_DET	TTT	DET+OADs	486	100%	86%	9,70	nie	DET	17,0	76,5	24
Swinnen 2010_GLA	TTT	GLA+OADs	478	100%	86%	10,10	nie	GLA	16,6	43,5	24
Weissman 2014		GLA+MET+/-SU	241	100%	82%	8,2	nie	GLA	10,1	35,1	52
Yki-Jarvinen 2007_grup	TTT	edukacja grupowa	58	100%	79%	8,00	nie	GLA		56,0	24
Yki-Jarvinen 2007_ind	TTT	edukacja indywidualna	63	100%	84%	7,00	nie	GLA		62,0	24

*TTT - badanie typu „treat-to-target”

Tabela 41. Dane odczytane z wykresów - Home 2015.

Ramię NPH		Ramię GLA	
Tydzień	Dawka, IU	Tydzień	Dawka, IU
0	15,73	0	15,54
2	17,46	2	17,67
3	18,74	3	19,04
5	19,96	3	20,22
7	21,83	5	22,35
9	23,53	8	24,24
11	24,81	10	25,90
12	26,11	12	27,06
14	26,59	13	27,65
16	27,34	16	28,48
20	28,31	20	29,52
24	29,36	24	30,84
28	30,02	27	31,29
33	30,73	32	32,48
36	30,99	36	32,98

Tabela 42. Dane odczytane z wykresów - Diamant 2014

Ramię GLA	
Tydzień	Dawka, IU
0	10,08
1	11,84
2	14,93
4	19,14
6	22,18
8	24,95
10	27,29
14	28,63
18	29,64
22	30,38
26	31,18
36	32,46
48	32,93
60	34,00
72	33,62
84	34,79
96	34,84
108	36,54
120	37,81

132	38,93
144	38,29
156	38,71

Tabela 43. Dane odczytane z wykresów – Blickle 2009.

Ramię GLA	
Tydzień	Dawka, IU
1	10,22
6	12,89
12	14,33
17	15,35
22	17,89
28	19,50
33	20,31
38	21,20
44	22,94
49	22,98

Tabela 44. Dane odczytane z wykresów – Holman 2007.

Ramię INSpółkowa		Ramię BIASp		Ramię DET	
Tydzień	Dawka, IU	Tydzień	Dawka, IU	Tydzień	Dawka, IU
1	16,00	1	18,00	1	16,00
7	34,92	6	27,44	5	22,06
13	39,49	12	32,09	11	26,04
25	47,04	24	36,18	23	31,57
39	50,35	38	40,80	37	36,57
52	53,48	52	46,68	52	41,74
57	56,59	56	46,43	55	45,28
61	59,72	60	49,61	59	53,59
66	64,41	78	57,24	65	58,83
79	67,53	91	60,42	78	66,22
92	71,60	104	62,01	90	73,92
105	75,04	118	64,87	103	81,01
118	79,10	131	67,73	116	88,40
131	82,85	144	68,37	130	87,17
145	83,16	156	70,00	143	89,94
156	86,00			156	88,00

Tabela 45. Lista badań włączonych do analizy dawkow ania insuliny.

Nr	Oznaczenie	Referencja
1	Weissman 2014	Weissman PN, Carr MC, Ye J, Cirkel DT, Stewart M, Perry C, Pratley R. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. <i>Diabetologia</i> . 2014 Dec;57(12):2475-84.
2	Russell-Jones 2015	Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. <i>Diabetologia</i> 2009;52:2046-5.
3	Nauck 2007	Nauck MA, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspartin patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. <i>Diabetologia</i> 2007;50:259-67
4	Home 2015	Home PD, Bolli GB, Mathieu C, Deerochanawong C, Landgraf W, Candelas C, Pilorget V, Dain MP, Riddle MC. Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naïve people with type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2015 Jan;17(1):15-22.
5	Heine 2015	Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> . 2005;143:559-69
6	Giorgino 2015	Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). <i>Diabetes Care</i> . 2015 Dec;38(12):2241-9.
7	Diamant 2014	Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, Stranks S, Han J, Malloy J, Boardman MK, Trautmann ME. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2014 Jun;2(6):464-73.
8	Diamant 2012	Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Guerci B, MacConell L, Haber H, Scism-Bacon J, Trautmann M. Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. <i>Diabetes Care</i> . 2012 Apr;35(4):683-9.
9	Diamant 2010	Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, Trautmann M. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. <i>Lancet</i> . 2010 Jun 26;375(9733):2234-43

Nr	Oznaczenie	Referencja
10	Blickle 2009	Blicklé JF, Hancu N, Filetic M, Profozic V, Shestakova M, Dain MP, Jacqueminet S, Grimaldi A. Insulin glargine provides greater improvements in glycaemic control vs. intensifying lifestyle management for people with type 2 diabetes treated with OADs and 7-8% A1c levels. The TULIP study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2009 Apr;11(4):379-86.
11	Aroda 2017	Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Filetic M, Rose L, Axelsen M, Rowe E, DeVries JH. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2017 May;5(5):355-366.
12	Yki-Jarvinen 2007	Yki-Järvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, Bystedt T, Caldwell I, Davies M, Lahdenperä S, Nijpels G, Vähätalo M. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. <i>Diabetes Care.</i> 2007 Jun;30(6):1364-9.
13	Swinnen 2010	Swinnen SG, Dain MP, Aronson R, et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. <i>Diabetes Care.</i> 2010;33(6):1176-8.
14	Strojek 2009	Strojek K, Bebakar WMW, Khutsoane DT, et al. Oncedaily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. <i>Curr Med Res Opin</i> 2009;25:2887-94.
15	Rosenstock 2006	Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. <i>Diabetes Care.</i> 2006 Mar;29(3):554-9.
16	Riddle 2003	Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. <i>Diabetes Care.</i> 2003 Nov;26(11):3080-6.
17	Meneghini 2013	Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care.</i> 2013;36(4):858-64.
18	Janka 2005	Janka HU, Flewe G, Riddle MC, et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2005;28:254-9.

Nr	Oznaczenie	Referencja
19	Holman 2009	Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2009 Oct 29;361(18):1736-47.
20	Holman 2007	Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2007;357:1716-30
21	Herman 2011	Herman WH, Buse JB, Arakaki RF, et al. Concomitant oral antihyperglycemic agent use and associated treatment outcomes after initiation of insulin therapy. <i>Endocr Pract</i> 2011;17:563-7.
22	Esposito 2008	Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Gualdiero R, Schisano B, Ceriello A, Beneduce F, Feola G, Giugliano D. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. <i>Ann Intern Med.</i> 2008 Oct 21;149(8):531-9.
23	Bretzel 2008	Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, Owens DR, Bradley C, Linn T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2008 Mar 29;371(9618):1073-84.
24	Bergental 2009	Bergental R, Lewin A, Bailey T, et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70/30 versus exenatide in subjects with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control with metformin and a sulfonylurea. <i>Curr Med. Res Opin</i> 2009;25:65-75.

Aneks 4. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ⁹

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	14	tak
	b) analizę wrażliwości,	14	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?	12.1, Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – strategia wyszukiwania i schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny oraz spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy	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:	14, 14.1.4, 14.2.4	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	14	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	14.1.4, 14.2.4	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	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 minimalizacji kosztów

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 prognozy,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	9.5, 10	tak
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6, 7, 8, 9, 10, 13,	tak
dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie w 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?	Załączony do analizy.	tak
3 Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	14	tak
4 Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	14.1.3, 14.2.3	tak
5 Czy jeżeli wnioskowane w warunkach 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:		
z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	14	tak
bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	14	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
6	<p>Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.</p> <p>Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:</p>		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	14.1.4, 14.2.4	tak
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	14.1.4, 14.2.4	tak
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	14.1.4, 14.2.4	tak
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?	8	Nie dotyczy

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
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?	12.2, Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - strategia wyszukiwania i schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności zdrowia pacjentów z cukrzycą oraz spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	13	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	13	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	14	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	6, 14	tak
	z perspektywy w spółnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	6, 14	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	7	tak

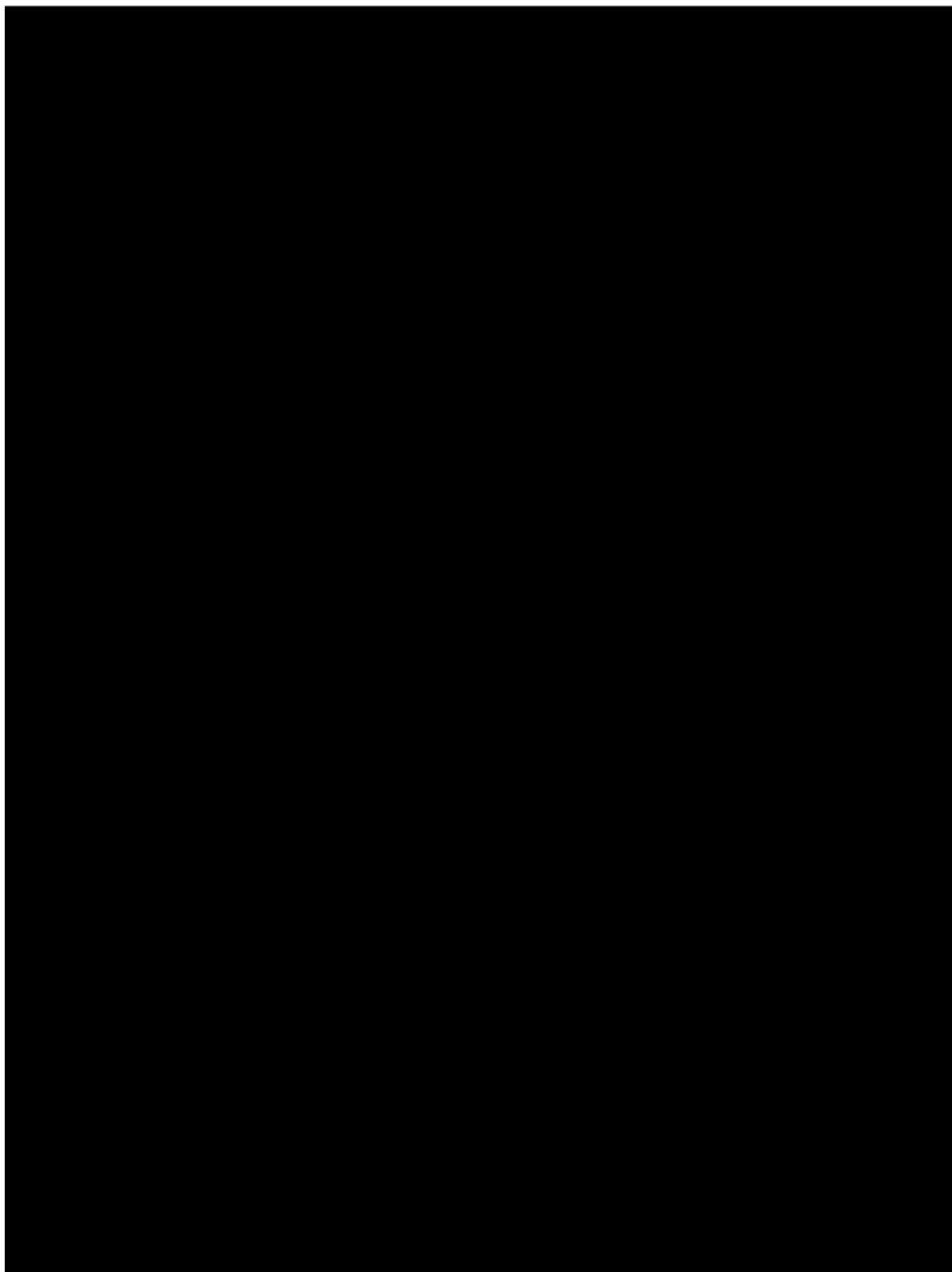
	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych - strategia wyszukiwania i schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny oraz spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy. Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - strategia wyszukiwania i schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności zdrowia pacjentów z cukrzycą oraz spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	w tekście	

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





Spis tabel

Tabela 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.....	14
.....	27
.....	27
.....	28
Tabela 5. Koszt dzienny zakupu dapagliflozyny (10 mg, 1 DDD).....	28
Tabela 5. Zestawienie wyników długofalowych z badań o najdłuższych horyzontach czasowych obserwacji.....	34
Tabela 6. Koszty jednostkowe insuliny NPH.	36
Tabela 7. Koszty jednostkowe zakupu igieł służących do podania insuliny.*	37
.....	39
Tabela 9. Koszty jednostkowe nakłuwaczy.*.....	39
Tabela 10. Koszty jednostkowe pasków diagnostycznych.	41
Tabela 11. Koszty dzienne uwzględnione w analizie.	44
Tabela 12. Zdarzenia sercowo-naczyniowe (zakończone i niezakończone zgonem).....	46
Tabela 13. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – parametry uwzględnione w szacowaniu kosztu zbiorczego.	48
Tabela 14. Średni koszt leczenia zdarzenia sercowo-naczyniowego uwzględniony w analizie.....	48
Tabela 15. Wyniki zdrowotne przyjęte w analizie ilorazu kosztu i efektu.	50
Tabela 16. Wyniki analizy ekonomicznej ze Zlecenia MZ nr 240/2014.....	53
Tabela 17. Koszty dzienne uwzględnione w analizie.	56
Tabela 18. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: różnica kosztów stosowania DAPA+MET+SU i INS+MET+SU, PLN.	57
Tabela 19. Koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych, PLN.....	59
Tabela 20. Podsumowanie wyników porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU, PLN.....	60
Tabela 21. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: CZN za opak. DAPA, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania DAPA+MET+SU a INS+MET+SU jest równa zero, PLN.	61
.....	61
Tabela 22. Wyniki analizy ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych.	62
.....	62
Tabela 23. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: różnica kosztów stosowania DAPA+MET+SU i INS+MET+SU, PLN.	64
Tabela 24. Koszty leczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych, PLN.....	66
Tabela 25. Podsumowanie wyników porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU, PLN.	66
Tabela 26. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: CZN za opak. DAPA, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania DAPA+MET+SU a INS+MET+SU jest równa zero, PLN.	67
.....	67
Tabela 27. Wyniki analizy ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych.	68
.....	68
Tabela 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (<i>PubMed</i>); dane na dzień 29.10.2018 r.	82

Tabela 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (<i>Biomedical Answers</i>); dane na dzień 29.10.2018 r.....	82
Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 29.10.2018 r.....	83
Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 29.10.2018 r.	84
Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 29.10.2018 r.....	84
Tabela 33. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu systematycznego.	86
Tabela 34. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu systematycznego.	86
Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności zdrowia pacjentów z cukrzycą w Polsce w systemie bazy MEDLINE (<i>PubMed</i>) do dnia 29.10.2018 r.	86
Tabela 36. Badania włączone do przeglądu systematycznego.....	88
Tabela 37. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.	88
Tabela 38. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących dawki insuliny w systemie bazy MEDLINE (<i>PubMed</i>); dane na dzień 7.11.2018 r.....	89
Tabela 39. Charakterystyka ramion włączonych do analizy dawkowania insuliny.....	91
Tabela 40. Dane odczytane z wykresów - Home 2015.....	93
Tabela 41. Dane odczytane z wykresów - Diamant 2014.....	93
Tabela 42. Dane odczytane z wykresów - Blickle 2009.....	94
Tabela 43. Dane odczytane z wykresów - Holman 2007.....	94
Tabela 44. Lista badań włączonych do analizy dawkowania insuliny.....	95

Spis rycin

Rysunek 1. Dawka insuliny w zależności od czasu - zestawienie wyników z badań klinicznych.....	32
Rysunek 2. Dawka insuliny w zależności od czasu - wyniki uśrednione z przypisanym trendem.....	33
Rysunek 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny (diagram QUOROM ²³ /PRISMA ²⁴).....	85
Rysunek 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności zdrowia pacjentów z cukrzycą - (diagram QUOROM ²³ /PRISMA ²⁴).....	87

Piśmiennictwo

- ¹ European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego: Forxiga®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf [stan na 23.07.2018 r.].
- ² ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, październik 2018.
- ³ 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 24.10.2018 r.].
- ⁴ Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2018 r. (z dnia 12 września 2017 r.). <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20170001747> [stan na 30.10.2018 r.]
- ⁵ Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2019 r. (z dnia 11 września 2018 r.). <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20170001747> [stan na 30.10.2018 r.]
- ⁶ WHO ATC/DDD Index 2018. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [stan na 17.07.2018 r.].
- ⁷ ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, październik 2018.
- ⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy Opti-Pen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz zHbA1c≥8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Marzec 2013 r. http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf [stan na 24.10.2018 r.].
- ⁹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> [stan na 27.07.2018 r.].
- ¹⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [stan na 30.10.2018 r.].
- ¹¹ Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. <http://www.nfz.gov.pl/> [stan na 30.10.2018 r.].

¹² Diabetyk24. <http://diabetyk24.pl/> [stan na 03.08.2018 r.].

¹³ Del Prato S, Nauck M, Durán-García S, Maffei L, Rohwedder K, Theuerkauf A, Parikh S. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Jun;17(6):581-90.

¹⁴ Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, Stranks S, Han J, Malloy J, Boardman MK, Trautmann ME. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Jun;2(6):464-73.

¹⁵ Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Oct 29;361(18):1736-47.

¹⁶ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Charakterystyka Produktu Leczniczego: Insulatard Penfill®. http://leki.urpl.gov.pl/files/InsulatardPenfill_zawiesina_wklad_100mjml.pdf [stan na 24.10.2018 r.]

¹⁷ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2018). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. 2018, tom 4, nr 1.

¹⁸ Nyström T, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Norhammar A, Eriksson JW. Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Jan 24. doi: 10.1111/dom.12889.

¹⁹ 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*. 2018 Nov 10. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.

²⁰ Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, Carstensen B, Gulseth HL, Thuresson M, Fenici P, Nathanson D, Eriksson JW, Norhammar A, Bodegard J, Birkeland KI. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Feb;20(2):344-351. doi: 10.1111/dom.13077. Epub 2017 Sep 8.

²¹ Aestimo. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz u dokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Analiza kliniczna. Wersja 1.0. Kraków 2017.

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/029/AW/29_AW_OT_6_Jardiance_AK_L_21.04.2017.pdf [stan na 20.11.2018 r.].

²² Aestimo. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 oraz u dokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Analiza ekonomiczna (AE). Wersja 1.0. Kraków 2017.

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/029/AW/29_AW_OT_6_Jardiance_AE_21.04.2017.pdf [stan na 20.11.2018 r.].

²³ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters.

<http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [stan na 25.08.2018 r.].

²⁴ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896-900.

²⁵ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009;6(7):e1000097.

²⁶ Analiza ekonomiczna do zlecenia 240/2014 [HealthQuest, dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. Warszawa, październik 2014.]. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 24.10.2018 r.].

²⁷ Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 240/2014 [Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza weryfikacyjna, Nr: AOTM-OT-4350-42/2014, styczeń 2015 r.]. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 24.10.2018 r.].

²⁸ 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.

²⁹ Matthaai S, Bowering K, Rohwedder K, Grohl A, Parikh S; Study 05 Group. Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulfonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):365-72. doi: 10.2337/dc14-0666. Epub 2015 Jan 15.

³⁰ Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2046-55.

³¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

³² Kinalska I, Niewada M, Glogowski C, Krzyzanowska A, Gierczynski J, Latek M, and Kaminski B. Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce (Badanie CODIP). *Diabetologia Praktyczna* 2004;5(1):1-8.

³³ Williams R, Van GL, Lucioni C. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:S13-7.

³⁴ Jonsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002;45:S5-12.

- ³⁵ Najwyższa Izba Kontroli. NIK o profilaktyce i leczeniu cukrzycy typu 2. <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-profilaktyce-i-leczeniu-cukrzycy-typu-2.html> [stan na 05.11.2018 r.].
- ³⁶ Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- ³⁷ Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-12.
- ³⁸ Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
- ³⁹ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2018). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. *Diabetologia Praktyczna* 2018;4(1):1-94.
- ⁴⁰ Zlecenie MZ nr 144/2013. Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 590999097584. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bip.odd.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 29.10.2018 r.].
- ⁴¹ Zlecenie MZ nr 240/2014. Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bip.odd.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 29.10.2018 r.].
- ⁴² AstraZeneca. Farxiga achieved a positive result in the Phase III DECLARE-TIMI 58 trial, a large cardiovascular outcomes trial in 17,000 patients with type-2 diabetes. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/farxiga-achieved-a-positive-result-in-the-phase-iii-declare-timi-58-trial-a-large-cardiovascular-outcomes-trial-in-17000-patients-with-type-2-diabetes-24092018.html> [stan na 29.10.2018 r.].
- ⁴³ ClinicalTrials.gov. Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58). NCT01730534. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01730534> [stan na 29.10.2018 r.].
- ⁴⁴ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Bansilal S, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JP, Gause-Nilsson IA, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J*. 2018 Jun;200:83-89. doi: 10.1016/j.ahj.2018.01.012. Epub 2018 Feb 7.
- ⁴⁵ Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP, Cahn A, Kato ET, Silverman MG, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson IAM, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS, Wiviott SD. DECLARE-TIMI 58: Participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab*. 2018 May;20(5):1102-1110. doi: 10.1111/dom.13217. Epub 2018 Feb 14.
- ⁴⁶ Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2018 Nov 9. pii: S0140-6736(18)32590-X doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X. [Epub ahead of print]
- ⁴⁷ Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o. Cukrzyca - Ukryta pandemia. Sytuacja w Polsce - Edycja 2014. <http://www.pfed.org.pl/uploads/1/9/9/8/19983953/cukrzycaukrytapandemia2014.pdf> [stan na 05.11.2018 r.].
-

- ⁴⁸ Nakar S, Yitzhaki G, Rosenberg R, Vinker S. Transition to insulin in Type 2 diabetes: family physicians' misconception of patients' fears contributes to existing barriers. *J Diabetes Complications* 2007;21:220-6.
- ⁴⁹ 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.
- ⁵⁰ The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
- ⁵¹ Garcia-Estévez DA, Araújo-Vilar D, Saavedra-González A, Fiestras-Janeiro G, Cabezas-Cerrato J. Analysis of the relationship between body mass index, insulin resistance, and beta-cell function: a cross-sectional study using the minimal model. *Metabolism.* 2004 Nov;53(11):1462-6.
- ⁵² 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.
- ⁵³ 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.
- ⁵⁴ Kawalec P, Pilc A. Analiza kosztów leczenia powikłań cukrzycy poniesionych przez płatnika w Polsce w 2002 roku. *Diabetologia Praktyczna* 2004;5(1):9-14.
- ⁵⁵ Najwyższa Izba Kontroli. Informacja o wynikach kontroli – profilaktyka i leczenie cukrzycy typu 2. KZD.430.007.2017. <https://www.nik.gov.pl/plik/id,16361,vp,18887.pdf> [stan na 05.11.2018 r.].
- ⁵⁶ Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM. The CORE Diabetes Model: Projecting Long-term Clinical Outcomes, Costs and Costeffectiveness of Interventions in Diabetes Mellitus (Types 1 and 2) to Support Clinical and Reimbursement Decision-making. *Curr Med Res Opin* 2004;20:5-26.
- ⁵⁷ Brod M., Kongso J.H., Lessard S., Christensen T.L. Psychological insulin resistance: patient beliefs and implications for diabetes management. *Qual Life Res* 2009;18:23-32.
- ⁵⁸ DeFronzo R.A., Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
- ⁵⁹ Miyazaki Y., Glass L., Triplitt C., Wajcberg E., Mandarin L.J., DeFronzo R.A. Abdominal fat distribution and peripheral and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E1135-43.