

# **Forxiga<sup>®</sup> (dapagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2**

**Analiza ekonomiczna**

Warszawa, 2023



**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel. /fax +48 22 468 05 34

[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

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

**Zamawiający**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Ul. Postępu 14,

02-676 Warszawa

tel. +48 22 2457300

fax. +48 22 4853007

[www.astrazeneca.pl](http://www.astrazeneca.pl)

## **Słowa kluczowe**

dapagliflozyna, cukrzyca typu 2, analiza ekonomiczna

## Spis treści

Słowa kluczowe.....	4
Spis treści.....	5
Skróty i akronimy .....	8
Streszczenie .....	10
<b>1 Cel raportu.....</b>	<b>17</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....</b>	<b>20</b>
<b>3 Perspektywa.....</b>	<b>21</b>
<b>4 Horyzont czasowy .....</b>	<b>22</b>
<b>5 Technika analityczna .....</b>	<b>23</b>
5.1 Metody.....	23
5.2 Opis modelu .....	26
5.2.1 Struktura modelu Cardiff.....	29
5.2.2 Populacja docelowa .....	33
5.2.3 Skuteczność i bezpieczeństwo.....	35
5.2.3.1 Skuteczność.....	36
5.2.3.2 Bezpieczeństwo .....	38
5.2.4 Umieralność.....	39
5.2.5 Użyteczności.....	39
5.2.6 Parametry kosztowe.....	46
5.2.6.1 Koszty w ramieniu interwencji i komparatora .....	46
5.2.6.1.1 Struktura standardowej terapii.....	46
5.2.6.1.2 Dawkowanie leków .....	48
5.2.6.1.3 Koszt zakupu dapagliflozyny oraz uzasadnienie grupy limitowej i ceny 49	
5.2.6.1.4 Koszt nabycia pozostałych substancji czynnych .....	51
5.2.6.1.5 Koszty podania leków .....	52
5.2.6.1.6 Koszty monitorowania poziomu glukozy .....	53
5.2.6.1.7 Podsumowanie.....	55
5.2.6.2 Koszty leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych.....	57
5.2.6.3 Koszty związane z przyrostem masy ciała .....	61
5.2.7 Dyskontowanie .....	62
5.3 Walidacja modelu.....	63

5.3.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	69
5.3.1.1	Strategia wyszukiwania .....	69
5.3.1.2	Wyniki przeglądu.....	71
5.3.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	74
5.3.2.1	Strategia wyszukiwania .....	74
5.3.2.2	Wyniki przeglądu.....	76
5.4	Analiza wrażliwości.....	85
5.4.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	85
5.4.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	88
5.5	Analiza progowa.....	88
<b>6</b>	<b>Wyniki.....</b>	<b>90</b>
6.1	Perspektywa NFZ.....	91
6.2	Perspektywa łączna NFZ i pacjenta.....	94
6.3	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	97
6.4	Analiza progowa.....	99
<b>7</b>	<b>Wariant dodatkowy z uwzględnieniem zdarzeń nerkowych .....</b>	<b>101</b>
7.1	Parametry wariantu nerkowego .....	102
7.2	Wyniki wariantu nerkowego.....	103
7.2.1	Perspektywa NFZ.....	104
7.2.2	Perspektywa łączna NFZ i pacjenta.....	104
7.2.3	Analiza progowa.....	105
<b>8</b>	<b>Ograniczenia i dyskusja .....</b>	<b>106</b>
<b>9</b>	<b>Wyniki końcowe .....</b>	<b>113</b>
<b>10</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>115</b>
<b>11</b>	<b>Aneksy .....</b>	<b>118</b>
	Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych - spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy.....	118
	Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy .....	119
	Aneks 3. Tablice trwania życia .....	123
	Aneks 4. Czynniki ryzyka.....	127
	Aneks 5. Preparaty refundowane w cukrzycy .....	132
	Aneks 6. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	165
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>169</b>

<b>Spis rycin .....</b>	<b>172</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>173</b>

## Skróty i akronimy

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



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

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca AB; DAPA) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z  $HbA_{1c} \geq 7\%$  oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

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

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

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2023 r.<sup>75</sup>) jak i zagranicznych w tym między innymi ADA<sup>8</sup>, ADA i EASD<sup>9,10,11,12</sup> oraz NICE z 2022 r.<sup>13</sup> w myśl których, inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy niezależnie od kontroli glikemii. Powyższe rekomendacje są związane z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych.

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

Okolo 50% chorych z cukrzycą jest w grupie bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Wpisuje się w konieczną koncepcję kompleksowej opieki nad chorymi i wyborem leków które mają udowodnione działa diabetologiczne przy korzyściach związanych z kardioprotekcją i nefroprotekcją. Dapagliflozyna oprócz kontroli glikemii zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zmniejsza ryzyko zdarzeń nerkowych<sup>42</sup>, **tym samym oprócz szerokiego spektrum korzyści klinicznych wpływa na aspekt ekonomiczny, bezpośrednio redukując koszty opieki szpitalnej.**

Dapagliflozyna jest pierwszym inhibitorem SGLT-2, który wykazał istotne korzyści u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w dedykowanym badaniu obejmującym zarówno pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i pacjentów bez cukrzycy (badanie DAPA-CKD; *Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease*). Uświadomiło

to klinicyście o dużym efekcie płynącym z efektów nerkowych, który ma istotne znaczenie dla chorych i który został również wykazany w badaniu DECLARE w odniesieniu do złożonych punktów końcowych. Ponadto, w listopadzie 2019 r. opublikowano abstrakt konferencyjny z wynikami badania DECLARE w odniesieniu do punktów opartych na eGFR, które według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków oraz Europejskiej Agencji Leków, uważane są za surogaty (punkty zastępcze) dla twardych punktów końcowych (tj. uznany jest ich wpływ na twarde punkty końcowe).<sup>108</sup> Jako jedyna z leków przeciwcukrzycowych jest refundowana w Polsce w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

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

### Strategia analityczna

W analizie kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę - *Cardiff T2DM Model* stworzony pierwotnie w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*.<sup>24</sup> Uwzględniona w niniejszej analizie wersja oparta jest, zgodnie z analizowanym problemem decyzyjnym, na równaniach wg badania DECLARE-TIMI 58. Model *Cardiff* jest od wielu lat wykorzystywany w analizach ekonomicznych dla cukrzycy, w tym do oceny kosztowej efektywności dapagliflozyny (zweryfikowany przez AOTM w 2013 r. i 2014 r. oraz 2020 r.) i saksagliptyny (zweryfikowany przez AOTM w 2010 r. oraz 2012 r.) oraz był wielokrotnie publikowany w recenzowanych czasopismach naukowych, co uwiarygadnia założenia modelu i daje podstawy do prawidłowego wnioskowania.

W pierwotnej wersji modelu z równaniami opartymi na badaniu DECLARE w związku z udowodnioną przewagą dapagliflozyny nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, uwzględniono wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe. Przyjęto podejście konserwatywne, bez uwzględnienia wpływu na zdarzenia nerkowe, pomimo udowodnionego korzystnego wpływu dapagliflozyny na te zdarzenia w badaniu DECLARE opublikowanym w listopadzie 2018 r., w którym wykazano istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny nad placebo zarówno w odniesieniu do złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako  $\geq 40\%$  zmniejszenie eGFR do  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych (drugorzędowy punkt końcowy w badaniu DECLARE), jak i złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako  $\geq 40\%$  zmniejszenie eGFR do  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek. W listopadzie 2019 r. opublikowano abstrakt konferencyjny z wynikami badania DECLARE w odniesieniu do punktów opartych na eGFR, które według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków oraz Europejskiej Agencji Leków, uważane są za surogaty (punkty zastępcze) dla twardych punktów końcowych (tj. uznany jest ich wpływ na twarde punkty końcowe).<sup>108</sup> Ponadto, 30 marca br. zostało zakończone przed czasem badanie DAPA-CKD ze względu na wysokie korzyści kliniczne zaobserwowane wcześniej niż to zakładano (pierwszorzędnym punktem końcowym badania to pogorszenie czynności nerek, zdefiniowane jako punkt złożony, na który składały się: zmniejszenie eGFR o  $\geq 50\%$ , wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych). Uświadomiło to

klinicystów o dużym efekcie płynącym z efektów nerkowych, który ma istotne znaczenie dla chorych. Przewlekła choroba nerek (CKD) jest poważnym, postępującym stanem związanym ze zmniejszoną czynnością nerek (wykazaną m.in. przez zmniejszone eGFR).<sup>1</sup> Do najczęstszych przyczyn CKD należy cukrzyca.<sup>2</sup> CKD wiąże się ze znaczną zachorowalnością pacjenta i zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych<sup>3</sup>, takich jak HF i przedwczesny zgon.<sup>4</sup> W najcięższej postaci, znanej jako ESRD, uszkodzenie nerek i pogorszenie czynności nerek dochodzą do etapu, w którym wymagane są kosztochłonne dializy lub przeszczep nerki.<sup>5</sup> Większość pacjentów z CKD umrze z przyczyn sercowo-naczyniowych przed osiągnięciem ESRD.<sup>6,106</sup> Model nieuwzględniający korzyści nerkowych nie doszacowuje zatem efektu dapagliflozyny w populacji DECLARE, w której wykazano istotne korzyści nerkowe. Dlatego więc, w związku z udowodnionymi nerkowymi korzyściami klinicznymi w badaniu DECLARE oraz ich potwierdzeniem w badaniu DAPA-CKD, opracowano model z rozszerzeniem o moduł nerkowy, pozwalający na śledzenia postępu eGFR poprzez stadia przewlekłej choroby nerek (CKD 2, 3a, 3b, 4 i 5, patrz rozdz. 7.1), związane z utratą użyteczności i kosztami leczenia, przez co wpływają istotnie na wynik analizy. Po dostarczeniu przez Wnioskodawcę model ten został wykorzystany w niniejszym raporcie dodatkowo, w celu pokazania pełnych korzyści, jakie niesie za sobą stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo. Korzyści nerkowe, uwzględnione w sposób dedykowany w modelu z modułem nerkowym, są addytywne w odniesieniu do korzyści uwzględnionych w pierwotnej wersji modelu, w związku z czym nie ma ryzyka podwójnego liczenia któryś z korzyści. Kompleksowy wariant z uwzględnieniem również przewag nerkowych stanowi zatem wariant dodatkowy w stosunku do analizy podstawowej, która może być uznana za podejście konserwatywne.

**Wszystkie założenia analizy są tożsame z założeniami prezentowanymi w raporcie HTA dla dapagliflozyny z 2020 r., który został pozytywnie zweryfikowany przez AOTMiT w ramach zlecenia 68/2020 - pozytywna rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. Raport 2020 r. był podstawą do rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla DAPA przez obniżenie progu HbA<sub>1c</sub> z 8% do 7,5% oraz umożliwienie dołączenia DAPA do terapii insuliną.<sup>37</sup>**

### **Struktura i parametry analizy**

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

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z opublikowanych badań klinicznych dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*<sup>45</sup> (tj. w oparciu o badanie DECLARE) oraz niektórych (brakujących) parametrów użyteczności. Pozostałe parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff.

W związku z tym, że analizowane wskazanie dotyczy dapagliflozyny jako terapii dodanej do obecnej terapii standardowej u chorego, nie powodującej wystarczającej kontroli glikemii, w tym zarówno do metforminy (MET), kilku doustnych leków przeciwcukrzycowych (ang. *oral antidiabetic drugs*) czy insuliny ± OADs, analogicznie do badania DECLARE, w modelu

przyjęto jedną linię leczenia, odpowiadającą wynikom badania DECLARE, w którym DAPA lub PLA dodawane były właśnie do standardowej terapii, na którą składały się różne leki. W tym celu ustawiono w modelu ustalony czas trwania terapii, odpowiadający długości horyzontu czasowego.

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

[Redacted text block]

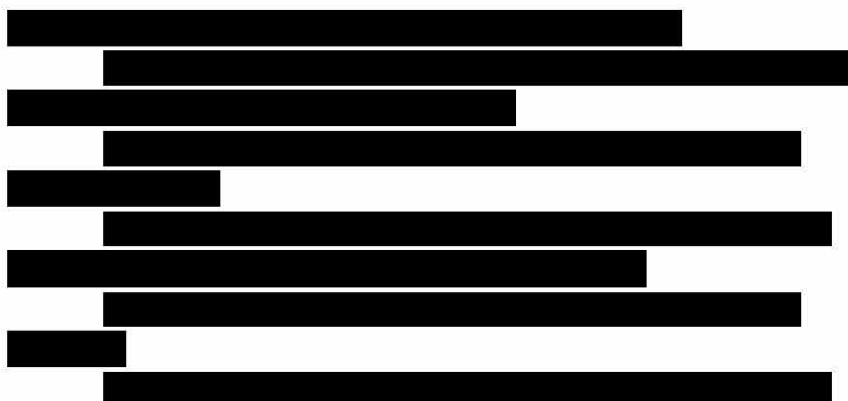
Koszty terapii standardowej oraz koszty podania leków i monitorowania poziomu glikemii zostały oszacowane w oparciu o założenia przyjęte w *Analizie wpływu na budżet*.

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

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

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

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



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

#### **Wyniki analizy ekonomicznej - analiza podstawowa**

- perspektywa NFZ:

[Redacted text block]

- perspektywa łączna NFZ i pacjenta:

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

- perspektywa NFZ:

- perspektywa łączna NFZ i pacjenta:

#### Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że leczenie dapagliflozyną pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym jest efektywne kosztowo (opłacalne).

Uzyskanie dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu poprzez leczenie dapagliflozyną w porównaniu z placebo wiąże się z większymi kosztami całkowitymi terapii, ale współczynnik ICUR jest zdecydowanie poniżej limitu progu opłacalności, niezależnie od analizowanego scenariusza (nawet w wariantcie konserwatywnym analizy), który wynosi 175 926 PLN/QALY (3-krotność PKB *per capita* w Polsce), co wskazuje to na bardzo wysoką efektywność kosztową terapii dapagliflozyną. W przypadku uwzględnienia wszystkich korzyści klinicznych, w tym korzyści nerkowych, ICUR wynosi jedynie [redacted] (tabela poniżej).

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

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

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

**Dapagliflozyna (jako przedstawiciel grupy inhibitorów SGLT2) jest aktualnie wskazywana w wytycznych krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2023 r.<sup>75</sup>) jak i zagranicznych, w tym między innymi ADA<sup>8</sup>, ADA i EASD<sup>9,10,11,12</sup> oraz NICE z 2022 r.<sup>13</sup>, jako standard terapeutyczny u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy.**

Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej wysokiej skuteczności, w tym w odniesieniu do twardych punktów końcowych, i dobrze rozpoznany profilu bezpieczeństwa, skierowanej do szerokiej populacji chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi. Dapagliflozyna ma już ugruntowaną pozycję w leczeniu cukrzycy typu 2 - jest rekomendowana przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), agencje oceny technologii medycznych i jest refundowana w większości krajów Unii Europejskiej.

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

**W kontekście najwyższej w Europie liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ponad trzykrotnie częstszych hospitalizacji z powodu niewydolności serca niż średnia europejska (726 hospitalizacji na 100 tys. ludności, w porównaniu do średniej europejskiej na poziomie 233 na 100 tys.<sup>7</sup>), dapagliflozyna przez 27% redukcję częstości hospitalizacji stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno w wymiarze klinicznym jak i ekonomicznym.**

Dla warunków określonych w modelu dapagliflozyna jest lekiem, który przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość. Otrzymany koszt uzyskania

dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wskazuje, że w warunkach polskich leczenie dapagliflozyną jest znacznie poniżej granicy opłacalności procedur medycznych wyznaczonej przez 3-krotność produktu krajowego brutto *per capita* dla porównania z placebo w przypadku obu rozpatrywanych perspektyw. **Dapagliflozyna stanowi zatem terapię wysoce kosztowo-efektywną, nawet w wariacie konserwatywnym analizy.**



## 1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z  $HbA_{1c} \geq 7\%$  oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

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

Rozszerzenie polega na:

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

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2023 r.<sup>75</sup>) jak i zagranicznych w tym między innymi ADA<sup>8</sup>, ADA i EASD<sup>9,10,11,12</sup> z 2023 r. oraz NICE z 2022 r.<sup>13</sup> w myśl których, **inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy niezależnie od kontroli glikemii.** Powyższe rekomendacje są związane z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych.

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

Ponadto, dapagliflozyna jest pierwszym inhibitorem SGLT-2, który wykazał znaczące korzyści u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w badaniu obejmującym zarówno pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i pacjentów bez cukrzycy (badanie DAPA-CKD; pierwszorzędowy punkt końcowy badania to pogorszenie czynności nerek, zdefiniowane jako punkt złożony, na który składały się: zmniejszenie eGFR o  $\geq 50\%$ , wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych).<sup>106</sup> Uświadomiło to klinicystów o dużym efekcie płynącym z efektów nerkowych, który ma istotne znaczenie dla chorych i który został również wykazany w badaniu DECLARE. W badaniu DECLARE wykazano istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny nad placebo zarówno w odniesieniu do złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako  $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) lub zgon z powodu niewydolności

nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych (drugorzędowy punkt końcowy w badaniu DECLARE), jak i złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako  $\geq 40\%$  zmniejszenie eGFR do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek. Ponadto, w listopadzie 2019 r. opublikowano abstrakt konferencyjny z wynikami badania DECLARE w odniesieniu do punktów opartych na eGFR, które według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków oraz Europejskiej Agencji Leków, uważane są za surogaty (punkty zastępcze) dla twardych punktów końcowych (tj. uznany jest ich wpływ na twarde punkty końcowe).<sup>108</sup> Jako jedyna z leków przeciwcukrzycowych jest refundowana w Polsce w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

Wybór komparatorów podyktowany był światowymi i polskimi wytycznymi klinicznymi, rekomendacjami refundacyjnymi, obecną praktyką kliniczną oraz aktualnym statusem finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu cukrzycy typu 2 w Polsce. Mając na uwadze, iż **brak jest alternatywnej refundowanej opcji leczenia skierowanej do chorych na cukrzycę z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (w części rozszerzającej obecne wskazanie refundacyjne)**, którą dapagliflozyna mogłaby zastąpić w praktyce klinicznej, komparatorem dla dapagliflozyny dodawanej do terapii standardowej, bez względu na etap leczenia (tj. w terapii podwójnej, np. z metforminą lub insuliną i terapii potrójnej), stanowi placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego leczenia (optymalizacja leczenia). Szczegółową analizę problemu decyzyjnego oraz uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.<sup>14</sup>

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych terapii przyjęto na podstawie badania klinicznego DECLARE bezpośrednio porównującego terapie, odnalezione w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.<sup>45</sup>

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

Wszystkie założenia niniejszej analizy są tożsame z założeniami prezentowanymi w raporcie HTA dla dapagliflozyny z 2020 r., który został pozytywnie zweryfikowany przez AOTMiT w ramach zlecenia 68/2020 - pozytywna rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. Raport 2020 r. był podstawą do rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla DAPA przez obniżenie progu HbA<sub>1c</sub> z 8% do 7,5% oraz umożliwienie dołączenia DAPA do terapii insuliną.<sup>37</sup>

Tabela 2. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA <sub>1c</sub> ≥ 7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.</li> </ol>
interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) dodana do dotychczasowego leczenia
komparator	kontynuacja dotychczasowego leczenia (placebo)
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</li> <li>• połączona perspektywa płatnika publicznego i chorego</li> </ul>
horyzont czasowy	dożywotni horyzont analizy (40 lat)
parametry	skuteczność i bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• na podstawie badania klinicznego (patrz <i>Analiza kliniczna</i>);</li> </ul> użyteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• użyteczności początkowe oraz ich zmiany związane z wystąpieniem powikłań lub działań niepożądanych, lub ze zmianą BMI</li> </ul> koszty: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośrednie koszty medyczne: zakupu terapii, leczenia powikłań i ZN</li> </ul>
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)</li> </ul>

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

## **2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny**

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

### 3 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1)<sup>102</sup> oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych<sup>103</sup> „analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

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

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

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

## 4 Horyzont czasowy

Cukrzyca jest chorobą przewlekłą, zwykle wykrywaną u chorych między 55. a 65. rokiem życia, dlatego horyzont czasowy ustalono na 40 lat, tak aby uwzględnić wszystkie koszty i korzyści związane z leczeniem (dożywotni horyzont czasowy analizy). Ze względu na niepewny charakter parametru, w ramach analizy wrażliwości testowano 20-letni horyzont czasowy, zgodnie z dokumentacją do złożoną NICE dla DAPA w leczeniu cukrzycy typu 2.<sup>63</sup>

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

## 5 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-żyteczności.

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

### 5.1 Metody

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

Model Cardiff jest wykorzystywany w analizach ekonomicznych dla cukrzycy, w tym do oceny kosztowej efektywności dapagliflozyny (patrz rozdz. 5.3.1.2) i saksagliptyny oraz był wielokrotnie publikowany w recenzowanych czasopismach naukowych, co uwiarygadnia założenia modelu i daje podstawy do prawidłowego wnioskowania.<sup>15,16,17,18,19,20,21,22,23</sup>

Model Cardiff został pierwotnie stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania UKPDS (najpierw UKPDS 68, potem UKPDS 82),<sup>24,25</sup> i został zwalidowany wewnętrznie i zewnętrznie jako część *Mount Hood Challenges*<sup>26,91</sup> a także skontrolowany w ramach recenzowanych publikacji<sup>27,28,29,30,31,32,33,34,49,35</sup> i ocen technologii medycznych (NICE<sup>58,36</sup>, AOTMiT).

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

- porównania dapagliflozyny z placebo (rozumianego jako kontynuacja dotychczasowego leczenia – optymalizację leczenia) w leczeniu pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość – **wszystkie założenia niniejszej analizy są tożsame z założeniami prezentowanymi w raporcie HTA dla dapagliflozyny z 2020 r., który został pozytywnie zweryfikowany przez AOTMiT w ramach zlecenia 68/2020 - pozytywna rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r.; raport z 2020 r. był podstawą do rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla DAPA przez obniżenie progu HbA<sub>1c</sub> z 8% do 7,5% oraz umożliwienie dołączenia DAPA do terapii insuliną;**<sup>37</sup>
- porównania dapagliflozyny w połączeniu z metforminą z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z metforminą; Prezes Agencji wydał wówczas negatywną rekomendację w odniesieniu do refundacji leku w leczeniu pacjentów z

cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, ponieważ dapagliflozyna uznana została za bardziej kosztowną niż terapia alternatywna oraz ze względu na jeszcze niedokładnie poznany profil bezpieczeństwa w tamtym czasie;<sup>38</sup>

- porównania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> oraz dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> z insuliną±OAD; Prezes Agencji wydał wówczas negatywną rekomendację ze względu na brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (brak w tamtym czasie publikacji badania DECLARE);<sup>39</sup>
- porównania saksagliptyny w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonylomocznika z terapią skojarzoną insuliną + metforminą lub pochodnymi sulfonylomocznika; Rada Konsultacyjna uznała wówczas za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością;<sup>40</sup>
- porównania saksagliptyny w skojarzeniu z: metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonylomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe, metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonylomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację w odniesieniu do refundacji leku w tych wskazaniach pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.<sup>41</sup>

W 2019 roku opublikowano wyniki badania DECALRE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*).<sup>42</sup> Badanie to objęło 17 160 uczestników z T2DM i zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular*, CV), a jego celem było ustalenie bezpieczeństwa CV i potencjalnych korzyści CV leczenia dapagliflozyną. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy dapagliflozyny (w dawce 10 mg) lub do grupy placebo, w dodaniu do standardowej terapii cukrzycy typu 2. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu były zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiac events*, MACE) oraz złożony punkt końcowy ze zgonu CV lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (ang. *hospitalisation for heart failure*, HHF). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały złożony „nerkowy” punkt końcowy (≥40% zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych) i zgon niezależnie od przyczyny. Wyniki badania DECLARE



wykazały zmniejszenie HHF w przypadku stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo w perspektywie krótkoterminowej.

Dowody z badania DECLARE i innych badań sercowo-naczyniowych (CVOT)<sup>43,44</sup> sugerują, że inhibitory SGLT-2 są związane z korzyściami CV, których nie przewiduje się poprzez modyfikację tradycyjnych czynników ryzyka zawartych w równaniach ryzyka UKPDS.

W związku z powyższym w niniejszej analizie użyto zaktualizowanej wersji modelu Cardiff ze zintegrowanymi równaniami ryzyka na podstawie badania DECLARE. W ramach analizy wrażliwości testowano przyjęcie równań UKPDS82 i UKPDS 68.<sup>24,25</sup>

W pierwotnej wersji modelu z równaniami opartymi na badaniu DECLARE w związku z udowodnioną przewagą dapagliflozyny nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, uwzględniono wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe. Przyjęto podejście konserwatywne, bez uwzględnienia wpływu na zdarzenia nerkowe, pomimo udowodnionego korzystnego wpływu dapagliflozyny na te zdarzenia w badaniu DECLARE opublikowanym w listopadzie 2018 r., w którym wykazano istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny nad placebo zarówno w odniesieniu do złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako  $\geq 40\%$  zmniejszenie eGFR do  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych (drugorzędowy punkt końcowy w badaniu DECLARE), jak i złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako  $\geq 40\%$  zmniejszenie eGFR do  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek. W listopadzie 2019 r. opublikowano abstrakt konferencyjny z wynikami badania DECLARE w odniesieniu do punktów opartych na eGFR, które według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków oraz Europejskiej Agencji Leków, uważane są za surogaty (punkty zastępcze) dla twardych punktów końcowych (tj. uznany jest ich wpływ na twarde punkty końcowe).<sup>108</sup> Ponadto, 30 marca br. zostało zakończone przed czasem badanie DAPA-CKD ze względu na wysokie korzyści kliniczne zaobserwowane wcześniej niż to zakładano (pierwszorzędnym punktem końcowym badania to pogorszenie czynności nerek, zdefiniowane jako punkt złożony, na który składały się: zmniejszenie eGFR o  $\geq 50\%$ , wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych). Uświadomiło to klinicystów o dużym efekcie płynącym z efektów nerkowych, który ma istotne znaczenie dla chorych. Przewlekła choroba nerek (CKD) jest poważnym, postępującym stanem związanym ze zmniejszoną czynnością nerek (wykazaną m.in. przez zmniejszone eGFR).<sup>1</sup> Do najczęstszych przyczyn CKD należy cukrzyca.<sup>2</sup> CKD wiąże się ze znaczną zachorowalnością pacjenta i zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych<sup>3</sup>, takich jak HF i przedwczesny zgon.<sup>4</sup> W najcięższej postaci, znanej jako ESRD, uszkodzenie nerek i pogorszenie czynności nerek dochodzą do etapu, w którym wymagane są kosztochłonne dializy lub przeszczep nerki.<sup>5</sup> Większość pacjentów z CKD umrze z przyczyn sercowo-naczyniowych przed osiągnięciem ESRD.<sup>6,106</sup> Model nieuwzględniający korzyści nerkowych nie doszacowuje zatem efektu dapagliflozyny w populacji DECLARE, w której wykazano istotne korzyści nerkowe. Dlatego więc, w związku z udowodnionymi nerkowymi korzyściami klinicznymi w badaniu DECLARE oraz ich potwierdzeniem w badaniu DAPA-CKD, opracowano model z rozszerzeniem o moduł nerkowy, pozwalający na śledzenia postępu eGFR poprzez stadia przewlekłej choroby nerek (CKD 2, 3a, 3b, 4 i 5, patrz rozdz. 7.1), związane z utratą użyteczności i kosztami leczenia, przez co wpływają istotnie na wynik analizy. Po

dostarczeniu przez Wnioskodawcę model ten został wykorzystany w niniejszym raporcie dodatkowo, w celu pokazania pełnych korzyści, jakie niesie za sobą stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo. Korzyści nerkowe, uwzględnione w sposób dedykowany w modelu z modułem nerkowym, są addytywne w odniesieniu do korzyści uwzględnionych w pierwotnej wersji modelu, w związku z czym nie ma ryzyka podwójnego liczenia którychś z korzyści. Kompleksowy wariant z uwzględnieniem również przewag nerkowych, opisany w rozdz. 7, stanowi zatem wariant dodatkowy w stosunku do analizy podstawowej bez uwzględnienia korzyści nerkowych, która może być uznana za podejście konserwatywne.

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z opublikowanych badań klinicznych dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*<sup>45</sup> oraz niektórych parametrów użyteczności. Pozostałe parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff.

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

Pierwotne wartości użyteczności dotyczące jakości życia określono na podstawie wyników badania UKPDS i uzupełniono o brakujące wartości utraty użyteczności dla części stanów oraz związane ze zwiększaniem masy ciała i relacje pomiędzy obawą przed hipoglikemią i użytecznościami związanymi ze zdrowiem.<sup>46,47,61,48</sup> Wartości użyteczności walidowano w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny literatury (patrz rozdz. 5.3.2).

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

## 5.2 Opis modelu

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

Wyjściowa populacja pacjentów (1000 chorych) została wygenerowana według odpowiednich czynników demograficznych i profilu czynników ryzyka dla pacjentów z cukrzycą typu 2 na podstawie badań klinicznych. Każdy pacjent w obrębie modelowanej kohorty jest identyczny pod względem podstawowych cech (np. wiek i HbA<sub>1c</sub>), z wyjątkiem wartości binarnych (np. płeć i historia zdarzeń). Profil czynników ryzyka został skorygowany tak, aby odzwierciedlał wpływ leczenia na zmianę wskaźnika masy ciała, całkowitego cholesterolu (ang. *total cholesterol*, TC), cholesterolu o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein-cholesterol*, HDL-C), skurczowego ciśnienia krwi (ang. *systolic blood pressure*, SBP), rozkurczowego ciśnienia krwi (ang. *diastolic blood pressure*, DBP), hematokrytu, zmienności glikemii i/lub HbA<sub>1c</sub> dla grupy kontrolnej.<sup>49</sup> Każdy chory z wygenerowanej kohorty

przechodzi przez model w 6-miesięcznych cyklach. Na początku każdego okresu (cyklu) czynniki ryzyka ulegają progresji zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby:

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

Każdy czynnik ryzyka wpływa na prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń klinicznych.\* Następnie weryfikacja pod kątem wystąpienia wszystkich zdefiniowanych zdarzeń zakończonych i niezakończonych zgonem. Do przewidywanych zdarzeń klinicznych należą: zdarzenia makro- i mikronaczyniowe, hipoglikemia, umieralność ogólna i działania niepożądane. Powikłania związane z cukrzycą zależą od wyjściowej charakterystyki pacjentów, efektu terapii (spadek poziomu glukozy we krwi, HbA<sub>1c</sub>) i zdarzeń niepożądanych (przez wpływ na czynniki ryzyka).<sup>50</sup> W przypadku równań DECLARE kolejność, w jakiej model sprawdza wystąpienie każdego zdarzenia przedstawiono na poniższym wykresie.<sup>†</sup> Odpowiedni koszt przypisany do zdarzenia jest łączony z innymi kosztami związanymi z powikłaniami, leczeniem i trwaniem terapii. Proces symulacji jest powtarzany do momentu zakończenia wszystkich cykli (40 lat) lub zgonu chorego (w przypadku zdarzenia zakończonego zgonem wszystkie koszty, liczba lat życia oraz jakość życia są kumulowane i następuje zakończenie symulacji dla tego chorego). Następnie wybierana jest kolejna osoba i proces rozpoczyna się od początku. Gdy wszyscy chorzy zakończą symulację, proces zostaje zakończony i gromadzone są wszystkie zbiorcze statystyki. Symulacja przeprowadzana jest 1 000 razy. Model jest uruchamiany dwukrotnie przy użyciu dokładnie tej samej kohorty pacjentów, ale z zastosowaniem odpowiednich efektów leczenia raz dla komparatora i raz dla dapagliflozyny.

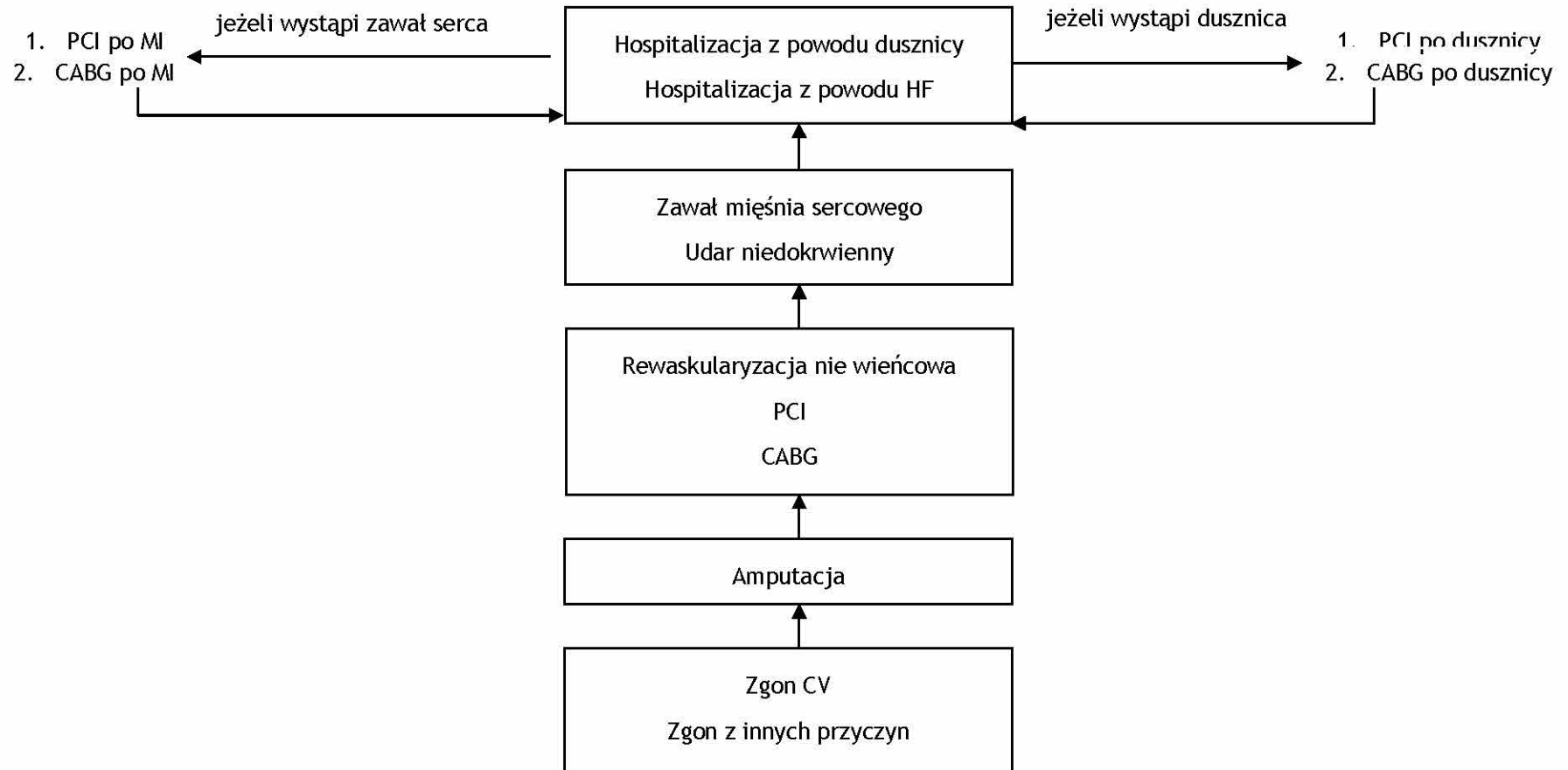
Wyniki analizy raportowano w postaci liczby zdarzeń klinicznych (makro- i mikronaczyniowych) i zgonów w zadanym horyzoncie czasowym, liczby lat życia, QALY oraz kosztu całkowitego i jego składowych. Oczekiwane średnie koszty i wyniki zdrowotne dla obu strategii terapeutycznych są przedstawiane za pomocą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

---

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

<sup>†</sup> W przypadku wykorzystania równań UKPDS68 i UKPDS82 kolejność wystąpienia tych zdarzeń jest losowa.

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



### 5.2.1 Struktura modelu Cardiff

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

Schemat struktury działania modelu przedstawiono na poniższym rysunku.

#### Równania ryzyka występowania zdarzeń klinicznych

Występowanie zdarzeń klinicznych związanych z cukrzycą, w tym makro- i mikronaczyniowych powikłań, jest modelowane w ciągu zadanego horyzontu czasowego zgodnie z oszacowaniami ryzyka, które zależą od takich czynników ryzyka, jak np.: wiek pacjenta, HbA<sub>1c</sub> i wcześniejsze zdarzenia. W modelu istnieje możliwość wyboru trzech zestawów równań ryzyka występowania zdarzeń klinicznych związanych z cukrzycą - w oparciu o badania UKPDS 68<sup>24</sup> i UKPDS 82<sup>25</sup> oraz w oparciu o badanie DECLARE.<sup>42</sup> Modelowane zdarzenia związane z T2DM w zależności od wyboru równań ryzyka zestawiono w poniższej tabeli.

W przypadku badania UKPDS 68<sup>24</sup> do opisu powikłań związanych z cukrzycą wykorzystano serię siedmiu równań oszacowanych z wykorzystaniem rozkładu proporcjonalnego ryzyka Weibulla w oparciu o kohortę 5 102 chorych z cukrzycą w Wielkiej Brytanii w wieku od 25 do 65 lat. W modelu zdefiniowano następujące powikłania:

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

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

Równania w oparciu o badanie UKPDS 82<sup>25</sup> powstały później, na podstawie długoterminowych obserwacji tej samej populacji co w UKPDS 68. Dotyczą one tych samych siedmiu powikłań co UKPDS 68 oraz 4 dodatkowych: drugi zawał mięśnia sercowego, drugi udar, druga amputacja i owrzodzenie. Równania te uwzględniają również większą liczbę prognostycznych czynników ryzyka, takich jak LDL-C (cholesterol o niskiej gęstości, ang. *low-density lipoprotein-cholesterol*) i eGFR (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej,

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

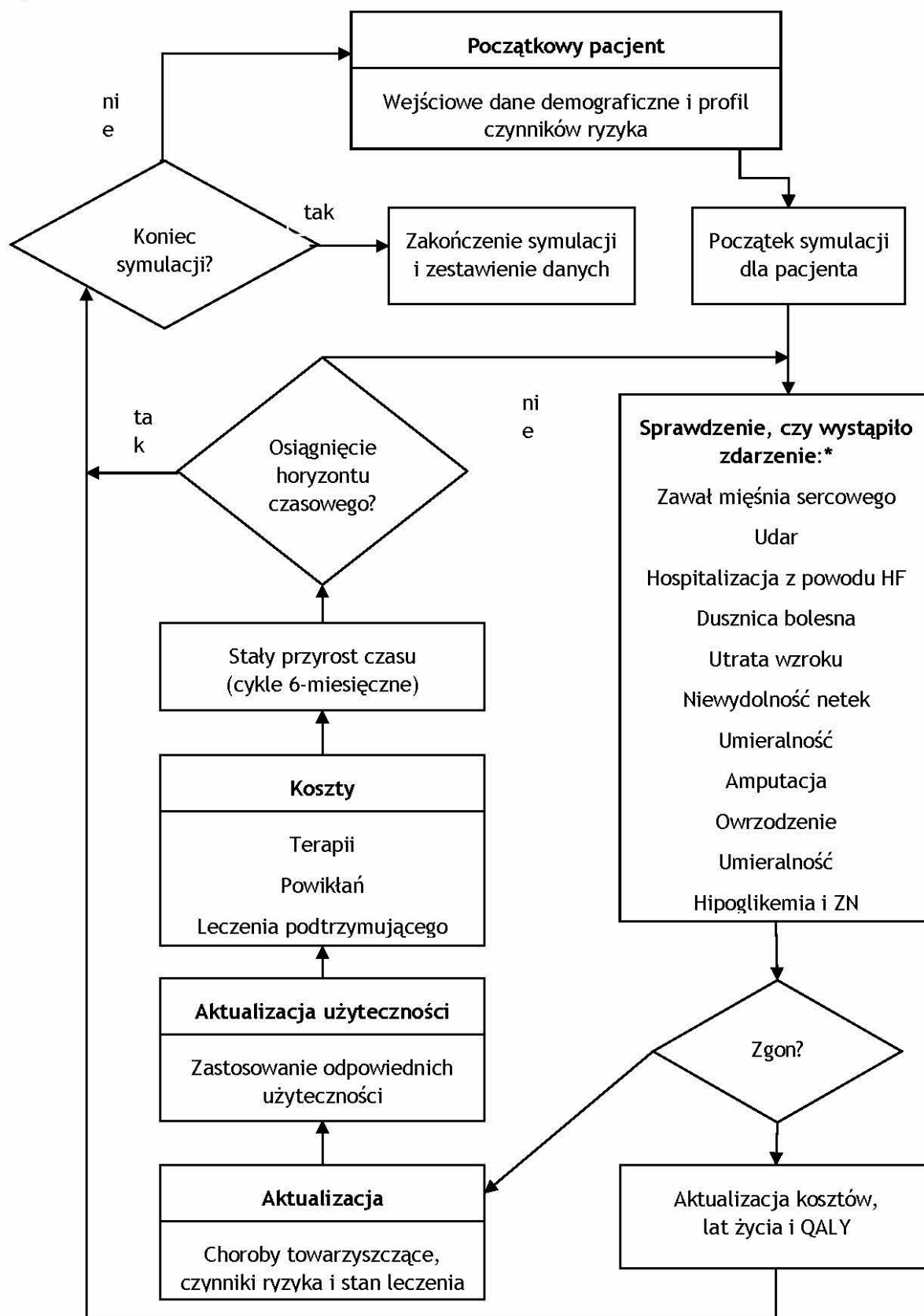
Równania DECLARE opracowano na podstawie danych dotyczących czasu do wystąpienia zdarzenia z poziomu pacjenta (ang. *patient-level time-to-event data*) z badania DECLARE-TIMI 58, które objęło 17 160 pacjentów z T2DM z ustaloną chorobą sercowo-naczyniową lub wieloma czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej,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

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

#### Struktura leczenia

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

Rysunek 2. Struktura modelu Cardiff.



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

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

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

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

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

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



## 5.2.2 Populacja docelowa

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca AB; DAPA) we wskazaniu cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z  $HbA_{1c} \geq 7\%$  oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

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

Rozszerzenie polega na:

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

Wnioskowane wskazanie refundacyjne oparto na badaniu DECLARE TIMI-58. Wnioskowane wskazanie zdefiniowano jak we wcześniejszym wniosku (Zlecenie nr 68/2020<sup>†,3745</sup>) – w znacznej mierze pokrywa się ono z populacją całkowitą badania DECLARE-TIMI 58, stąd charakterystykę wejściową pacjentów do modelu wraz z czynnikami ryzyka oparto na charakterystyce początkowej pacjentów z badania DECLARE (w oparciu o dane Wnioskodawcy z raportu technicznego do modelu Cardiff<sup>51</sup>, w związku z tym, że są pełniejsze od tych przedstawionych w publikacji z badania).<sup>42</sup> Z badania DECLARE przyjęto również parametry skuteczności i bezpieczeństwa terapii (patrz rozdz. 5.2.3).

W przypadku braku danych w odpowiednich badaniach klinicznych dotyczących analizowanych porównań przyjęto wartości z badań UKPDS 33<sup>52</sup> i UKPDS 82<sup>25</sup>, zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu.

Demografię wejściowej populacji przedstawiono w postaci tabelarycznej w poniższej tabeli.

---

<sup>†</sup> w Analizie Klinicznej w tab. 2 do tego Zlecenia dostępne jest porównanie wskazania refundacyjnego i populacji badania DECLARE TIMI-58

**Tabela 4. Charakterystyka chorych wraz z czynnikami ryzyka - dane wejściowe, średnia (SE).<sup>51</sup>**

Parametr	Średnia (SE)	Źródło
<b>charakterystyka chorych</b>		
wiek, lata	██████████	DECLARE PLD
odsetek kobiet	██████████	
czas trwania cukrzycy, lata	██████████	
wzrost, m	██████████	
odsetek AC	██████████	
odsetek Indian	0,05 (0,01*)	
odsetek Azjatów	██████████	DECLARE PLD
odsetek osób hiszpańskojęzycznych	██████████	
odsetek palących	██████████	
<b>czynniki ryzyka</b>		
HbA <sub>1c</sub> (%)	██████████	DECLARE PLD
cholesterol całkowity (mg/dl)	██████████	
HDL (mg/dl)	██████████	
LDL (mg/dl)	██████████	
SBP (mmHg)	██████████	
DBP (mmHg)	██████████	
masa ciała (kg)	██████████	
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	██████████	
hemoglobina (g/dl)	██████████	
albuminuria (mg/l)	47,00 (9,4*)	UKPDS 82 <sup>25</sup>
liczba białych krwinek (x106/ml)	6,80 (1,36*)	
częstotliwość rytmu serca (bpm)	██████████	DECLARE PLD
zmienność glikemii	██████████	
hematokryt (%)	██████████	
<b>historia powikań</b>		
migotanie przedsionków (AF)	██████████	DECLARE PLD
choroba naczyń obwodowych (PVD)	██████████	
HAP	██████████	
MI	██████████	
HHF	██████████	
udar niedokrwienny (IS)	██████████	

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

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

### 5.2.3 Skuteczność i bezpieczeństwo

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

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

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

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

### 5.2.3.1 Skuteczność

Skuteczność porównywanych terapii (DAPA + standardowa terapia vs PLA + standardowa terapia) przyjęto, tak jak charakterystykę początkową pacjentów, z badania DECLARE (dane dla HbA<sub>1c</sub>, masy ciała, SBP i DBP z załącznika do głównej publikacji z badania, a pozostałe parametry skuteczności, dla których brak danych w publikacji, w oparciu o dane Wnioskodawcy z raportu technicznego do modelu Cardiff) - patrz tabela poniżej.<sup>42,51</sup>

**Tabela 5. Parametry skuteczności przyjęte w modelu w oparciu o badanie DECLARE, średnia (SE).<sup>42,51</sup>**

Parametr	DAPA - średnia (SE*)	PLA - średnia (SE*)	Źródło
zmiana zawartości HbA <sub>1c</sub> (%)	-0,45 <sup>#</sup> (0,09)	-0,21 <sup>##</sup> (0,042)	Wiviott 2018 <sup>42</sup> (dane odczytane z wykresu <sup>**</sup> )
zmiana skurczowego ciśnienia krwi (mmHg)	-2,64 (0,528)	0,07 (0,014)	
zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi (mmHg)	-1,97 (0,394)	-1,12 (0,224)	
zmiana stężenia cholesterolu całkowitego (mmol/l)	██████████	██████████	DECLARE PLD <sup>51</sup> (dane wewnętrzne Wnioskodawcy <sup>***</sup> )
zmiana stężenia cholesterolu HDL (mmol/l)	██████████	██████████	
zmiana zmienności glikemii	██████████	██████████	
zmiana hematokrytu	██████████	██████████	
zmiana masy ciała (kg)	-3,88 (0,776)	-1,65 (0,33)	Wiviott 2018 <sup>42</sup> (dane odczytane z wykresu <sup>**</sup> )

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

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

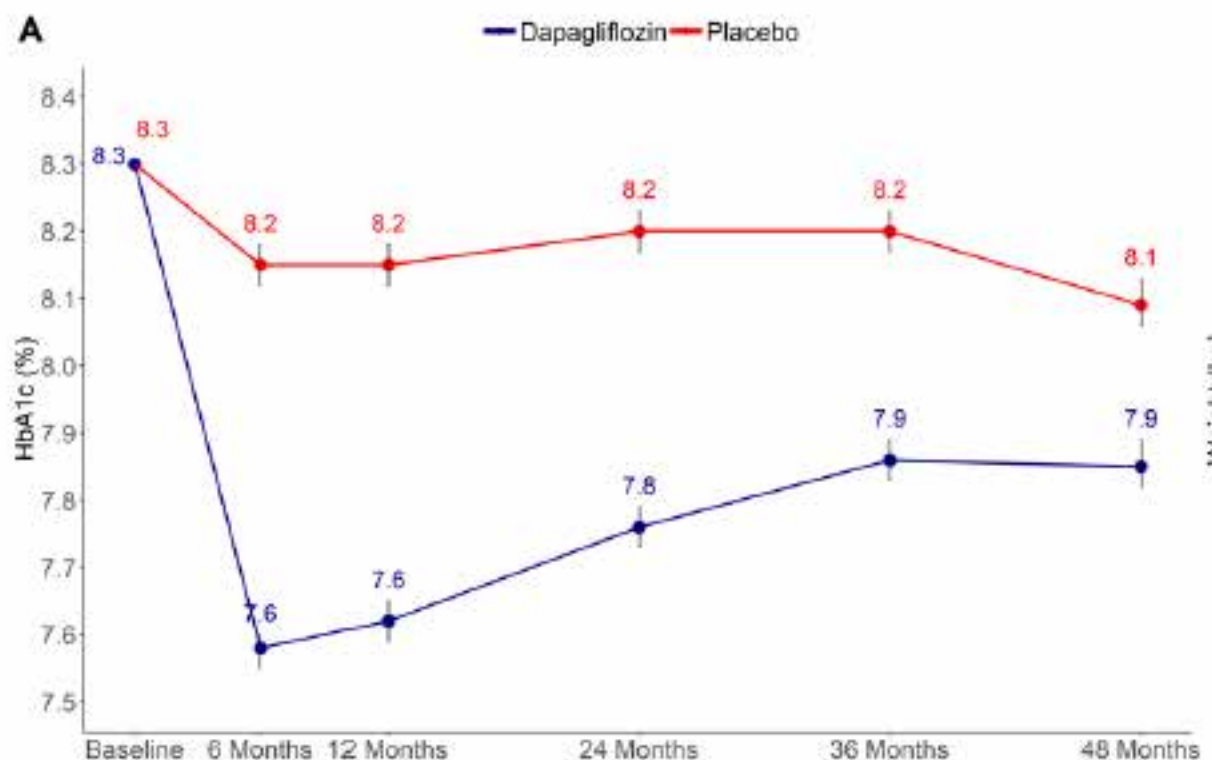
- dla SBP, cholesterolu (TC i HDL-C), w oparciu o równania z badania UKPDS 68;
- HbA<sub>1c</sub> i masa ciała patrz niżej;
- dla pozostałych czynników ryzyka przyjęto utrzymywanie na stałym poziomie (tj. brak zmian tych parametrów w czasie ze względu na brak opublikowanych wiarygodnych danych).

HbA<sub>1c</sub> i masa ciała

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

W przypadku HbA<sub>1c</sub>, model zakłada, że pełny efekt terapeutyczny w postaci zmiany poziomu HbA<sub>1c</sub> uzyskiwany jest w ciągu 2 pierwszych lat. Na to, jaka część efektu zostanie uwzględniona w pierwszym roku wskazuje parametr dotyczący rozwoju korzyści terapeutycznych. W przypadku dapagliflozyny jego wartość przyjęto na 12 m-cy, co oznacza, że część efektu terapeutycznego przypadająca na pierwszy rok leczenia nie jest zmniejszona (tj. u chorych następuje stały spadek poziomu HbA<sub>1c</sub> w ciągu 2 pierwszych lat aż do osiągnięcia założonej zmiany). W przypadku placebo parametr ten ustalono na 9 miesięcy, co oznacza, że ok. 5/7 efektu zostanie osiągniętych w pierwszym roku a reszta w kolejnym. Założenia te przyjęto na podstawie wartości HbA<sub>1c</sub> osiąganych po roku leczenia DAPA/PLA w badaniu DECLARE (patrz wykres poniżej).<sup>42</sup>

**Rysunek 3. Skorygowany średni poziom hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) w czasie - badanie DECLARE-TIMI 58 (M).**





### 5.2.4 Umieralność

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

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

Umieralność ogólną przyjęto w oparciu o tablice życia dla populacji Polski zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego na rok 2022<sup>53</sup> (patrz Aneks 3. Tablice trwania życia).

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

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

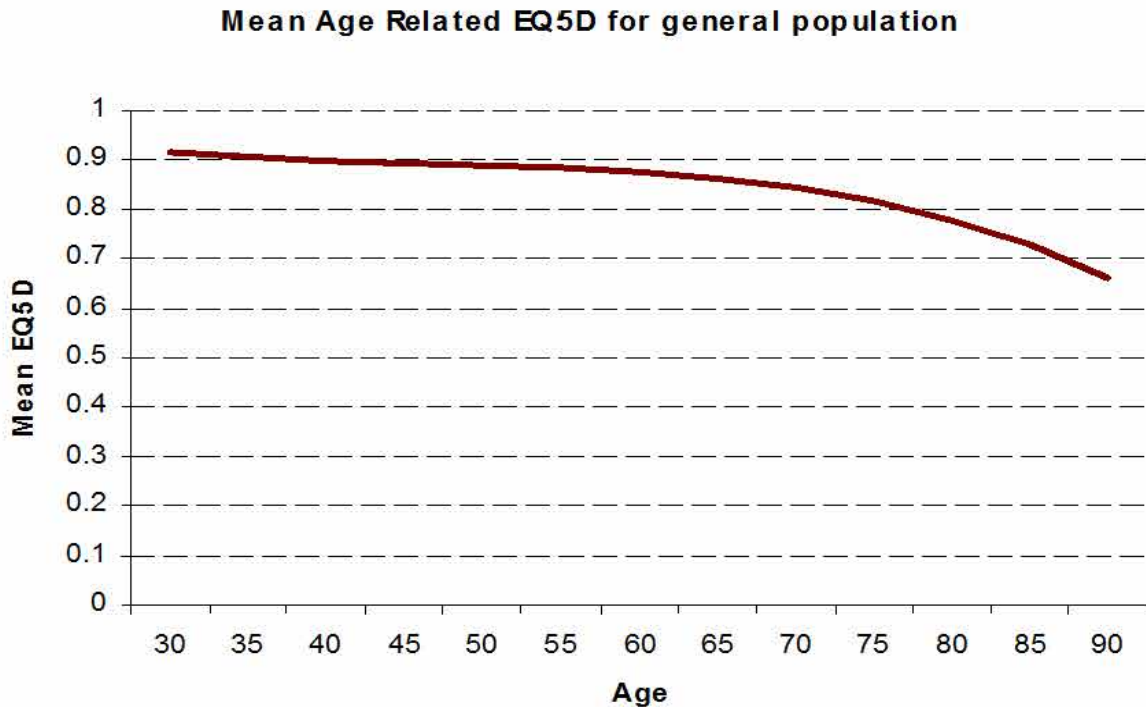
### 5.2.5 Użyteczności

#### Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2

Liczba QALY w modelu jest oparta na założeniu, że każdy pacjent ma początkowo (przed wystąpieniem powikłań) określony poziom użyteczności, który zmniejsza się wraz z wiekiem. Początkowa użyteczność jest modelowana przy użyciu kwestionariusza EQ5D (kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol) w grupie pacjentów bez poważnych powikłań, na podstawie *Health Survey for England* (HSE) z 2003 roku.<sup>54</sup> Do oszacowania początkowej użyteczności w zależności od wieku wykorzystano równanie uzyskane z poniższego wykresu:

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

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



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

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

Zgodnie z wynikami polskiego badania Golicki 2015<sup>55</sup> użyteczność zdrowia pacjentów z cukrzycą w grupie wiekowej od 55 do 64 lat wyniosła 0,809 w ocenie wg kwestionariusza EQ-5D - wartość tę przyjęto w analizie wrażliwości.

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

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przyjęto zestaw użyteczności z modelu CORE, zgodnie z wartościami użytymi w ostatnim zleceniu dla cukrzycy typu 2, tj. Zleceniu nr 56/2019<sup>79</sup> (patrz niżej).



Tabela 7. Wartość początkowa użyteczności.

Porównanie	Wartość użyteczności	Uwagi
zależna od wieku na podstawie równań HSE 2003 <sup>54</sup>	0,865	dla wieku początkowego z badania DECLARE (patrz rozdz. 5.2.2)
w oparciu o polskie badanie użyteczności u chorych z T2DM	0,809	Golicki 2015 <sup>55</sup>
w oparciu o przegląd systematyczny	0,785	najczęstsza wartość w wykonanym przeglądzie, patrz rozdz. 5.3.2.2
w oparciu o Zlecenie nr 56/2019 <sup>79</sup>	0,814	razem ze zmianą pozostałych użyteczności z tego zlecenia - patrz niżej

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

#### Zdarzenia makro- i mikronaczyniowe

Nie zidentyfikowano opublikowanych, specyficznych dla populacji polskiej danych dotyczących obniżenia użyteczności związanej z powikłaniami cukrzycy. Stąd w modelu przyjęto wartości zgodnie z badaniem *United Kingdom Prospective Diabetes Study 62* (UKPDS 62 - publikacja Clarke 2002),<sup>47</sup> z wyjątkiem wartości dla hospitalizacji z powodu duszniczy bolesnej, którą przyjęto z publikacji Sullivan 2011<sup>56</sup>, wartości dla schyłkowej niewydolności nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) i utraty wzroku, które przyjęto z bazy *the Health Outcomes Data Repository* (HODaR, publikacja Currie 2005<sup>57</sup>), wartości dla owrzodzenia, którą przyjęto z badania CODE-2 (w publikacji Bagust 2005<sup>58</sup> raportowano wyniki w oparciu o kwestionariusze aż od 4 641 chorych z cukrzycą typu 2 z 5 krajów europejskich) oraz wartości dla PCI/CABG/rewaskularyzacji nie wieńcowej, które przyjęto z Shao 2018<sup>59</sup>. Zestawienie wartości redukcji użyteczności (ang. *disutilities*) przedstawiono w poniższej tabeli. Wartości testowano w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), gdzie przyjęto błąd standardowy wielkości 20% wartości średniej (patrz rozdz. 5.4.2).

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

Zdarzenie	Spadek użyteczności				Źródło
	Rok wystąpienia zdarzenia		Kolejne lata		
	Średnia	SE	Średnia	SE	
HAP	0,042	0,008	0,042	0,008	Sullivan 2011 <sup>56</sup>
IHD*	0,090	0,009	0,090	0,009	UKPDS 62 <sup>47</sup>
MI	0,055	0,006	0,055	0,006	UKPDS 62 <sup>47</sup>
kolejny MI	0,055	0,006	0,055	0,006	UKPDS 62 <sup>47</sup>
CHF*	0,108	0,031	0,108	0,031	UKPDS 62 <sup>47</sup>
HHF	0,108	0,031	0,108	0,031	Założono taką jak dla CHF
udar	0,164	0,030	0,164	0,030	UKPDS 62 <sup>47</sup>
kolejny udar	0,164	0,030	0,164	0,030	UKPDS 62 <sup>47</sup>
amputacja	0,280	0,053	0,280	0,053	UKPDS 62 <sup>47</sup>
kolejna amputacja	0,280	0,053	0,280	0,053	UKPDS 62 <sup>47</sup>
utrata wzroku	0,074	0,007	0,074	0,007	Currie 2005 <sup>57</sup>
ESRD	0,263	0,019	0,263	0,019	Currie 2005 <sup>57</sup>
owrzodzenie	0,170	0,019	0,170	0,019	Bagust 2005 <sup>58</sup>
PCI	0,038	0,008	0,016	0,003	Shao 2018 <sup>59</sup>
CABG	0,038	0,008	0,016	0,003	Shao 2018 <sup>59</sup>
rewaskularyzacja nie wieńcowa	0,038	0,008	0,016	0,003	Shao 2018 <sup>59</sup>

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

W ramach analizy wrażliwości przyjęto zestaw użyteczności z modelu CORE, zgodnie z wartościami użytymi w ostatnim zleceniu dla cukrzycy typu 2, tj. Zleceniu nr 56/2019<sup>79</sup> (patrz niżej).

#### Hipoglikemia i inne działania niepożądane oraz przerwanie leczenia

Wpływ obawy przed hipoglikemią na zmiany w użytecznościach związanych ze zdrowiem dotyczy pierwszego cyklu, w którym wystąpiła hipoglikemia i oparty jest na badaniu Beaudet 2014.<sup>60</sup>

W analizie wrażliwości wyzerowano te wartości. W takim przypadku użyteczności związane z hipoglikemią oparte są na danych ankietowych (połączone dane z dwóch ankiet; ang. *the Hypoglycemia Fear Survey*, HFS) od 1 305 pacjentów w Wielkiej Brytanii.<sup>61</sup> W badaniu tym obawę przed hipoglikemią oceniano za pomocą specjalnej ankiety dotyczącej obawy przed

hipoglikemią (ang. *the fear of hypoglycaemia survey*, FHS; 8 pytań na skali dotyczącej obawy) i użyteczności związanej ze zdrowiem zgodnie z kwestionariuszem EQ-5D. Zostały opracowane modele statystyczne wiążące obawę przed hipoglikemią ze zmianami w użytecznościach związanych ze zdrowiem uwarunkowanych ciężkością i częstością występowania zdarzeń hipoglikemicznych. Opublikowane równania charakteryzujące relacje pomiędzy obawą przed hipoglikemią i użytecznościami związanymi ze zdrowiem przy użyciu EQ-5D zostały zakodowane w modelu przez pierwotnych autorów,<sup>61</sup> w związku z czym użyteczności dla hipoglikemii odpowiadają domyślnym wartościom w modelu (patrz tabela poniżej).

Ze względu na brak danych odnośnie utraty użyteczności w przypadku zakażenia narządów płciowych i cukrzycowej kwasicy ketonowej przypisano tym zdarzeniom zmniejszenie wartości użyteczności o 0,0028 jak dla zakażeń dróg moczowych z publikacji Barry 1997 dotyczące zakażeń dróg moczowych u kobiet leczonych w warunkach ambulatoryjnych (zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu).<sup>62,§</sup>

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

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

Działanie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Źródło/uwagi
hipoglikemia*		
ciężka hipoglikemia	0,0470 (w SA 0**)	Beaudet 2014 <sup>60</sup> /Currie 2006 <sup>61</sup>
objawowa hipoglikemia	0,0142 (w SA 0**)	Beaudet 2014 <sup>60</sup> / Currie 2006 <sup>61</sup>
inne DN		
zakażenia narządów płciowych	0,00283 (w SA 0**)	Barry 1997 (jak dla zakażeń dróg moczowych; wartości z badania przekształcone na QALY)
cukrzycowa kwasica ketonowa	0,00283 (w SA 0**)	Barry 1997 (jak dla zakażeń dróg moczowych; wartości z badania przekształcone na QALY)
przerwanie terapii	0	założenie (za pierwotnymi autorami modelu)

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

### Wzrost masy ciała

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

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

przy użyciu metody handlowania czasem (ang. *time trade-off*, TTO). Należy zauważyć, że badanie to dotyczyło precyzyjnej oceny wpływu oddzielnie dla zwiększenia i zmniejszenia BMI na użyteczność zdrowia, podczas gdy w innych badaniach analizowano jedynie wpływ zwiększenia BMI na użyteczność. Dodatkowo, wartości te zostały użyte w opublikowanym badaniu ekonomicznym dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 (badanie Haalen 2014<sup>18</sup>) oraz w raporcie Zleceniodawcy złożonym do NICE.

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

*Evidence Review Group* (ERG) oceniające dokumentację złożoną do *the National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) dla dapagliflozyny w cukrzycy typu 2<sup>63</sup> sugeruje zamiast wartości z badania Lane 2014 użycie wartości w oparciu o badanie Bagust 2005. W publikacji Bagust 2005 raportowano wyniki badania CODE-2 w oparciu o kwestionariusze *EuroQol EQ-5D* od 4 641 chorych z cukrzycą typu 2 z 5 krajów europejskich, przy użyciu skali wizualno-analogowej (ang. *visual analogue scale*, VAS) i metody handlowania czasem (TTO).<sup>58</sup> Należy jednakże zauważyć, że w momencie oceny dokumentacji złożonej do NICE, dane z badania Lane 2014 dostępne były jedynie w ramach doniesienia konferencyjnego, co obniżało ich wiarygodność. Zmniejszenie użyteczności związane ze wzrostem BMI o 1 jednostkę oszacowano w publikacji Bagust 2005 na 0,0061. Wartość tę przyjęto w ramach analizy wrażliwości, w której założono również, nieoceniany bezpośrednio w publikacji, wzrost użyteczności wraz ze zmniejszeniem BMI o 1 jednostkę na 0,0061 (należy zauważyć, że wartość dla zwiększenia BMI uzyskano w badaniu Bagust 2005 w oparciu o wyniki zastosowanej regresji liniowej).<sup>63</sup> Należy zauważyć, że obok wartości przyjętych w analizie podstawowej wartość 0,0061 na 1 jednostkę BMI jest najczęstszą używaną wartością pojawiającą się w publikacjach - patrz przegląd użyteczności w rozdz. 5.3.2.2.

**Tabela 10. Zmiana wartości użyteczności związana ze zmianami BMI.**

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

BMI - wskaźnik masy ciała.

### Podsumowanie

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

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono zestaw użyteczności zestaw użyteczności z modelu CORE, zgodnie z wartościami użytymi w ostatnim zleceniu dla cukrzycy typu 2, tj. Zleceniu nr 56/2019<sup>79</sup> (patrz tabela poniżej).

**Tabela 11. Wartości użyteczności przyjęte w ramach analizy wrażliwości w oparciu o Zlecenie nr 56/2019<sup>79</sup>.**

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

pominięto nocną hipoglikemię, ponieważ nie była analizowana w badaniu \* jak dla choroby wieńcowej; \*\* pierwszy rok/kolejne lata; \*\*\* jak pierwsze zdarzenie (założenie); # jak dla niewydolności serca; ## w przypadku gdy w Zleceniu nr 56/2019<sup>79</sup> podano wartość użyteczności spadki obliczono poprzez jej różnicę od wartości bazowej cukrzycy; ### średnia z przeszczepu nerki, hemodializy i dializy zaotrzewnowej; ^ nie rozpatrywano w Zleceniu nr 56/2019<sup>79</sup> - pozostawiono jak w analizie podstawowej; ^^ wartość średnia dla hipoglikemii ciężkiej dziennej wymagającej pomocy niemedycznej, ciężkiej nocnej wymagającej pomocy niemedycznej, ciężkiej dziennej wymagającej pomocy medycznej i ciężkiej nocnej wymagającej pomocy medycznej; ^^ ^ wartość średnia dla hipoglikemii nieciężkiej dziennej i nieciężkiej nocnej.

## 5.2.6 Parametry kosztowe

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

Oszacowane koszty podane są w PLN i są aktualne na lipiec 2023 r. i oszacowane są przy założeniu, że rok ma 365,25 dnia.

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

### 5.2.6.1 Koszty w ramieniu interwencji i komparatora

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

#### 5.2.6.1.1 Struktura standardowej terapii

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

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

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

Ze względu na wskazanie refundacyjne, które umożliwia stosowanie iDPP-4 w skojarzeniu z metforminą (lub insuliną w przypadku leku połączonego wildagliptyny z metforminą), w przypadku nieskuteczności monoterapii pochodną sulfonilomocznika nie uwzględnione możliwości stosowanie leków z grupy iDPP-4 (połączenie nierefundowane).

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

Nieskuteczność	Ramię komparatora	Ramię interwencji
<b>1 OAD</b>		
MET: 85%*	MET+SU(iDPP-4)	MET+DAPA
SU: 15%*	SU**	DAPA
<b>OADs***</b>		
MET+SU(iDPP-4) - chorzy, którzy następnie dostaną INS: ■■■	MET+SU(iDPP-4)+INS	MET+SU(iDPP-4)+DAPA
MET+SU(iDPP-4) - chorzy wstrzymujący się od włączenia INS: ■■■	MET+SU(iDPP-4)	MET+DAPA (50%###) lub MET+SU+DAPA (50%###)
<b>INS^</b>		
MET+INS: 75,8%^	MET+INS	MET+INS zmniejszona dawka^^+DAPA
MET+SU(iDPP-4)+INS: 24,2%##	MET+SU(iDPP-4)+INS	MET+SU(iDPP-4)+INS zmniejszona dawka^^+DAPA

~ odpowiednio scenariusz nowy i istniejący (patrz rozdz. 3.4 w *Analizie wpływu na system ochronny zdrowia*); \* w oparciu o wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy<sup>64</sup>; \*\* niezaawansowani chorzy, więc nie będą chcieli przechodzić na INS; \*\*\* upraszczająco przyjęto schemat MET+SU w oparciu o wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy<sup>64</sup> (stanowił 93% z schematów OADs, pozostałe miały pomijalny udział); # odsetek chorych, u których do OADs (dla HbA<sub>1c</sub> między 7 a 8%) dodawana jest INS (■■■■); ## dopełnienie do 100%; ### odsetek chorych (z chorych, u których nie byłaby dodawana INS), u których po dodaniu DAPA będzie można zrezygnować z SU - założenie arbitralne (brak danych); ^ upraszczająco przyjęto schematy MET+INS i MET+SU+INS w oparciu o wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy<sup>64</sup> (stanowiły odpowiednio 71% i 23% ze schematów INS z OAD/OADs, pozostałe miały pomijalny udział); ^^ udział MET+INS w MET+INS i MET+SU+INS w oparciu o wykres 4.9 z raportu NFZ na temat cukrzycy<sup>64</sup>; ^^ patrz rozdz. 5.2.6.1.2.

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

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

**Tabela 13. Założenia w przypadku ramienia interwencji i komparatora. ~**

Grupa/nieskuteczność	Liczebność populacji*		Odsetek w łącznej populacji		
	I rok**	II rok**	I rok**	II rok**	Średnia***
1 OAD	174 253	225 190	90,8%	80,4%	90,8
OADs	13 096	16 924	6,8%	6,8%	6,8%
INS	4 465	6 044	2,3%	2,4%	2,4%
SUMA	191 813	148 159	100%	100%	100%

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

### 5.2.6.1.2 Dawkowanie leków

Dawki leków przyjęto zgodnie ze zdefiniowanymi dawkami dobowymi według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)<sup>65</sup> - patrz tabela poniżej. Podejście do kosztów oparte na DDD jest zgodne z Ustawą refundacyjną.<sup>68</sup> Ponadto zgodnie z uwagami analityków AOTMiT dla innego niedawno ocenionego leku w terapii cukrzycy typu 2, z tej samej grupy leków tj. SGLT-2 (empagliflozyna, Jardiance®, Zlecenie MZ nr 29/2017), koszty leku powinny zostać obliczone przy zastosowaniu DDD według WHO. Zgodnie z badaniem randomizowanym Wilding 2014 w grupie przyjmujących DAPA 10 mg + INS w porównaniu do chorych leczonych PLA+INS obserwowano zmniejszenie dawki obserwowano mniejszą średnio o 11,2 jednostek dawkę INS (po 48 tyg.).<sup>66</sup> W związku z tym w scenariuszu nowym przyjęto zmniejszenie dawki INS o 11,2 jednostek.

**Tab. 1. Dawkowanie leków w oparciu o zdefiniowane dawki dobowe wg WHO<sup>65</sup>.**

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

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



Dodatkowo, w przypadku podstawowej dawki INS (40 U) należy zauważyć, że dawka ta została również przyjęta we wcześniejszym zleceniu dla dapagliflozyny i poparta opinią prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Strojka oraz wnioskami z przeprowadzonego przeglądu literatury pod kątem zidentyfikowania dawek INS i ich zmian w czasie (patrz Zlecenie nr 36/2019<sup>67</sup>).

#### 5.2.6.1.3 Koszt zakupu dapagliflozyny oraz uzasadnienie grupy limitowej i ceny

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

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

**Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) w ramach istniejącej grupy limitowej (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej<sup>68</sup>),**

Wnioskowane wskazanie refundacyjne brzmi: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

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

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

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

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

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

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

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 13 września 2022 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2023 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 lipca 2023 roku ustalono na 3 600 PLN.<sup>69</sup>

[REDACTED]

[REDACTED]

---

<sup>\*\*</sup> Zdefiniowana dawka dobową (DDD) dla dapagliflozyny wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*) wynosi 10 mg.

**Tab. 2. Wnioskowana cena dapagliflozyny (Forxiga®, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.).**

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

### Koszt terapii rocznej

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

**Tabela 14. Koszt terapii rocznej dapagliflozyny, PLN.**

Lek	NFZ	NFZ+pacjent
Dapagliflozyna		

#### **5.2.6.1.4 Koszt nabycia pozostałych substancji czynnych**

Koszty preparatów refundowanych leków wymienionych w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r.<sup>71,††</sup>) przypisano w oparciu o ceny rzeczywiste zgodnie z najnowszymi danymi sprzedażowymi (sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2023 r.<sup>72</sup> (ponieważ w przeciwieństwie do Komunikatów DGL<sup>73</sup> w sprawozdaniach tych dostępne są dane nie tylko na temat wielkości refundacji ale i wysokości dopłat poniesionych przez pacjentów) – patrz Aneks 5. Preparaty refundowane w cukrzycy (Tabela 65).

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

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

Tabela 15. Pozostałe leki - koszty jednostkowe, PLN.

Lek	NFZ	pacjent	NFZ+pacjent	Jednostka
metformina (MET)	0,0002	0,0001	0,0003	mg
insulina (INS)	0,07	0,01	0,08	U
gliklazyd	0,006	0,004	0,010	mg
glimepiryd	0,11	0,05	0,15	mg
glipizyd	0,04	0,04	0,08	mg
iDDP-4	0,01	0,01	0,02	mg
SU oraz iDPP-4 - średnia ważona* (SA**)	0,29 (0,46)	0,19 (0,34)	0,49 (0,80)	DDD
pochodne sulfonilomocznika (SU)***	0,27	0,17	0,44	DDD
MET/iDPP4 (złożone preparaty)	0,01	0,01	0,02	mg

\* koszt średni ważony preparatów SU i iDPP-4 przy uwzględnieniu ich udziału w rynku wg danych sprzedażowych NFZ (gliklazyd 46,4%, glimepiryd 50,4%, glipizyd 0,1%, iDPP-4 3,0%)<sup>72</sup>; \*\* przy założeniu 25% udziału iDPP-4 (założenie arbitralne; w związku ze spodziewanym zwiększaniem udziału skuteczniejszych od SU inhibitorów DPP-4) - udziały poszczególnych SU przeliczone proporcjonalnie do sprzedaży w ramach SU (patrz kolejny punkt); \*\*\* koszt średni ważony preparatów SU przy uwzględnieniu ich udziału w rynku wg danych sprzedażowych NFZ (gliklazyd 47,9%, glimepiryd 52,0%, glipizyd 0,1%)<sup>72</sup>;

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

Analiza	NFZ	pacjent	NFZ+pacjent
metformina	156,84	96,70	253,54
SU*	98,70	63,35	162,05
SU oraz iDPP-4** (SA***)	107,32 (169,59)	70,57 (122,65)	177,89 (292,23)
MET/iDPP4 (złożone preparaty)**	382,25	395,87	778,11
MET+SU(iDPP-4) (leczenie skojarzone) oraz MET/iDPP-4 (złożone preparaty) - średnia ważona (SA) <sup>#</sup>	267,76 (340,38)	174,22 (263,48)	441,98 (603,86)
insulina w standardowej dawce	964,02	182,79	1146,81
insulina w zmniejszonej dawce <sup>##</sup>	694,09	131,61	825,70

\* dotyczy stosowania SU w monoterapii; \*\* dotyczą leczenia z MET; \*\*\* w BC udziały leków wg sprzedaży NFZ a w SA zwiększony udział iDPP-4 do 25% (założenie arbitralne; patrz tabela wyżej); <sup>#</sup> przyjęto udziały MET/iDPP-4 (złożone preparaty) jak dla iDPP-4 w porównaniu do SU, tj. 3% w BC i 25% w SA; <sup>##</sup> zmniejszona o 11,2 jednostki zgodnie z badaniem Wilding 2014 (patrz rozdz. 5.2.6.1.2)<sup>66</sup>.

### 5.2.6.1.5 Koszty podania leków

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

Koszt igieł przyjęto zgodnie z aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r.), jako średnią z kosztów poszczególnych preparatów z uwzględnieniem rzeczywistych cen zgodnie z najnowszymi danymi sprzedażowymi (sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2023 r.). Koszty jednostkowe igieł do podawania insuliny zebrano w poniższej tabeli.

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

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

Nazwa	NFZ	pacjent	NFZ+pacjent	Zużycie
igły	0,03	0,02	0,06	1 igła na d

W poniższej tabeli zebrano koszty roczne podania leków.

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

Terapia	NFZ	NFZ+pacjent
OADs (DAPA, MET, SU, iDPP-4)	0,00	0,00
INS	12,64	21,19

#### 5.2.6.1.6 Koszty monitorowania poziomu glukozy

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

Koszty pasków diagnostycznych wymienionych w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r.), analogicznie jak w przypadku substancji czynnych (patrz rozdz. 5.2.6.1.4), przypisano w oparciu o ceny rzeczywiste zgodnie z najnowszymi danymi sprzedażowymi (sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za I kwartał 2023 r.) - patrz Aneks 5. Preparaty refundowane w cukrzycy (Tabela 66).

Koszty jednostkowe pasków przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19. Paski diagnostyczne - koszty jednostkowe, PLN.**

Koszt za 1 pasek	NFZ	pacjent	NFZ+pacjent
paski	0,58	0,17	0,75

Koszty nakłuwaczy przyjęto na podstawie danych z apteki internetowej diabetyk 24<sup>74</sup>, jako średniej z kosztów poszczególnych preparatów - patrz tabela poniżej.

Tabela 20. Koszty jednostkowe nakłuwaczy.\*

Nazwa	Liczba sztuk	Koszt, PLN/opak.	Koszt PLN/lancet
Accu Chek Fastclix - lancety	24	13,59	0,57
Lancety Accu-Chek FastClix 204 sztuki	204	95,99	0,47
Lancety Accu-Chek Softclix 200 sztuk	200	49,50	0,25
Lancety Accu-Chek Softclix 25 sztuk	25	10,49	0,42
Lancety CoaguChek Softclix 50 sztuk	50	34,50	0,69
Lancety Digitest 200 sztuk w opakowaniu	200	27,50	0,14
Lancety Droplet 28G (0,36mm) uniwersalne op. 100 sztuk	100	16,99	0,17
Lancety Droplet 28G (0,36mm) uniwersalne op. 200 sztuk	200	21,90	0,11
Lancety Droplet 30G (0,31mm) uniwersalne op. 100 sztuk	100	14,90	0,15
Lancety Droplet 30G (0,31mm) uniwersalne op. 200 sztuk	200	22,90	0,11
Lancety Glucosense - iXell 100 sztuk	100	26,50	0,27
Lancety MICROLET 200 sztuk	200	44,50	0,22
Lancety MICROLET 25 sztuk	25	19,90	0,80
Lancety OneTouch®Delica® Plus 100 sztuk	100	21,00	0,21
Lancety OPTILETS 100 sztuk	100	25,50	0,26
Lancety OPTILETS 200 sztuk	200	42,00	0,21
Lancety OPTILETS 50 sztuk	50	18,00	0,36
Lancety Verifine 30G (0,31mm) uniwersalne op. 200 sztuk	200	23,90	0,12
Lancety Verifine 30G (0,31mm) uniwersalne op. 100 sztuk	100	14,50	0,15
Lancety Thin (Optium Xido) 50 sztuk	50	16,99	0,34
Lancety Droplet 33G (0,20mm) uniwersalne op. 100 sztuk	100	16,99	0,17
Lancety Droplet 33G (0,20mm) uniwersalne op. 200 sztuk	200	24,90	0,12
Medlance nakłuwacze 21G	200	79,00	0,40
Medlance nakłuwacze 23G	200	79,00	0,40
<b>Koszt średni za szt. - NFZ/pacjent/NFZ+pacjent</b>			<b>0,00 / 0,30 / 0,30</b>

\* na podstawie danych z apteki internetowej diabetyk 24<sup>74</sup>; \*\* koszt ponoszony jedynie przez chorego (nakłuwacze nie są refundowane).

Zużycie pasków i nakłuwaczy w scenariuszu istniejącym przyjęto w oparciu o średnie zużycie wskazane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2023 r.<sup>75</sup>

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego chorym stosującym doustne leki przeciwcukrzycowe i/lub analogi GLP zalecany jest raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i pogłównych posiłkach) oraz codziennie 1 badanie o różnych porach dnia, a w przypadku chorych leczonych stałymi dawkami insuliny<sup>##</sup> zalecane są 1-2 pomiary glikemii codziennie, raz w tygodniu skrócony profil glikemii (4 pomiary: na czczo i po głównych

<sup>##</sup> przyjęto profil dla chorych na cukrzycę typu 2 leczonych stałymi dawkami insuliny a nie za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć (założenie konserwatywne)

posiłkach) oraz raz w miesiącu pełny profil glikemii (8 pomiarów: na czczo, przed każdym głównym posiłkiem, 2 godziny po każdym głównym posiłku, przed snem).<sup>75</sup>

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

**Tabela 21. Częstość stosowania pasków i nakłuwaczy do oznaczania glukozy we krwi wg PTD 2019.<sup>75</sup>**

Profil (PTD 2019 <sup>75</sup> )	Liczba pasków (PTD 2019 <sup>75</sup> )	Liczba pasków na rok*	Liczba pasków na miesiąc	Liczba pasków na dzień
<b>OADs</b>				
1 codziennie	1	313,07	26,09	0,86
1 krótki profil w tygodniu	4	208,71	17,39	0,57
Łącznie		521,79	43,48	1,43
<b>Insulina**</b>				
1-2 codziennie	1,5	469,61	39,13	1,29
1 krótki profil w tygodniu	4	160,71	13,39	0,44
1 pełny profil w miesiącu	8	96,00	8,00	0,26
Łącznie		726,32	60,53	1,99

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

W poniższej tabeli zebrano koszty roczne monitorowania poziomu glukozy.

**Tabela 22. Koszt roczne monitorowania poziomu glukozy, PLN.**

Terapia	NFZ	NFZ+pacjent
OADs (DAPA, MET, SU/iDPP-4)*	303,86	547,11
INS**	422,97	761,57

\* zużycie przyjęto na 1,43 nakłuwaczy na dzień (oszacowane w oparciu o PTD 2019<sup>75</sup>); \*\* zużycie przyjęto na 1,99 nakłuwaczy na dzień (oszacowane w oparciu o PTD 2019<sup>75</sup>).

#### 5.2.6.1.7 Podsumowanie

Po uwzględnieniu struktury leczenia po nieskuteczności OAD/OADs/INS w przypadku ramienia interwencji i komparatora (patrz Tabela 12) oraz koszty roczne poszczególnych leków (z wyjątkiem DAPA; patrz Tabela 16), podania tych leków (patrz Tabela 18) i

monitorowania poziomu glukozy (patrz rozdz. Tabela 22) oszacowano koszty roczne w poszczególnych grupach - patrz tabela poniżej.

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

Perspektywa	Nieskuteczność/ grupa	Ramię komparatora			Ramię interwencji		
		leki	podanie	monitorowanie	leki*	podanie	monitorowanie
<b>Analiza podstawowa**</b>							
NFZ	1 OAD	242,40	0,00	303,86	133,32	0,00	303,86
	OADs	585,88	4,17	343,17	267,76	0,00	303,86
	INS+OAD	1147,75	12,64	422,97	877,82	12,64	422,97
NFZ+pacjent	1 OAD	399,99	0,00	547,11	215,51	0,00	547,11
	OADs	820,42	6,99	617,88	441,98	0,00	547,11
	INS+OAD	1446,03	21,19	761,57	1124,92	21,19	761,57
<b>Analiza wrażliwości***</b>							
NFZ	1 OAD	304,13	0,00	303,86	133,32	0,00	303,86
	OADs	658,51	4,17	343,17	340,38	0,00	303,86
	INS+OAD	1165,35	12,64	422,97	895,43	12,64	422,97
NFZ+pacjent	1 OAD	537,59	0,00	547,11	215,51	0,00	547,11
	OADs	982,30	6,99	617,88	603,86	0,00	547,11
	INS+OAD	1485,27	21,19	761,57	1164,17	21,19	761,57

\* bez kosztu DAPA; \*\* odsetek chorych leczonych iDDP-4 - 3% rynku SU (wg danych sprzedażowych; patrz rozdz. 5.2.6.1.4 i Analiza wpływu na budżet); \*\*\* odsetek chorych leczonych iDDP-4 - 25% (założenie arbitralne w związku ze spodziewanym przejmowaniem rynku SU; patrz rozdz. 5.2.6.1.4 i Analiza wpływu na budżet).

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

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

Perspektywa	Kategoria kosztu	Ramię komparatora	Ramię interwencji
NFZ	leki*	287,48/348,90**	160,33/165,69**
	podanie	0,59	0,30
	monitorowanie	309,39	306,72
	<b>łącznie</b>	<b>597,46/658,87**</b>	<b>467,35/472,71**</b>
NFZ+pacjent	leki*	453,68/590,57**	252,73/264,68**
	podanie	0,98	0,51
	monitorowanie	557,07	552,25
	<b>łącznie*</b>	<b>1011,73/1148,62**</b>	<b>805,50/817,45**</b>



\* bez kosztu DAPA; \*\* BC/SA - w BC odsetek chorych leczonych iDDP-4 przyjęto na 3% rynku SU a w SA - na 25% (założenie arbitralne w związku ze spodziewanym przejmowaniem rynku SU; patrz rozdz. 5.2.6.1.4 i Analiza wpływu na budżet).

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

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

Ramię	NFZ	NFZ+pacjent
Komparatora (PLA)	597,46 (658,87)	1011,73 (1148,62)
Interwencji (DAPA)		

\* BC (SA) - w BC odsetek chorych leczonych iDDP-4 przyjęto na 3% rynku SU a w SA - na 25% (założenie arbitralne w związku ze spodziewanym przejmowaniem rynku SU; patrz rozdz. 5.2.6.1.4 i Analiza wpływu na budżet).

### 5.2.6.2 Koszty leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych

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

Koszty tych zdarzeń przyjęto w oparciu o poprzedni wniosek dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu (w przypadku kosztów opartych na konkretnych grupach JGP wartości zaktualizowano w oparciu o nowe Zarządzenia Prezesa NFZ (wg Zarządzenia 58/2023/DSOZ)<sup>85</sup> oraz najnowsze Statystyki JGP (tj. za 2020 rok)<sup>86</sup> a w przypadku kosztów oszacowanych jako średnia z innych Zleceń zastosowano współczynniki inflacji wg GUS<sup>76</sup>) – Zlecenie nr 68/2020<sup>37</sup>.

Zgodnie ze Zleceniem nr 68/2020 koszty oszacowano jako średnią z kosztów (z uwzględnieniem inflacji wg danych GUS<sup>77</sup>) użytych w analizach złożonych do AOTMiT dla leków stosowanych w cukrzycy (z lat 2019 i 2018 - Fiasp, Ozempic, Ryzodeg i Invokana) oraz w innych wskazaniach (z roku 2019 - Repatha i Xarelto), oraz opublikowanej pracy na temat kosztów leczenia powikłań makro- i mikronaczyniowych u chorych z cukrzycą w krajach Europy, w tym w Polsce - Grelewska 2019.<sup>78,79,80,81,82,83,84</sup> Szczegółowe wyliczenia przedstawiono w osobnym arkuszu kalkulacyjnym excel dołączonym do analizy. W przypadku braku konkretnych (lub zbliżonych) kategorii kosztowych w wymienionych źródłach korzystano z Zarządzeń NFZ i statystyk JGP<sup>85,86</sup> (opis pod tabelą). Wartości przedstawiono w postaci średniej (uwzględnionej w analizie podstawowej) i błędu standardowego (uwzględnionego w probabilistycznej analizie wrażliwości) a także wartości minimalnych i maksymalnych (uwzględnionych w deterministycznej analizie wrażliwości) - w przypadku braku możliwości obliczenia wartości SE przyjmowano 20% wartości średniej (zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu). Koszty przyjęte w analizie zebrano w poniższej tabeli.

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

Parametr	Koszty z perspektywy NFZ, PLN				Koszty z perspektywy NFZ i pacjenta, PLN			
	Średnia (BC)	SE	Minimum (SA)	Maksimum (SA)	Średnia (BC)	SE	Minimum (SA)	Maksimum (SA)
<b>Zdarzenia zakończone zgonem - pierwsze wystąpienie</b>								
HAP/IHD	7 838,84	1 927,20	5 202,90	11 592,21	7 838,84	1 927,20	5 202,90	11 592,21
MI	12 974,45	563,06	12 239,76	14 080,90	12 974,45	563,06	12 239,76	14 080,90
HHF/HF	4 976,72	226,17	4 750,55	5 202,90	4 976,72	226,17	4 750,55	5 202,90
udar	6 926,36	935,50	4 816,21	9 956,70	6 926,36	935,50	4 816,21	9 956,70
amputacja	4 750,55	950,11	3 800,44	5 700,66	4 750,55	950,11	3 800,44	5 700,66
utrata wzroku	na	na	na	na	na	na	na	na
ESRD	4 750,55	950,11	3 800,44	5 700,66	4 750,55	950,11	3 800,44	5 700,66
owrzodzenie	na	na	na	na	na	na	na	na
PCI	6 721,41	1 344,28	5 377,13	8 065,70	6 721,41	1 344,28	5 377,13	8 065,70
CABG	6 721,41	1 344,28	5 377,13	8 065,70	6 721,41	1 344,28	5 377,13	8 065,70
rewaskularyzacja nie wieńcowa**	8 652,35	3 757,03	5 348,00	15 433,00	8 652,35	3 757,03	5 348,00	15 433,00
<b>Zdarzenia zakończone zgonem - kolejne zdarzenia</b>								
kolejny MI	na	na	na	na	na	na	na	na
kolejny udar	na	na	na	na	na	na	na	na
kolejna amputacja	na	na	na	na	na	na	na	na
<b>Zdarzenia niezakończony zgonem - pierwsze wystąpienie</b>								
HAP/IHD	5 464,79	4 044,61	1 105,89	17 593,81	5 504,40	4 031,62	1 138,75	17 593,81
MI	17 655,75	944,41	14 806,11	21 430,65	17 739,94	938,76	14 806,11	21 430,65
HHF/HF	9 113,56	193,39	8 829,06	9 482,72	9 129,08	193,43	8 842,95	9 497,63
udar	17 962,59	1 015,31	14 570,18	21 065,64	18 040,35	975,51	14 968,03	21 081,33
amputacja	14 238,07	460,49	13 040,68	15 090,69	14 238,07	460,49	13 040,68	15 090,69
utrata wzroku	3 637,21	107,31	3 432,20	3 794,72	3 637,21	107,31	3 432,20	3 794,72
ESRD	96 084,57	2 413,24	91 284,53	98 921,55	96 212,49	2 418,58	91 402,47	99 060,69

Parametr	Koszty z perspektywy NFZ, PLN				Koszty z perspektywy NFZ i pacjenta, PLN			
	Średnia (BC)	SE	Minimum (SA)	Maksimum (SA)	Średnia (BC)	SE	Minimum (SA)	Maksimum (SA)
owrzodzenie	1 447,51	431,37	588,17	1 943,43	1 502,39	451,07	603,76	2 020,59
PCI	26 985,05	5 397,01	21 588,04	32 382,05	26 985,05	5 397,01	21 588,04	32 382,05
CABG	26 985,05	5 397,01	21 588,04	32 382,05	26 985,05	5 397,01	21 588,04	32 382,05
rewaskularyzacja nie wieńcowa**	8 652,35	3 757,03	5 348,00	15 433,00	8 652,35	3 757,03	5 348,00	15 433,00
<b>Zdarzenia niezakończone zgonem - kolejne zdarzenia</b>								
kolejny MI <sup>#</sup>	17 655,75	944,41	14 806,11	21 430,65	17 739,94	938,76	14 806,11	21 430,65
kolejny udar <sup>#</sup>	17 962,59	1 015,31	14 570,18	21 065,64	18 040,35	975,51	14 968,03	21 081,33
kolejna amputacja <sup>#</sup>	14 238,07	460,49	13 040,68	15 090,69	14 238,07	460,49	13 040,68	15 090,69
<b>Leczenie podtrzymujące w przypadku pierwszych wystąpień danego zdarzenia</b>								
HAP/IHD	1 295,75	209,24	558,71	1 654,68	1 330,57	213,90	574,39	1 700,65
MI	3 610,92	345,57	2 433,97	4 576,58	3 709,53	361,18	2 433,97	4 645,50
HHF/HF	7 614,57	1 779,02	558,71	10 173,45	7 627,02	1 777,88	574,39	10 173,45
udar	615,53	61,35	435,61	778,31	628,63	64,78	435,61	798,86
amputacja	308,81	57,62	194,55	378,90	308,81	57,62	194,55	378,90
utrata wzroku	270,06	41,04	221,12	351,60	270,06	41,04	221,12	351,60
ESRD	72 767,96	1 451,30	69 532,75	75 692,99	72 867,99	1 466,93	69 657,46	75 834,45
owrzodzenie	681,42	382,85	246,60	1 444,66	681,42	382,85	246,60	1 444,66
PCI <sup>##</sup>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CABG <sup>##</sup>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
rewaskularyzacja nie wieńcowa <sup>##</sup>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>Leczenie podtrzymujące w przypadku kolejnych wystąpień danego zdarzenia</b>								
kolejny MI <sup>##</sup>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
kolejny udar <sup>##</sup>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
kolejna amputacja <sup>##</sup>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<b>bezpieczeństwo</b>								
zdarzenie hipoglikemii objawowej	0,00	na	0,00	0,00	0,00	na	0,00	0,00

Parametr	Koszty z perspektywy NFZ, PLN				Koszty z perspektywy NFZ i pacjenta, PLN			
	Średnia (BC)	SE	Minimum (SA)	Maksimum (SA)	Średnia (BC)	SE	Minimum (SA)	Maksimum (SA)
zdarzenie ciężkiej hipoglikemii	307,89	na	150,93	478,04	311,16	na	154,97	482,29
zakażenia narządów płciowych <sup>^</sup>	44,00	na	35,20	52,80	44,00	na	35,20	52,80
cukrzycowa kwasica ketonowa	3 309,09	na	3 150,11	3 395,35	3 309,09	na	3 150,11	3 395,35
przerwanie terapii <sup>^^</sup>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

na - nie dotyczy (ang. *not applicable*); nie analizowano nocnej hipoglikemii (patrz rozdz. 5.2.3.2); \* SE 20% średniej (założenie przyjmowane w przypadku braku danych spójne z pozostałymi częściami analizy), wartość minimalna - średnia - SE, wartość maksymalna - średnia + SE; \*\* brak w analizowanych źródłach, wartość punktowa hospitalizacji wg Zarządzenia 58/2023/DSOZ dla grup JGP Q41, Q42G, Q44, Q45, Q46, Q47 - średnia ważona liczbą hospitalizacji (lub wartość minimalna/maksymalna w zależności od scenariusza; statystyki JGP za 2020 r.); # wartości jak dla pierwszych wystąpień danego zdarzenia (założenie); ## założenie upraszczające (zgodne z pierwotnymi założeniami autorów modelu); ^ wartość wizyty specjalistycznej W11 (założenie; 44 PLN wg zarządzenia nr 57/2023/DSOZ ±20%); ^^ założenie upraszczające konserwatywne.

### 5.2.6.3 Koszty związane z przyrostem masy ciała

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

W związku z powyższym model umożliwia zastosowanie rocznych kosztów związanych z symulowanym w modelu BMI pacjenta stratyfikowanych według płci (głównie związane z leczeniem powikłań i chorób będących konsekwencją otyłości). Koszty są określone dla BMI w zakresie od 20 do 40 kg/m<sup>2</sup>; zakłada się, że pacjenci z BMI poniżej 20 kg/m<sup>2</sup> nie ponoszą żadnych dodatkowych kosztów, a pacjenci z BMI powyżej 40 ponoszą taki sam koszt jak pacjent z BMI 40 kg/m<sup>2</sup>.

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

Z kolei w ramach analizy wrażliwości, ze względu na brak danych w warunkach polskich, oszacowanie dodatkowych kosztów związanych z przyrostem masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2 oparto na wynikach badania wpływu BMI na koszty recept w warunkach służby zdrowia w Wielkiej Brytanii - *Counterweight Project Team 2008*,<sup>87</sup> przeprowadzonym na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej 3 400 dorosłych pacjentów z 23 ośrodków podstawowej opieki w Wielkiej Brytanii (w latach 2000-2002). Do uwzględnionych w badaniu leków należą leki związane z leczeniem chorób będących konsekwencją leczenia powikłań otyłości, m.in. symwastatyna, atorwastatyna, amlodypina i ramipryl. Podane w publikacji koszty na 2001 r. w GBP przeliczono wg średniego kursu walut z 2001 r. wg Narodowego Banku Polskiego (NBP)<sup>88</sup> i uwzględniono współczynniki inflacji wg Głównego Urzędu Statystycznego (GUS). Oszacowane koszty zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 27. Roczne koszt przepisywanych leków na receptę.<sup>#</sup>

BMI	Koszty na 2001 r., GBP*		Koszty na 2001 r., PLN**		Koszty na 2023 r. uwzględnione w modelu, PLN***	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
20	50,71	62,59	299,19	369,28	556,07	686,35
21	55,18	66,34	325,56	391,41	605,09	727,47
22	60,02	70,30	354,12	414,77	658,17	770,89
23	65,25	74,49	384,98	439,49	715,52	816,84
24	70,92	78,91	418,43	465,57	777,69	865,31
25	77,04	83,59	454,54	493,18	844,8	916,63
26	78,97	81,13	465,92	478,67	865,97	889,65
27	80,92	78,73	477,43	464,51	887,35	863,33
28	82,88	76,39	488,99	450,70	908,84	837,67
29	84,87	74,11	500,73	437,25	930,66	812,67
30	115,93	111,23	683,99	656,26	1271,26	1 219,72
31	122,53	115,46	722,93	681,21	1343,64	1 266,11
32	129,45	119,84	763,76	707,06	1419,52	1 314,14
33	136,72	124,37	806,65	733,78	1499,24	1 363,81
34	144,36	129,06	851,72	761,45	1583,02	1 415,24
35	152,36	133,91	898,92	790,07	1670,74	1 468,43
36	160,77	138,92	948,54	819,63	1762,97	1 523,36
37	169,58	144,10	1 000,52	850,19	1859,57	1 580,17
38	178,82	149,46	1 055,04	881,81	1960,9	1 638,94
39	188,50	155,00	1 112,15	914,50	2067,05	1 699,69
≥ 40	198,66	160,73	1 172,09	948,31	2178,46	1 762,53

<sup>#</sup> m.in.: leki z grupy statyn (symwastatyna i atorwastatyna), prazoli (omeprazol, lanzoprazol) i inne (amlodypina, ramipryl, klopidogrel, wenlafaksyna); \* dane dla Wielkiej Brytanii, źródło: *Counterweight Project Team 2008*;<sup>87</sup> po przeliczeniu wg średniego kursu walut z 2001 r. wg NBP (1 GBP=5,9 PLN);<sup>88</sup> skorygowano o współczynniki inflacji (dane GUS).

## 5.2.7 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych”.<sup>103</sup>

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

i Taryfikacji, dla analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.<sup>102</sup>

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT wynoszą 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.<sup>102</sup>

### 5.3 Walidacja modelu

Wszystkie założenia niniejszej analizy są tożsame z założeniami prezentowanymi w raporcie HTA dla dapagliflozyny z 2020 r., który został pozytywnie zweryfikowany przez AOTMiT w ramach zlecenia 68/2020 - pozytywna rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. Raport 2020 r. był podstawą do rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla DAPA przez obniżenie progu HbA<sub>1c</sub> z 8% do 7,5% oraz umożliwienie dołączenia DAPA do terapii insuliną.<sup>37</sup> W obecnym modelu aktualizacji uległy jedynie dane kosztowe (i tablice trwania życia). Opis walidacji z poprzedniego wniosku przedstawiono poniżej.

Walidacja wcześniejszej wersji modelu, opartej o równania UKPDS została przedstawiona w poprzednich zleceniach do AOTMiT - patrz Zlecenia 144/2013 i 240/2014.<sup>89</sup>

Modelowanie progresji cukrzycy i wpływu leczenia jest złożone i istnieje kilka podejść do modelowania tego zagadnienia. Podejście zastosowane w niniejszej analizie (modelowanie czynników ryzyka, ich związek ze zdarzeniami związanymi z cukrzycą, koszty i wyniki zdrowotne) było walidowane na kilka sposobów. Model jest oparty na przyjętym dla cukrzycy typu 2 modelu Eastmana, po raz pierwszy opublikowanym w 1997 roku.<sup>90</sup> Został on zaktualizowany przy użyciu nowych dostępnych danych.

W poprzedniej wersji modelu, oparta na równaniach ryzyka i parametrach wejściowych z badania UKPDS 68<sup>24</sup>, co zwiększa jej wiarygodność, zmienne wyjściowe zostały porównane z opublikowanymi wynikami dla podobnych populacji i interwencji. Przedstawienie wyników i porównanie ich do danych z modeli UKPDS, Eastman i Cardiff przemawia za wiarygodnością modelu i stawia go na równi z innymi stosowanymi rozwiązaniami. Został on również przedstawiony na czwartym spotkaniu *Mount Hood Challenge* w 2004 roku. Spotkania *Mount Hood Challenge* odbywają się od 2000 roku i stanowią forum dyskusyjne dla porównywania modeli i dyskusji na temat kluczowych osiągnięć w tej dziedzinie. Podczas czwartego spotkania *Mount Hood Challenge* w 2004 roku przedstawiono osiem grup modeli, za pomocą których symulowano wyniki dla pacjentów na podstawie opublikowanych badań klinicznych i konfrontowano je z wynikami rzeczywistymi z obserwacji klinicznych. Wyniki walidacji oraz przesłanki dotyczące istotnych różnic między modelami zostały opisane szczegółowo w raporcie z czwartego spotkania *Mount Hood Challenge* opublikowanym w *Diabetes Care* w 2007 roku.<sup>91</sup> Dodatkowo została przeprowadzona również wewnętrzna walidacja modelu przez autorów modelu. M.in. długofalowy odsetek ciężkich zdarzeń związanych z cukrzycą oczekiwany w modelu porównano z obserwacjami z badania UKPDS 68.<sup>24</sup> Skumulowane częstości występowania zdarzeń związanych z cukrzycą w ciągu 12 lat, otrzymane w modelu oraz obserwowane w badaniu UKPDS 68, były bardzo zbliżone. Przeprowadzono również walidację wewnętrzną w odniesieniu do poprzednich wersji modelu.

Poniżej opisano walidację w związku ze zaktualizowaniem modelu o równania w oparciu o badanie DECLARE-TIMI 58.<sup>42</sup> Przeprowadzono walidację wewnętrzną, walidację zewnętrzną (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).<sup>51</sup>

### Walidacja wewnętrzna

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

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

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

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

Model Cardiff T2DM został zainicjowany przy uwzględnieniu podstawowych charakterystyk każdej podgrupy, w tym wyjściowych modyfikowalnych czynników ryzyka i historii klinicznej z badania. Dane wejściowe modelu wymagane przez model Cardiff T2DM, które nie zostały ujęte w badaniu DECLARE, zostało uzupełnione założeniami opartymi na UKPDS.<sup>25,52</sup> W modelu uwzględniono efekty leczenia uzyskane z danych na poziomie pacjenta z badania DECLARE (DECLARE PLD).

Równania ryzyka DECLARE zastosowano do przewidywania ryzyka zdarzenia w cyklach 6-miesięcznych. Modelowany horyzont czasowy został zdefiniowany w celu odtworzenia średniego czasu obserwacji badania DECLARE dla każdego ramienia leczenia (██████████). Ponieważ średnie czasy obserwacji nie były liczbami całkowitymi w latach, symulowano horyzonty czasowe 3- i 4-letnie oraz zastosowano interpolację liniową w celu dostosowania ram czasowych prognoz do obserwacji w badaniu. Kohorty 1000 pacjentów symulowano 100 000 razy. Charakterystyka wejściowa i czynniki ryzyka były jednocześnie probabilistycznie zróżnicowane przy użyciu średnich i odchyłeń standardowych pochodzących z danych z badania, aby w pełni ocenić zmianę w populacjach z badania. Odsetki zdarzeń obliczone na podstawie DECLARE PLD zostały porównane z modelowanymi odsetkami zdarzeń, uzyskanymi przy użyciu przewidywanej liczby zdarzeń i średniego czasu



obserwacji dla każdego punktu końcowego obserwowanego w ramach DECLARE PLD, w celu zmaksymalizowania zgodności między wynikami.

### Walidacja zewnętrzna

W ramach zewnętrznej walidacji porównano zdarzenia kliniczne przewidywane przez model Cardiff T2DM z obserwowanymi wynikami klinicznymi z badań, które nie zostały bezpośrednio wykorzystane do zaadresowania postępu choroby w tym modelu. Trzy duże badania oceniające sercowo-naczyniowe i/lub nerkowe wyniki leczenia przeciwcukrzycowego za pomocą SGLT-2i zostały uwzględnione w zewnętrznej walidacji: EMPA-REG<sup>92</sup>, CANVAS<sup>93</sup> i CREDENCE<sup>94</sup>.

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

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

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

### Poprawność dopasowania (ang. *goodness of fit*)

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

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

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

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

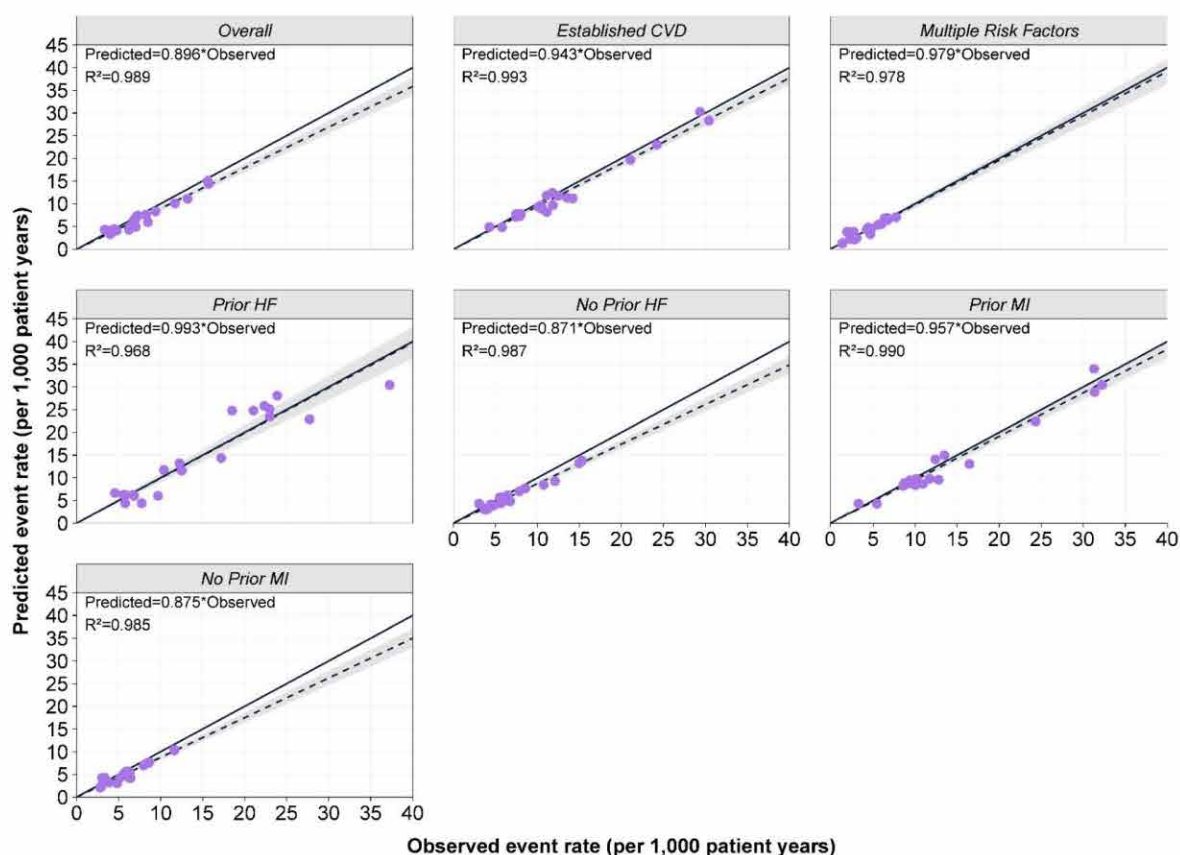
#### Walidacja wewnętrzna - wyniki

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

Tabela 28. Poprawność dopasowania statystyk w przypadku walidacji wewnętrznej.

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

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



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

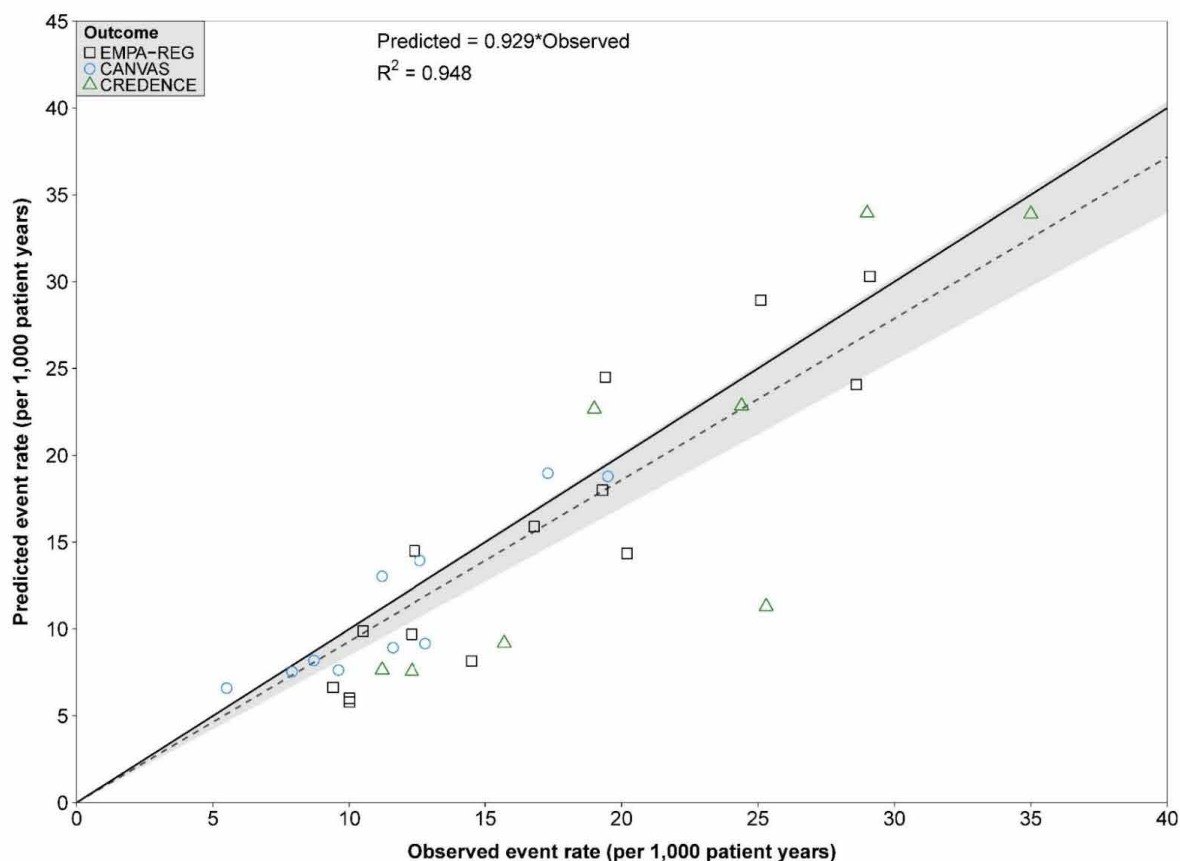
### Walidacja zewnętrzna - wyniki

Poniżej przedstawiono wykres punktowy obserwowanych w porównaniu do przewidywanych częstości zdarzeń dla badań EMPA-REG, CANVAS i CREDENCE. We wszystkich trzech badaniach R<sup>2</sup> wyniosło 0,947, co wskazuje na wysoki stopień liniowej korelacji między zaobserwowanymi a przewidywanymi wynikami. Nachylenie LRL, dopasowane przez początek wykresu wymuszającego zerowy punkt przecięcia, wyniosło 0,931, co wskazuje na bardzo niewielkie niedoszacowanie wyników walidacji przez model. Szacowane średnie błędy wyniosły 21,1%, 25,1%, 9,5% i 8,0% przy zastosowaniu odpowiednio MAPE, RMSPE, MSLAR i MSLE. Model najdokładniej przewidział wyniki z testu CANVAS, przy wartości R<sup>2</sup> 0,972 i spadku LRL 0,983. Statystyki dotyczące dobroci dopasowania podano w poniższej tabeli.

Tabela 29. Poprawność dopasowania statystyk w przypadku walidacji zewnętrznej.

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

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



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

### 5.3.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

#### 5.3.1.1 Strategia wyszukiwania

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

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Biomedical Answers*) i *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.<sup>95</sup> Bazę danych *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) przeszukano używając następujących słów kluczowych: „dapagliflozin”, „Forxiga”, „Farxiga”, „Xigduo”.

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

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 24.07.2023 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([REDACTED]).

**Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 24.07.2023 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	265 324
#2	Cost allocation [MH]	2 018
#3	Cost-benefit analysis [MH]	92 728
#4	Cost control [MH]	34 162
#5	Cost savings [MH]	12 721
#6	Cost of illness [MH]	33 297
#7	Cost sharing [MH]	4 790
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>265 324</u>
#9	dapagliflozin [nm] OR "2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol" [nm]	1 439
#10	dapagliflozin [tw]	2 681
#11	forxiga [tw] OR farxiga [tw]	58
#12	xigduo [tw]	10

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#13	<u>#9 OR #10 OR #11 OR #12</u>	2 685
#14	<b>#8 AND #13</b>	60
#15	Diabetes Mellitus, Type 2 [mh]	171 318
#16	"type 2 diabetes mellitus"[tw] OR "diabetes mellitus, type 2"[tw]	192 959
#17	Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent [tw]	34
#18	"diabetes type 2" [tw] OR "type 2 diabetes" [tw]	229 263
#19	dm2 [tw]	2819
#20	<u>#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19</u>	231 682
#21	<b>#14 AND #20</b>	44

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

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis' /exp	94 066
#2	'Cost effectiveness analysis' /exp	180 566
#3	'Cost of illness' /exp	21 090
#4	'Cost control' /exp	76 006
#5	'Cost minimization analysis' /exp	3 965
#6	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u>	340 860
#7	'dapagliflozin' /exp	7 811
#8	'dapagliflozin'	8 166
#9	'2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2h-pyran-3,4,5-triol'	2
#10	forxiga OR farxiga	279
#11	xigduo	50
#12	<u>#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11</u>	8 173
#13	<b>#6 AND #12</b>	278
#14	'non insulin dependent diabetes mellitus' /exp	334 366
#15	'diabetes mellitus, type 2' OR 'type 2 diabetes mellitus'	97 501
#16	'non insulin dependent diabetes mellitus'	335 836
#17	'diabetes type 2' OR 'type 2 diabetes'	256 620
#18	'dm2'	5 428
#19	<u>#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18</u>	384 708
#20	<b>#13 AND #19</b>	181

Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 24.07.2023 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	14 572
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	7
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	9 824
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	928
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	536
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1082
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	16
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>14 572</u>
#9	dapagliflozin	1838
#10	forxiga OR farxiga	119
#11	xigduo	5
#12	<u>#9 OR #10 OR #11*</u>	1843
#13	<b>#8 AND #12</b>	<b>10**</b>

\* brak wyników dla 2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol; \*\* w związku z małą ilością trafień zrezygnowano z dodatkowych ograniczeń.

### 5.3.1.2 Wyniki przeglądu

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 24 lipca 2023 r. zidentyfikowano 6 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM<sup>96</sup>/PRISMA,<sup>97</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na poniższym schemacie.

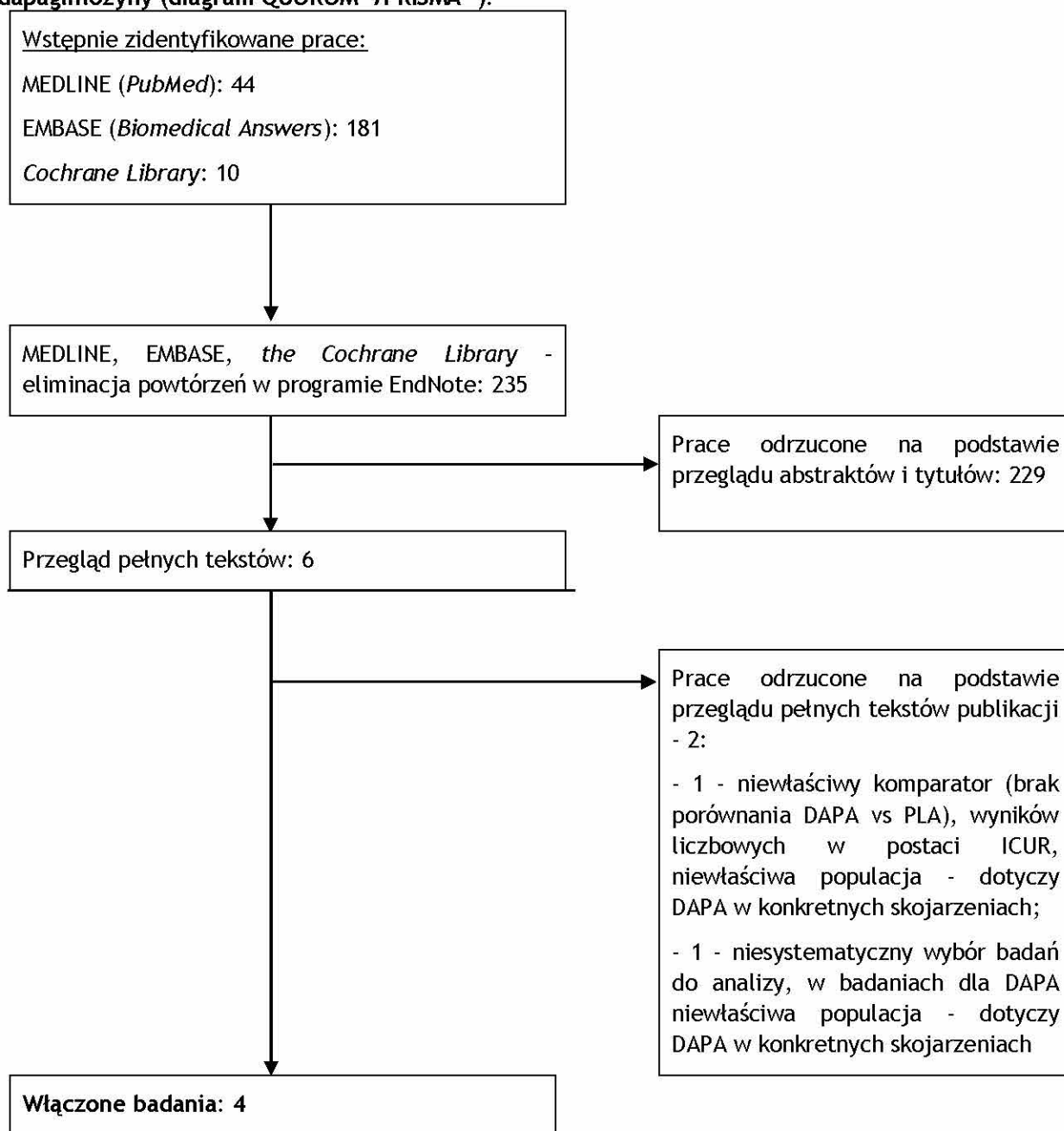
Kryterium włączenia do przeglądu stanowiły opublikowane badania pełnotekstowe dotyczące oceny kosztów-efektywności dapagliflozyny w porównaniu z placebo w leczeniu chorych stosujących leki hipoglikemizujące z niewystarczająco kontrolowaną (w tym przypadku bez zdefiniowywania poziomu HbA<sub>1c</sub>)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

**W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 opublikowane analizy ekonomiczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu – Deerochanawong 2021, Escobar 2022, Huang 2022, McEwan 2021.**

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

Opis włączonych badań przedstawiono poniżej.

Rysunek 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny (diagram QUOROM<sup>96</sup>/PRISMA<sup>97</sup>).



Podsumowanie włączonych analiz (i niniejszej analizy) przedstawiono w poniższej tabeli. Wszystkie włączone analizy ekonomiczne różniły się od obecnej analizy, jednakże aż w 2 z 4 zastosowano model Cardiff T2DM z 6-mies. długością cyklu, tj. jak w niniejszej analizie. Ponadto wszystkie odnalezione analizy oparto na wynikach badania DECLARE-TIMI 58 jak w niniejszej analizie. We wszystkich analizach przyjęto dożywotni horyzont czasowy, ale stopy dyskontowe były odmienne niż w niniejszej analizie. Koszty uwzględnione w modelu, w tym koszt dapagliflozyny, były różne i inne niż w obecnej analizie. W trzech analizach użyto lokalnych wartości użyteczności dla części stanów/zdarzeń. Badanie Deerochanawong 2021 jako jedyne dotyczyło szerszej perspektywy oraz szerszej populacji (oddzielne modele dla cukrzycy, HF i CKD) i jako jedyne dało wynik powyżej progu opłacalności. Zgodnie z wynikami



analizy Huang 2022 DAPA jest kosztowo-efektywna w porównaniu z placebo (analogicznie jak w obecnej analizie), podczas gdy w dwóch pozostałych analizach DAPA jest terapią dominującą, związaną z większymi wynikami zdrowotnymi i mniejszymi kosztami w porównaniu z komparatorem.

**Tabela 33. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.**

Parametr	Obecna analiza	Escobar 2022	Huang 2022	McEwan 2021	Deerochanawong 2021
Populacja	T2DM z wysokim ryzykiem CVD	T2DM z ryzykiem aCVD	T2DM z wysokim ryzykiem CVD	T2DM wysokiego ryzyka**	T2DM z wysokim ryzykiem CVD
Porównywane terapie	DAPA + standardowa terapia vs standardowa terapia	DAPA + standardowa terapia vs standardowa terapia	DAPA + standardowa terapia vs standardowa terapia	DAPA + standardowa terapia vs standardowa terapia	DAPA + standardowa terapia vs standardowa terapia***
Perspektywa (kraj)	NFZ, NFZ i pacjenta (Polska)	płatnika publicznego (Hiszpania)	płatnika publicznego (Chiny)	płatnika publicznego (UK)	społeczna (Tajlandia)
Parametry - główne źródło	badanie DECLARE-TIMI 58	badanie DECLARE-TIMI 58	badanie DECLARE-TIMI 58	badanie DECLARE-TIMI 58	badanie DECLATE-TIMI 58
Typ modelu	Cardiff T2DM	model symulacji zdarzeń dyskretnych (DES) Cardiff T2DM	model Markowa	Cardiff T2DM z symulacją Monte-Carlo	2-częściowy: drzewo decyzyjne + model Markowa (cukrzyca, HF, CKD)
Horyzont czasowy	dożywotni (40 lat)	30 lat	30 lat	dożywotni	dożywotni
Dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych	5% koszty, 3,5% wyniki zdrowotne	3%	5%	3,5%	3%
Długość cyklu	6 mies.	6 mies.	1 rok	6 mies.	1 rok
Koszt DAPA	1518,22 PLN/rok (NFZ), 2168,85 PLN/rok (NFZ i pacjent)	624,37 EUR/rok	208,33 EUR/rok	477 £/rok	14638 USD/rok
Źródło użyteczności	literatura; wartość podstawowa w T2DM 0,865	literatura, w tym część hiszpańskich; wartość podstawowa w T2DM 0,800	literatura, w tym część chińskich; wartość podstawowa w T2DM	literatura; wartość podstawowa w T2DM 0,936 (z wysokim ryzykiem CVD) 0,785	literatura, w tym część tajskich; wartość podstawowa w T2DM 0,814
ICUR	59 665 PLN/QALY NFZ, 86 347 PLN/QALY NFZ+pacjent (poniżej)	dominująca*	17 742,07 EUR/QALY (poniżej progu wnoszącego 31 809 EUR/QALY)	dominująca*	18 988 USD/QALY (powyżej progu równego 5310 USD/QALY)

Parametr	Obecna analiza	Escobar 2022	Huang 2022	McEwan 2021	Deerochanawong 2021
	progu wnoszącego 175 926 PLN/QALY)				
SA, na które zwrócono uwagę - ICUR	wariant nerkowy: 11 098 PLN/QALY NFZ, 31 684 PLN/QALY NFZ+pacjent (poniżej progu wnoszącego 175 926 PLN/QALY); tylko 1 SA trochę powyżej progu (w perspektywie NFZ+pacjent)	DAPA kosztowo-efektywna we wszystkich scenariuszach (<20 000 EUR/QALY)	brak dyskontowania : 6 594,77 EUR/QALY (<1 PKB per capita)	DAPA dominująca we wszystkich analizowanych podgrupach, z największą bezwzględną korzyścią w podgrupie z przebyłą niewydolnością serca	częste występowanie neuropatii cukrzycowej 29,4-43,9%: 5591-8014 USD/QALY

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

### 5.3.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Wykorzystano przegląd przeprowadzony w raporcie HTA dla dapagliflozyny z 2020 r. dla tego samego wskazania, który został pozytywnie zweryfikowany przez AOTMiT w ramach zlecenia 68/2020 - pozytywna rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. Raport 2020 r. był podstawą do rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla DAPA przez obniżenie progu HbA<sub>1c</sub> z 8% do 7,5% oraz umożliwienie dołączenia DAPA do terapii insuliną. W związku z jego aktualnością wg wytycznych AOTMiT (do 5 lat od momentu publikacji) zaniechano dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności. Poniżej przedstawiono opis przeglądu wykonanego we wspomnianym wyżej raporcie.

#### 5.3.2.1 Strategia wyszukiwania

W związku z przeprowadzonym niedawno przeglądem użyteczności w analizowanej jednostce chorobowej (tj. cukrzycy typu 2, co więcej z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym) w ramach Zlecenia nr 56/2019 (ocena semaglutynu) zweryfikowanego przez AOTMiT<sup>79</sup>, doszukano jedynie użyteczności stanów obecnych w niniejszej analizie a nie uwzględnionych w przeglądzie z tego zlecenia - podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.<sup>98</sup> Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, „Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny

użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.” Dodatkowo zaktualizowano wyszukiwanie ze Zlecenia nr 56/2019 w bazie PubMed (zgodnie z zaleceniami w wytycznych AOTMiT) z wykluczeniem haseł nie odpowiadających stanom uwzględnionym w niniejszym modelu. Wyniki zaprezentowane w analizie dla Ozempicu wraz z uzupełnieniem o odnalezione badania przedstawiono w rozdz. 5.3.2.2. Strategie przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*) przedstawiono w poniższych tabelach (data odcięcia 28.02.2020 r.). Metodyka i strategii wyszukiwania w raporcie dla Ozempicu patrz analiza ekonomiczna do Zlecenia nr 56/2019.<sup>79</sup> Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]. W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji.

**Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 28.02.2020 r. - stany dodatkowe.**

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

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

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

### 5.3.2.2 Wyniki przeglądu

W ramach Zlecenia nr 56/2019 włączono 96 publikacji (53 publikacje uwzględnione w Zleceniu 176/2014<sup>99</sup> + 43 nowe publikacje).<sup>79</sup> Zakres użyteczności dla analizowanych parametrów we włączonych badaniach wyniósł:

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

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

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

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 33 publikacje (+ 10 odnalezionych prac, które powtórzyły się z włączonymi w wymienionych zleceniach - przejrano je pod kątem dodatkowych stanów nie uwzględnionych wcześniej<sup>55</sup>) dotyczące użyteczności stanów zdrowia, których pełne teksty przejrano pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z przeglądu. Ostatecznie do przeglądu włączono 25 publikacji, których wyniki (tj. wartości użyteczności dla zdarzeń wyróżnionych w modelu) zebrano w poniższych tabelach. Dodatkowo dołączono użyteczności uwzględnione w 4 analizach ekonomicznych włączonych w rozdz. 5.3.1.2.

Diagram wg QUOROM<sup>96</sup>/PRISMA<sup>97</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku.

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

W dużej części odnalezionych publikacji użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z cukrzycą typu 2 oraz z towarzyszącymi progresji choroby powikłaniami zaczerpnięto z brytyjskiego badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS).<sup>47</sup>

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

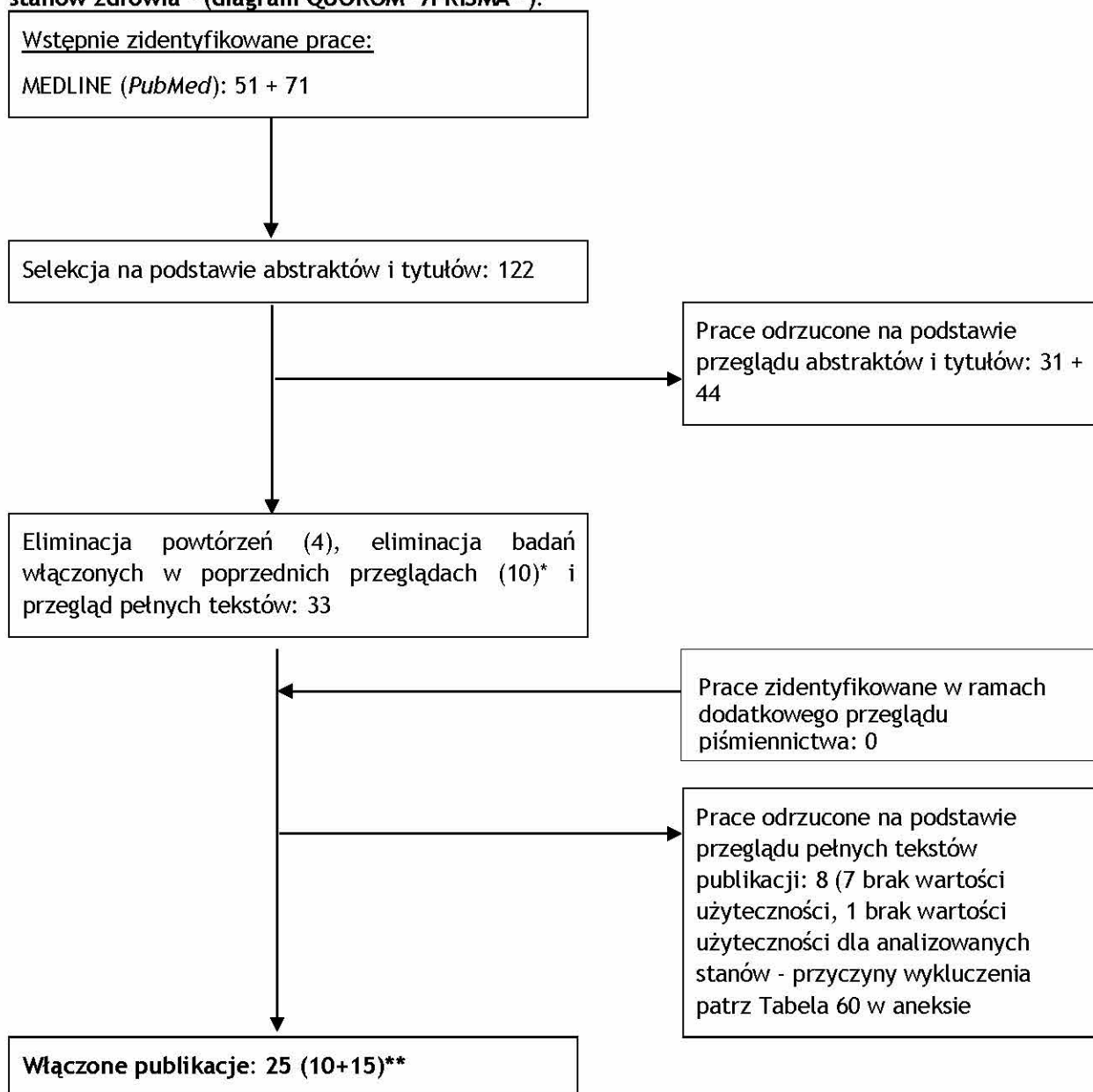
W niniejszej analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu (w większości oparte o dane UKPDS 62), jako najbardziej wiarygodne dane oraz dane, które umożliwiają odniesienie się do innych wyników oszacowanych w modelu. Wartości te są zbieżne z oszacowaniami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

---

<sup>55</sup> uzupełniono publikację Lin 2018 o wartość użyteczności dla ESRD a Brändle 2011 o wartość użyteczności dla hipoglikemii nocnej

ramach wykonanego przeglądu systematycznego, mieszczą się w zakresie zidentyfikowanych wartości użyteczności dla odpowiednich stanów.

**Rysunek 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - (diagram QUOROM<sup>96</sup>/PRISMA<sup>97</sup>).**



\* tj. w Zleceniu nr 56/2019 i Zleceniu 176/2014, 10 odnalezionych prac, które powtórzyły się z włączonymi w wymienionych zleceniach, przejrzano pod kątem dodatkowych stanów nie uwzględnionych wcześniej - uzupełniono publikację Lin 2018<sup>100</sup> o wartość użyteczności dla ESRD i zdarzeń niepożądanych a Brändle 2011<sup>101</sup> o wartość użyteczności dla hipoglikemii nocnej; \*\* wyniki patrz Tabela 36 + Tabela 37 i Tabela 38.

Tabela 36. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 1.

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

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

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

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



Tabela 37. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 2.

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

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

Wymieniono wartości z analizy podstawowej; \* założono, że stany te sobie odpowiadają; \*\* dla chorych z wartościami HbA<sub>1c</sub> odpowiadającymi cukrzycy; \*\*\* bez powikłań; ^ umiarkowana do ciężka dzienna (umiarkowana do ciężka nocna); ^^ łagodna dzienna (łagodna nocna); ^^^ przeszczep nerki/hemodializa/dializa otrzewnowa; # ciężka utrata wzorku; ## niewymagająca pomocy medycznej/wymagająca pomocy medycznej; ### hemodializa/dializa otrzewnowa; ~ ciężka dzienna; ~~ po amputacji/amputacja dolnej kończyny; ~~~ ciężka dzienna niewymagająca pomocy medycznej / ciężka nocna niewymagająca pomocy medycznej (ciężka nocna niewymagająca pomocy medycznej / ciężka dzienna niewymagająca pomocy medycznej); <sup>II</sup> rok zdarzenia (kolejny rok); <sup>III</sup> nie ciężka.

Tabela 38. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 3.

Badanie	Langer 2019	Rossi 2019	Johansen 2019	Viratanapanu 2019	Pawaskar 2018	Deerochanawong 2021~	Escobar 2022~	Huang 2022~	McEwan 2021~
Źródło/metoda pomiaru	wtórne	EQ-5D VAS***	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne
T2DM - użyteczność podstawowa	0,862	-	-	0,75^	0,785	0,814	0,800	0,0936	0,785
HAP	-	-	-	-	-	-	-	-	0,042
IHD/choroba wieńcowa*	-	-	-0,041 (IHD)	-	-0,090/0,695 (dławica)	-	-0,042	0,868	-
MI/kolejny	-	-	-0,041 (-0,0012)##	-	-0,055/0,73	-	-0,055	0,996	-0,055~~
CHF*	-	-	-0,064	-	0,677	-	-0,108 (HF)	-	-0,108 (HF zdarzenie i lecz. podtrz.)
HHF	-	-	-	-	-	-	0,750	-	-
udar/kolejny	-	-	-0,052 (-0,040)##	-	-0,164/0,621	-	-0,164	0,830	-0,164~~
amputacja/kolejna	-	-	-0,272#	-	-0,280/0,505	-	-	-	-
utrata wzroku	-	-	-0,050	-	-0,074/0,711	-	-0,074	-	-0,074~~
ESRD	-	-	-0,263	-	-0,164/-0,204^^; 0,621/0,581^^	-	-0,263	-	-0,164
owrzodzenie	-	-	-	-	-0,170/0,615 (aktywne)	-	-0,170	-	-0,17~~
PCI	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CABG	-	-	-	-	-	-	-	-	-
rewaskularyzacja nie wieńcowa	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ciężka hipoglikemia	-	ok. 56***	-0,047	-	-0,0183/-0,055 (-0,057)^^^	-	-0,047	-	-
objawowa hipoglikemia	-0,0041 (-0,0067)**	ok. 59***	-0,014###	-	-	-	-	-	-
hipoglikemia nocna	-	-	-	-	-	-	-	-	-
zakażenia dróg moczowych	-	-	-	-	-	-	-0,003	-	-0,00283
zakażenia narządów płciowych	-	-	-	-	-	-	-0,003	-	-0,00283
cukrzycowa kwasica ketonowa	-	-	-	-	-	-	-0,047	-	0

Badanie	Langer 2019	Rossi 2019	Johansen 2019	Viratanapanu 2019	Pawaskar 2018	Deerochanawong 2021~	Escobar 2022~	Huang 2022~	McEwan 2021~
przerwanie terapii	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BMI +1/-1	-	-	-0,006	-	-	-	0,017/- 0,047	-	0,017/- 0,047

\* założono, że stany te sobie odpowiadają; \*\* nie ciężka dzienna (nie ciężka nocna); \*\*\* dostępna ocena również w innych skalach (WHO-5, PAID-5, FHQ), wartości odczytane z wykresu; # amputacja dolnej kończyny (obecna + kolejne lata); ## pierwszy rok (kolejne lata); ### nie ciężka; ^ cukrzyca niekontrolowana; ^^ hemodializa/dializa otrzewnowa; ^^^ ciężka (dzienna lub nocna) typu 1 / ciężka dzienna typu 2 (ciężka nocna typu 2); ~ dodatkowo opisane analizy po dacie odcięcia przeglądu użyteczności w oparciu o analizy ekonomiczne włączone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych (patrz rozdz. 5.3.1.2); ~~ niezakończony zgonem i leczenie podtrzymujące.

## 5.4 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTM i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.<sup>102,103</sup>

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

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

### 5.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

**Tabela 39. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).**

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość parametru przed zmianą - BC (źródło)	Wartość parametru po zmianie - SA (źródło)	Oznaczenie scenariuszy
dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (wytyczne AOTM, , patrz rozdz. 5.2.7)	alternatywy w oparciu o wytyczne AOTM: 0% dla wyników zdrowotnych i 0% dla kosztów	SA 1 (brak dyskontowania kosztów i efektów)
horyzont czasowy	40-letni (horyzont dożywotni, maksymalny horyzont w modelu, patrz rozdz. 4)	20-letni (zgodnie z dokumentacją dla leku Forxiga® złożoną do NICE <sup>63</sup> )	SA 2 (horyzont 20-letni)
równania ryzyka występowania zdarzeń klinicznych*	w oparciu o badanie DECLARE zgodnie z analizowanym problemem decyzyjnym	w oparciu o badanie UKPDS 68 <sup>24</sup> - powszechnie stosowane i wielokrotnie zwalidowane	SA 3 (równania ryzyka wg UKPDS 68)
równania ryzyka występowania zdarzeń klinicznych*	w oparciu o badanie DECLARE zgodnie z analizowanym problemem decyzyjnym	w oparciu o badanie UKPDS 82 <sup>25</sup> - na podstawie długoterminowych obserwacji tej samej populacji co w UKPDS 68	SA 4 (równania ryzyka wg UKPDS 82)
użyteczność podstawowa T2DM	zależna od wieku na podstawie równań HSE 2003 <sup>54</sup> (0,865)	w oparciu o polskie badanie użyteczności u chorych z T2DM (0,809) wg Golicki 2015 <sup>55</sup>	SA 5 (użyteczność bazowa PL)
użyteczność podstawowa T2DM	zależna od wieku na podstawie równań HSE 2003 <sup>54</sup> (0,865)	w oparciu o przegląd systematyczny (0,785) - najczęstsza wartość w wykonanym przeglądzie, patrz rozdz. 5.3.2.2	SA 6 (użyteczność bazowa przegląd)
użyteczności i utraty użyteczności w modelu	zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff, patrz rozdz. 5.2.5	Zestaw użyteczności w oparciu o Zlecenie nr 56/2019 <sup>79</sup> , patrz Tabela 11	SA 7 (użyteczność Ozempic)
utrata użyteczności związana z BMI	wzrost BMI o 1 j. - zmiana użyteczności o -0,0472, spadek BMI o 1 j. - zmiana użyteczności o +0,0171 (Lane 2014, patrz rozdz. 5.2.5)	spadek/wzrost BMI o 1 j. odpowiada zmianie użyteczności o $\pm 0,0061$ (Bagust 2005, patrz rozdz. 5.2.5)	SA 8 (użyteczność BMI - Bagust 2005)
koszty BMI	nie uwzględniono (założenie)	uwzględniono (w oparciu o wyniki badania	SA 9 (koszty BMI)

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość parametru przed zmianą - BC (źródło)	Wartość parametru po zmianie - SA (źródło)	Oznaczenie scenariuszy
	konserwatywne uwzględniające brak specyficznych danych polskich)	przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii w latach 2000-2002 <sup>87</sup> ; patrz Tabela 27 w rozdz. 5.2.6.3)	
koszty powikłań i zdarzeń niepożądanych	patrz rozdz. Tabela 26- średnia z poprzednich najnowszych zleceń (szczegóły patrz rozdz. 5.2.6.2)	patrz rozdz. Tabela 26- minimum z poprzednich najnowszych zleceń (szczegóły patrz rozdz. 5.2.6.2)	SA 10 (koszty powikłań minimalne)
koszty powikłań i zdarzeń niepożądanych	patrz rozdz. Tabela 26- średnia z poprzednich najnowszych zleceń (szczegóły patrz rozdz. 5.2.6.2)	patrz rozdz. Tabela 26- maksimum z poprzednich najnowszych zleceń (szczegóły patrz rozdz. 5.2.6.2)	SA 11 (koszty powikłań maksymalne)
utrata użyteczności zdarzeń niepożądanych i hipoglikemii	zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff - wg Barry 1997 i Beaudet 2014 <sup>60</sup> /Currie 2006 <sup>61</sup>	brak utraty użyteczności dla tych zdarzeń (założenie)	SA 12 (brak utraty użyteczności z powodu ZN)
prawdopodobieństwo przerwania leczenia	wartości przyjęte w oparciu o badanie DECLARE	brak przerywania leczenia (założenie konserwatywne)	SA 13 (brak przerywania leczenia)
odsetek chorych leczonych iDDP-4 zamiast SU	3% rynku SU - dane NFZ (stan na dziś)	25% - założenie arbitralne w związku ze spodziewanym przejmowanie rynku SU	SA 14 (udział iDDP-4) - patrz Analiza wpływu na budżet

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

## 5.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

Wyniki analizy przedstawiono w postaci graficznej za pomocą:

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

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

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

**Tabela 40. Parametry i rozkłady użyte w analizie probabilistycznej.\***

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

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

## 5.5 Analiza progowa

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

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



2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku (zaktualizowanej 23 marca 2021 r.) o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto.<sup>103</sup>

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi **175 926 PLN/QALY**.<sup>104</sup>



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

Ze względu na długi czas potrzebny do wykonania analizy przez model oraz dużą liczbę analizowanych scenariuszy przeprowadzono uproszczoną analizę progową (zakładając proporcjonalność wyników i cen oraz utrzymanie [redacted] podobnie jak w innych wcześniejszych zleceniach dla cukrzycy opartych na modelu Cardiff lub CORE.<sup>105,79</sup>

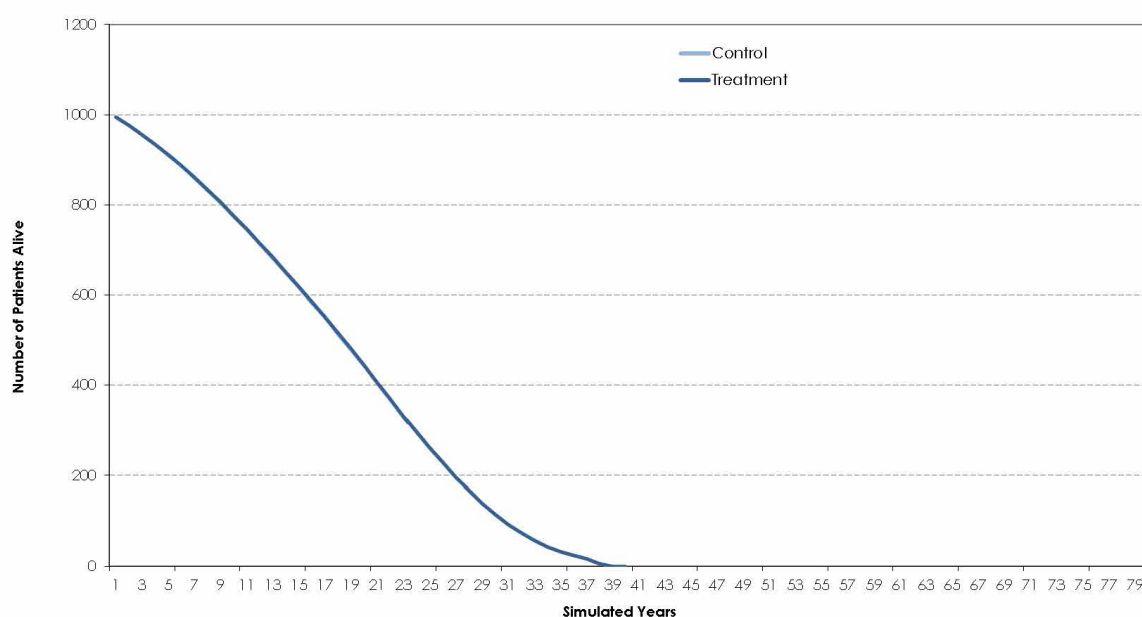
## 6 Wyniki

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

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

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

Rysunek 9. Krzywe przeżycia.\*



\* w horyzoncie 40-letnim.

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

**Tabela 41. Skumulowana liczba powikłań i hipoglikemii (wielkość kohorty: 1000 pacjentów).**

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

## 6.1 Perspektywa NFZ

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

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

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

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


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

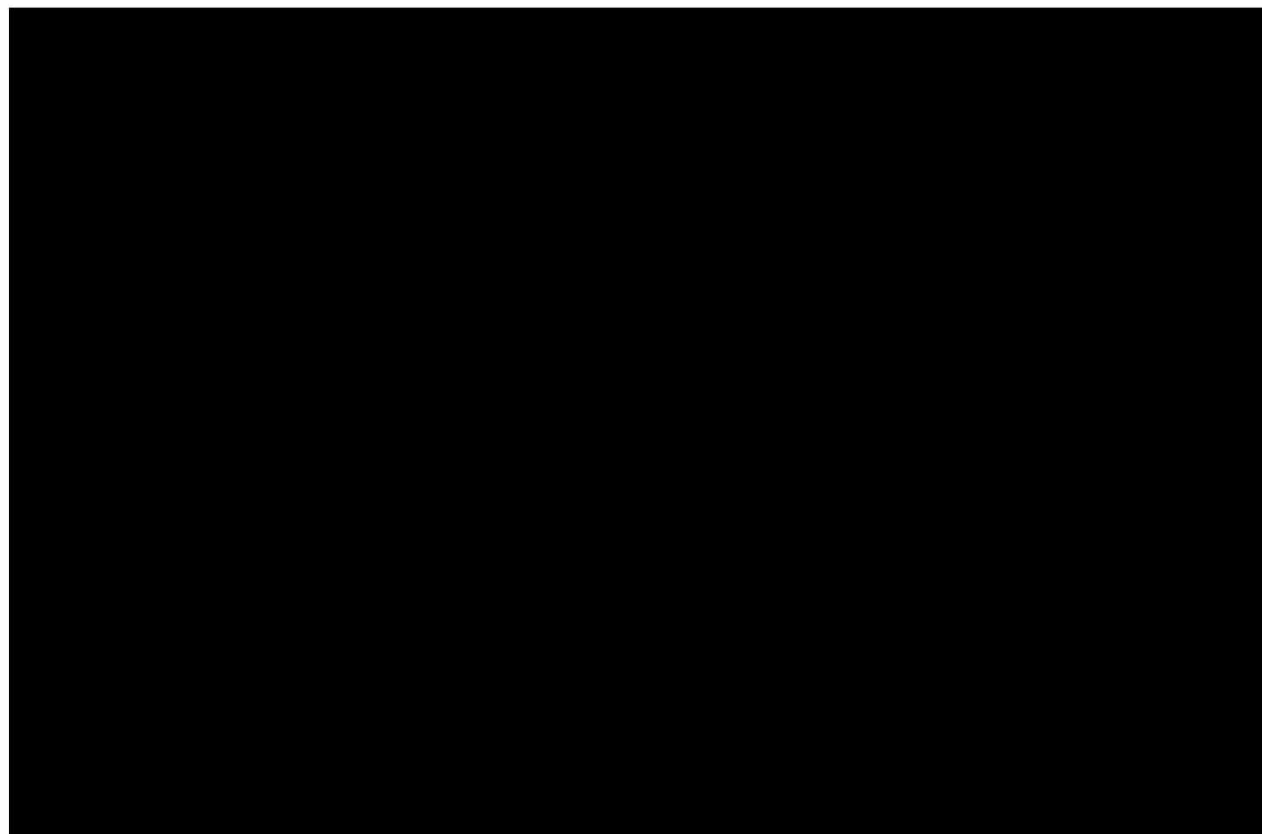
Zdarzenia	PLA	DAPA	DAPA vs PLA
koszty całkowite, PLN	■	■	■
QALY	■	■	■
koszt na QALY, PLN/QALY			■

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

Otrzymane wyniki z bardzo dużym prawdopodobieństwem wskazują na dapagliflozynę jako terapię kosztowo-efektywną - prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi ■ przy progu opłacalności na poziomie 175 926 PLN/QALY (patrz tabela poniżej).

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

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

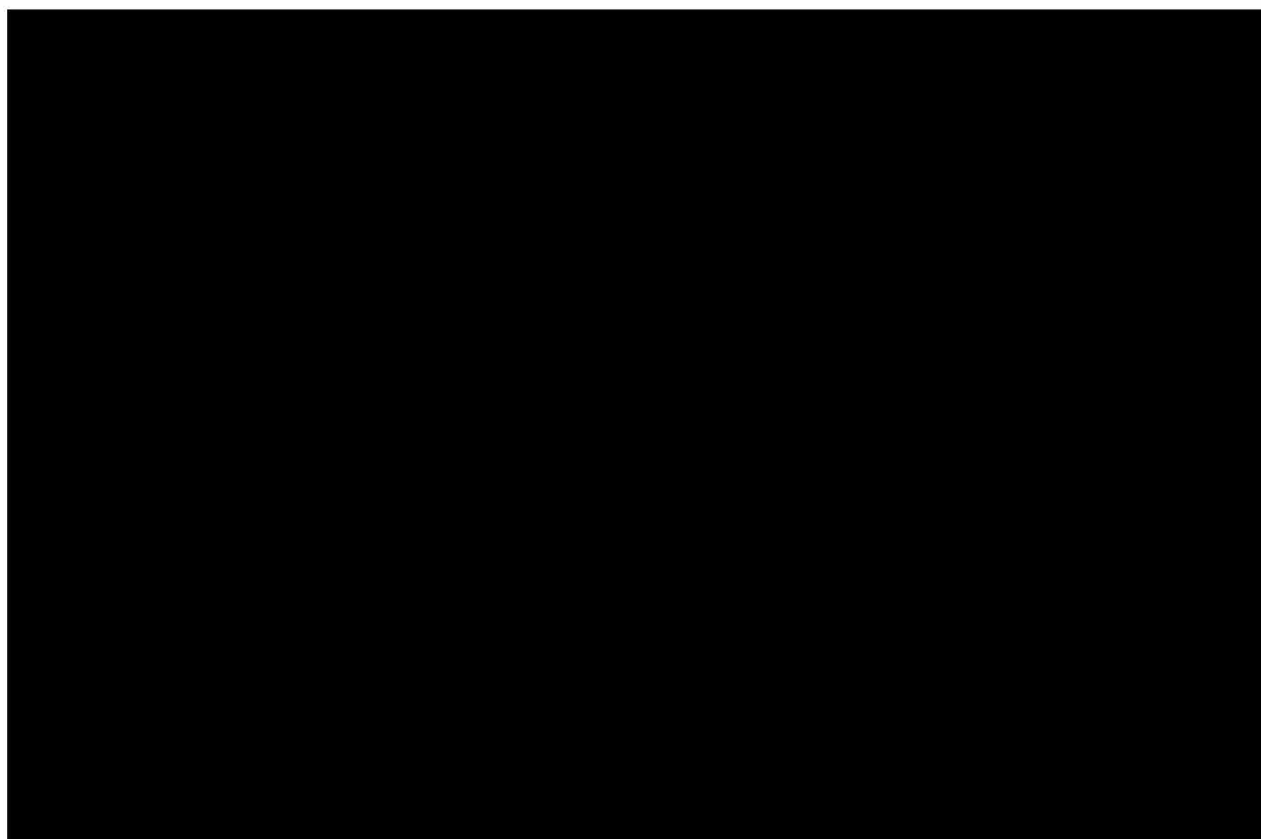


Tabela 44. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ.

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

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

## 6.2 Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

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

Tabela 45. Składowe kosztów dla 1 chorego (PLN): DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta.

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

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

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

Tabela 46. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta.

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

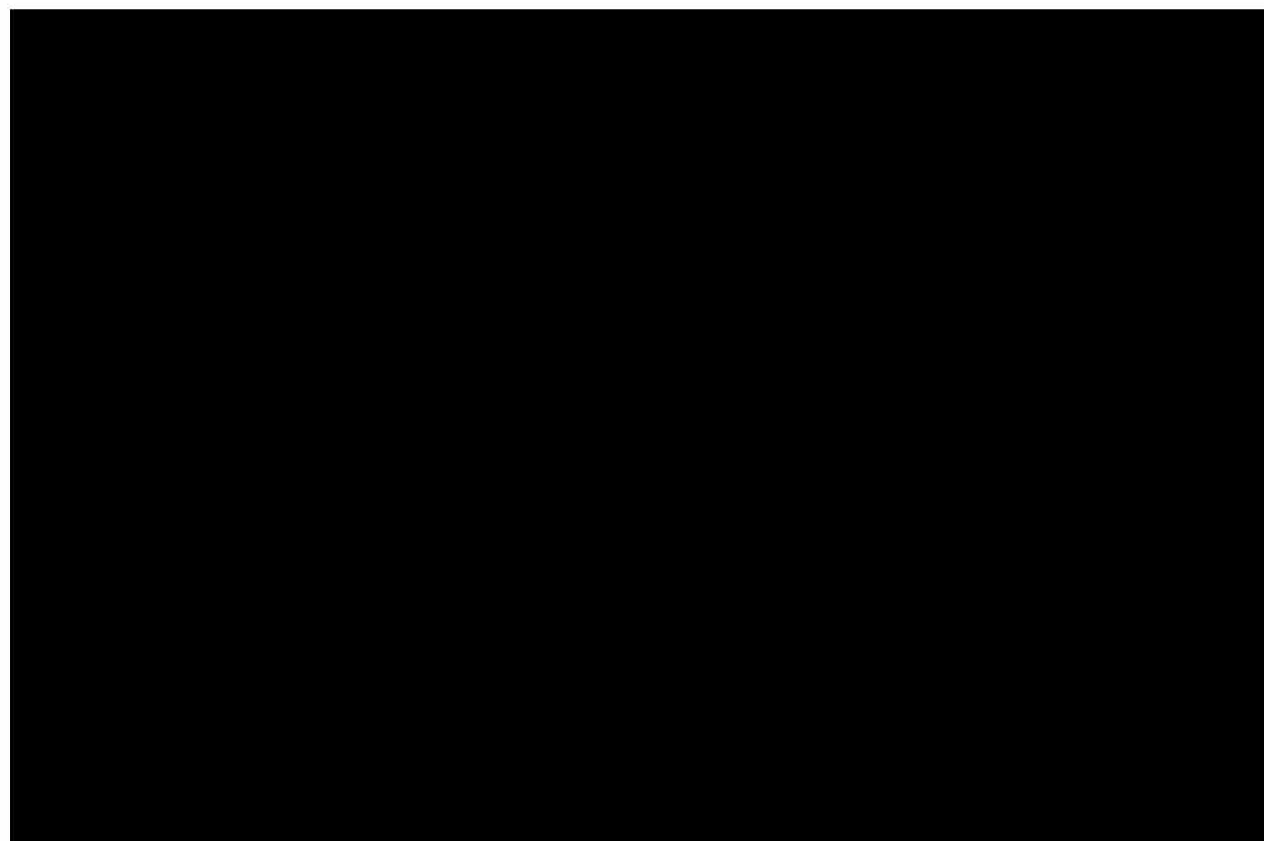
### Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

Otrzymane wyniki z bardzo dużym prawdopodobieństwem wskazują na dapagliflozynę jako terapię kosztowo-efektywną - prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi ■ przy progu opłacalności na poziomie 175 926 PLN/QALY (patrz tabela poniżej).

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





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

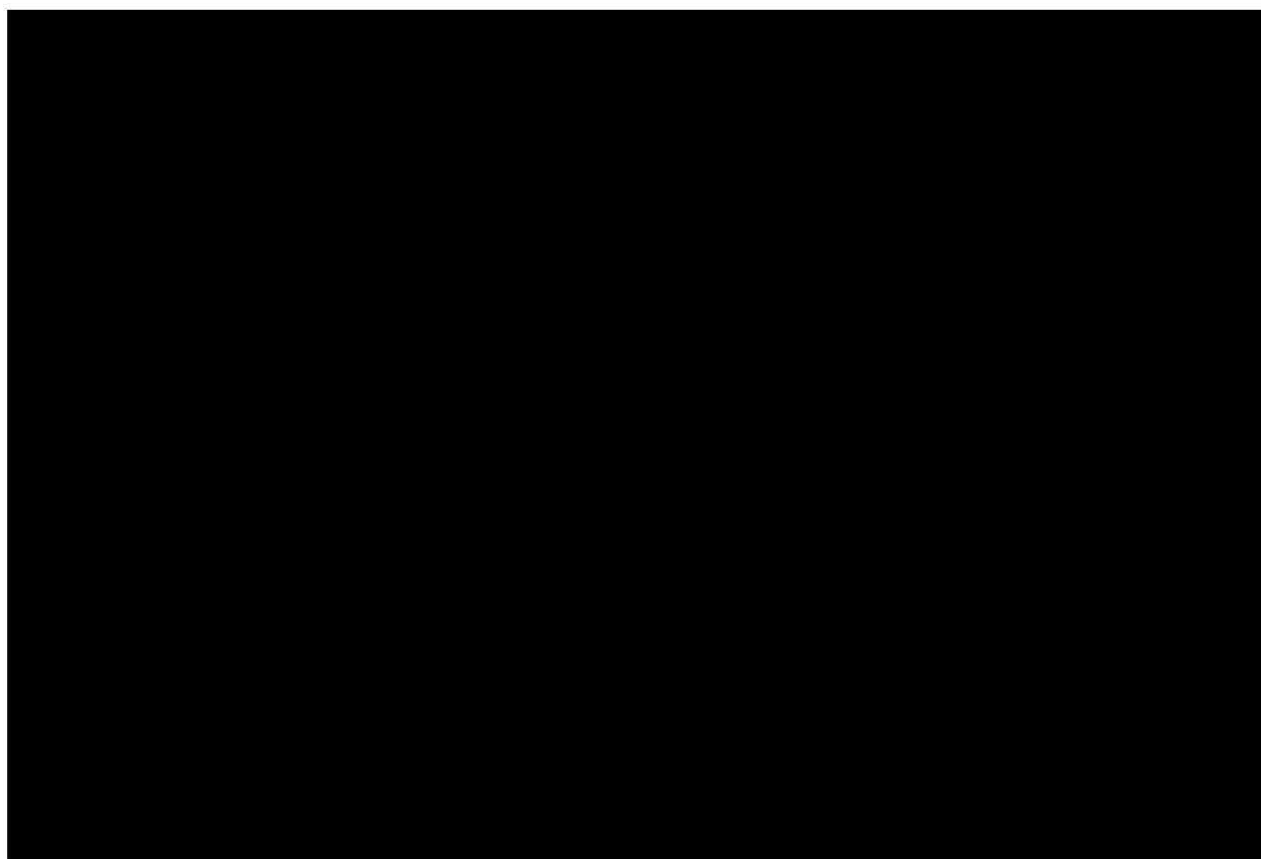


Tabela 47. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta.

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

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

### 6.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

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

ze zmianą masy ciała zgodnie z wartością z publikacji Bagust 2005). Należy zauważyć, że wyniki te są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 175 926 PLN/QALY.

Inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności przeprowadzonej analizy wrażliwości dla porównania DAPA vs PLA dla analizy z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta mieściły się w zakresie [redacted] (scenariusz 9 odpowiadający uwzględnieniu kosztów związanych z BMI) [redacted] (scenariusz 8 odpowiadający zmianie wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie z wartością z publikacji Bagust 2005). Należy zauważyć, że w przypadku perspektywy łącznej wszystkie wyniki poza jednym (SA 8 - niewiele przekracza próg) są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 175 926 PLN/QALY.

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

**Tabela 48. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ.**

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

Tabela 49. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

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

## 6.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **175 926 PLN/QALY**.

Wyniki dla analizy podstawowej z obu rozpatrywanych perspektyw opisano poniżej.

### Perspektywa NFZ

Dla dapagliflozyny w dodaniu do standardowej terapii stosowanej w docelowej populacji w porównaniu z placebo w dodaniu do standardowej terapii wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. 175 926 PLN/QALY.


**Perspektywa łączna NFZ i pacjenta**

Dla dapagliflozyny w dodaniu do standardowej terapii stosowanej w docelowej populacji w porównaniu z placebo w dodaniu do standardowej terapii wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. 175 926 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny [redacted].

**Tabela 50. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.**

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

\* cena zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest w przybliżeniu równy wysokości progu opłacalności, tj. 175 926 PLN/QALY; \*\* jedynie w tym przypadku cenę należałoby zmniejszyć (tylko o kilka procent), aby wynik analizy zrównał się z oficjalnym progiem opłacalności kosztowej.

## 7 Wariant dodatkowy z uwzględnieniem zdarzeń nerkowych

W pierwotnej wersji modelu z równaniami opartymi na badaniu DECLARE w związku z udowodnioną przewagą dapagliflozyny nad placebo w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, uwzględniono wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe. Przyjęto podejście konserwatywne, bez uwzględnienia wpływu na zdarzenia nerkowe, pomimo udowodnionego korzystnego wpływu dapagliflozyny na te zdarzenia w badaniu DECLARE opublikowanym w listopadzie 2018 r., w którym wykazano istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny nad placebo zarówno w odniesieniu do złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako  $\geq 40\%$  zmniejszenie EGFR do  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych (drugorzędowy punkt końcowy w badaniu DECLARE), jak i złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako  $\geq 40\%$  zmniejszenie eGFR do  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek. W listopadzie 2019 r. opublikowano abstrakt konferencyjny z wynikami badania DECLARE w odniesieniu do punktów opartych na eGFR, które według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków oraz Europejskiej Agencji Leków, uważane są za surogaty (punkty zastępcze) dla twardych punktów końcowych (tj. uznany jest ich wpływ na twarde punkty końcowe).<sup>108</sup> Ponadto, 30 marca br. zostało zakończone przed czasem badanie DAPA-CKD ze względu na wysokie korzyści kliniczne zaobserwowane wcześniej niż to zakładano (pierwszorzędowny punkt końcowy badania to pogorszenie czynności nerek, zdefiniowane jako punkt złożony, na który składały się: zmniejszenie eGFR o  $\geq 50\%$ , wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych).<sup>106</sup> Uświadomiło to klinicystów o dużym efekcie płynącym z efektów nerkowych, który ma istotne znaczenie dla chorych. Przewlekła choroba nerek (CKD) jest poważnym, postępującym stanem związanym ze zmniejszoną czynnością nerek (wykazaną m.in. przez zmniejszone eGFR).<sup>1</sup> Do najczęstszych przyczyn CKD należy cukrzyca.<sup>2</sup> CKD wiąże się ze znaczną zachorowalnością pacjenta i zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych<sup>3</sup>, takich jak HF i przedwczesny zgon.<sup>4</sup> W najcięższej postaci, znanej jako ESRD, uszkodzenie nerek i pogorszenie czynności nerek dochodzą do etapu, w którym wymagane są kosztocłonne dializy lub przeszczep nerki.<sup>5</sup> Większość pacjentów z CKD umrze z przyczyn sercowo-naczyniowych przed osiągnięciem ESRD.<sup>6,106</sup> Model nieuwzględniający korzyści nerkowych nie doszacowuje zatem efektu dapagliflozyny w populacji DECLARE, w której wykazano istotne korzyści nerkowe. Dlatego więc, w związku z udowodnionymi nerkowymi korzyściami klinicznymi w badaniu DECLARE oraz ich potwierdzeniem w badaniu DAPA-CKD, opracowano model z rozszerzeniem o moduł nerkowy, pozwalający na śledzenia postępu eGFR poprzez stadia przewlekłej choroby nerek (CKD 2, 3a, 3b, 4 i 5, patrz rozdz. 7.1), związane z utratą użyteczności i kosztami leczenia, przez co wpływają istotnie na wynik analizy. Po dostarczeniu przez Wnioskodawcę model ten został wykorzystany w niniejszym raporcie dodatkowo, w celu pokazania pełnych korzyści, jakie niesie za sobą stosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo. Korzyści nerkowe, uwzględnione w sposób dedykowany w modelu z modułem nerkowym, są addytywne w odniesieniu do korzyści uwzględnionych w pierwotnej wersji modelu, w związku z czym nie ma ryzyka podwójnego liczenia którychś z korzyści.

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

## 7.1 Parametry wariantu nerkowego

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

W zaktualizowanym modelu uwzględniono zmianę eGFR co roku w oparciu o wyniki badania DECLARE (abstrakt Mosenson 2017<sup>108</sup>). W zależności od wartości eGFR pacjent może się znaleźć w 1 z następujących etapów przewlekłej choroby nerek:

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

Każdy z tych stanów (poza 2) związany jest z utratą użyteczności (w oparciu o publikację Gorodetskaya 2005<sup>109</sup>) i kosztami (w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 58/2023/DSOZ<sup>107</sup> oraz inne zlecenia, patrz rozdz. 5.2.6.2) przypisywanymi w każdym roku przebywania w tym stanie.

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

Tabela 51. Nowe parametry w modelu w związku z dodaniem modułu nerkowego.

Parametr	Wartość	Źródło
Zmiana eGFR co roku (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), średnia (SE)	DAPA: -1,78 (0,00) PLA: -2,44 (0,00)	Mosenzon 2019 <sup>108</sup>
Spadek użyteczności w CKD 2, średnia (SE)	0,00 (0,00)	Gorodetskaya 2005 <sup>109</sup>
Spadek użyteczności w CKD 3a, średnia (SE)	0,03 (0,006*)	
Spadek użyteczności w CKD 3b, średnia (SE)	0,03 (0,006*)	
Spadek użyteczności w CKD 4, średnia (SE)	0,05 (0,01*)	
Spadek użyteczności w CKD 5, średnia (SE)	0,05 (0,01*)	
Koszt przebywania w CKD 2 (PLN), średnia (SE)	0,00 (0,00)	założenie
Koszt przebywania w CKD 3a (PLN), średnia (SE)	NFZ / NFZ+pacjent: 2126,00 (425,20*)	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 58/2023/DSOZ - JGP L83 (Przewlekła niewydolność nerek) <sup>107</sup>
Koszt przebywania w CKD 3b (PLN), średnia (SE)	NFZ / NFZ+pacjent: 2126,00 (425,20*)	
Koszt przebywania w CKD 4 (PLN), średnia (SE)	NFZ / NFZ+pacjent: 4664,00 (932,80*)	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 58/2023/DSOZ - JGP L82 (Ostra niewydolność nerek) <sup>107</sup>
Koszt przebywania w CKD 5 (PLN), średnia (SE)	NFZ: 72767,96 (1451,30) NFZ+pacjent: 72865,99 (1466,93)	przyjęto jak w leczeniu podtrzymującym (patrz Tabela 26), tj. jako średnią z innych zleceń (patrz rozdz. 5.2.6.2)

\* przyjęto błąd standardowy wielkości 20% wartości średniej.

## 7.2 Wyniki wariantu nerkowego

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





Tabela 54. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Wariant nerkowy z perspektywy NFZ i pacjenta.

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

### 7.2.3 Analiza progowa

#### Perspektywa NFZ

Dla dapagliflozyny w dodaniu do standardowej terapii stosowanej w docelowej populacji w porównaniu z placebo w dodaniu do standardowej terapii wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. 175 926 PLN/QALY. ██████████

#### Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

Dla dapagliflozyny w dodaniu do standardowej terapii stosowanej w docelowej populacji w porównaniu z placebo w dodaniu do standardowej terapii wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. 175 926 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby **cenę zbytu netto dapagliflozyny** ██████████

Tabela 55. Wyniki analizy progowej dla DAPA vs PLA. Wariant nerkowy.

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

\* cena zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest w przybliżeniu równy wysokości progu opłacalności, tj. 175 926 PLN/QALY.

## 8 Ograniczenia i dyskusja

Dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest aktualnie refundowana m.in. w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość. Refundowana jest ona w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.<sup>71</sup>

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

Wnioskowane wskazanie refundacyjne brzmi: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z  $HbA_{1c} \geq 7\%$  oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Rozszerzenie polega na:

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

Rozszerzenie wskazania jest podyktowane treścią najaktualniejszych wytycznych - zarówno krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2023 r.<sup>75</sup>) jak i zagranicznych w tym między innymi ADA<sup>8</sup>, ADA i EASD<sup>9,10,11,12</sup> oraz NICE z 2022 r.<sup>13</sup> w myśl których, inhibitory SGLT-2 (w tym dapagliflozyna) jako klasa leków są rekomendowane u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy niezależnie od kontroli glikemii. Powyższe rekomendacje są związane z ich udowodnioną redukcją liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych wykazaną w dużych badaniach klinicznych.

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

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych terapii przyjęto na podstawie badania klinicznego DECLARE-TIMI 58 bezpośrednio porównującego strategię terapeutyczną, odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.<sup>45</sup> Ograniczenia *Analizy klinicznej*, w tym badań włączonych do analizy, przedstawiono szczegółowo w rozdz. 7 *Analizy klinicznej*.<sup>45</sup>

W celu oceny ekonomicznej stosowania dapagliflozyny w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce zastosowano *Cardiff Long Term Model* stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS).<sup>24</sup> Model *Cardiff Long Term Model* jest wykorzystywany w analizach ekonomicznych dla cukrzycy, w tym do oceny kosztowej efektywności dapagliflozyny (patrz rozdz. 5.3.1.2, w tym wniosek złożony do AOTM dotyczący stosowania dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii<sup>38</sup>) i saksagliptyny oraz był wielokrotnie publikowany w recenzowanych czasopismach naukowych, co uwiarygadnia założenia modelu i daje podstawy do prawidłowego wnioskowania.

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

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z opublikowanych badań klinicznych dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*<sup>45</sup> (tj. w oparciu o badanie DECLARE) oraz niektórych (brakujących) parametrów użyteczności. Pozostałe parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff. Wartości przyjęte w modelu przedstawiono w postaci średniej i błędu standardowego - w przypadku braku wartości SE lub możliwości jego oszacowania,

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

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

**Wszystkie założenia analizy są tożsame z założeniami prezentowanymi w raporcie HTA dla dapagliflozyny z 2020 r., który został pozytywnie zweryfikowany przez AOTMiT w ramach zlecenia 68/2020 - pozytywna rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. Raport 2020 r. był podstawą do rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla DAPA przez obniżenie progu HbA<sub>1c</sub> z 8% do 7,5% oraz umożliwienie dołączenia DAPA do terapii insuliną.<sup>37</sup>**

Parametry skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowano na podstawie badania klinicznego DECLARE dotyczącego analizowanego porównania (patrz rozdz. 5.2.3).<sup>42</sup> Wartości oceny skuteczności i bezpieczeństwa wprowadzane do modelu powinny dotyczyć rocznego okresu obserwacji (w modelu wartości te przeliczane są na cykle 6-miesięczne). Jednakże badanie DECLARE obejmowało ocenę skuteczności/bezpieczeństwa w innym okresie, w związku z czym parametry pozostawiono bez zmian, ponieważ nie jest możliwe przyjęcie proporcjonalnych zmian, a w związku z tym wiarygodne oszacowanie tych parametrów, co potwierdzają wyniki w różnych okresach. W przypadku braku danych opublikowanych przyjęto dane wewnętrzne Wnioskodawcy.<sup>51</sup>

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

W badaniach ROSE<sup>111</sup> i Look AHEAD<sup>112</sup> wykazano, że wzrost masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2 powoduje wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu z jakiegokolwiek powodu. W badaniu Glonger 2013 obejmującym 83 021 chorych z Narodowego Szwedzkiego Rejestru Cukrzycy wykazano silny związek otyłości ze zwiększoną częstością hospitalizacji z powodu niewydolności serca u chorych z cukrzycą typu 2 z BMI >30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>113</sup> 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.<sup>113</sup> Oprócz korzyści zdrowotnych bezpośrednio przekłada się to na aspekt finansowy w postaci oszczędności związanych z mniejszą liczbą hospitalizacji. Z kolei wyniki badań włączonych do *Analizy klinicznej*<sup>45</sup> oraz uwzględnionych w niniejszym modelu jednoznacznie wskazują na **utratę masy ciała podczas stosowania dapagliflozyny, co może mieć wpływ nie tylko na poprawę jakości życia chorych,<sup>114</sup> ale również na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i przeżycie chorych, zwłaszcza że dapagliflozyna oprócz redukcji masy ciała powoduje również obniżenie ciśnienia krwi. Zapobieganie wzrostowi masy ciała, które obserwowane jest szczególnie często podczas**

## **leczenia insuliną może przyczyniać się do prewencji przedwczesnej śmierci z powodu cukrzycy typu 2.**

Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2 zależy od wieku i przyjęto ją w oparciu równanie na podstawie *Health Survey for England* (HSE) z 2003 roku,<sup>54</sup> zgodnie z założeniami pierwotnych autorów modelu. W deterministycznej analizie wrażliwości badano wpływ alternatywnych wartości na wyniki analizy.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (patrz rozdz. 5.3.2) w żadnej z odnalezionych publikacji nie uwzględniono wartości użyteczności dla wszystkich stanów/działań niepożądanych rozpatrywanych w analizie. W części z publikacji dostępne są wartości jedynie dla kilku analizowanych stanów. W odnalezionych badaniach pierwotnych stosowano różne kwestionariusze oceny jakości życia. Większość z odnalezionych publikacji stanowią opracowania wtórne. W niniejszej analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu (w większości oparte o dane UKPDS 62), jako najbardziej wiarygodne dane oraz dane, które umożliwiają odniesienie się do innych wyników oszacowanych w modelu. Wartości te są zbieżne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach wykonanego przeglądu systematycznego, mieszczą się w zakresie zidentyfikowanych wartości użyteczności dla odpowiednich stanów. W ramach analizy wrażliwości przyjęto zestaw użyteczności z modelu CORE, zgodnie z wartościami użytymi w ostatnim zleceniu dla cukrzycy typu 2, tj. Zleceniu nr 56/2019<sup>79</sup>

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

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

W niniejszej analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: zakupu terapii (dapagliflozyny oraz leków wchodzących w skład standardowej terapii), podania substancji czynnych i monitorowania poziomu glukozy (efektów leczenia), leczenia powikłań i zdarzeń niepożądanych. Oszacowane koszty podane są w PLN i są aktualne na lipiec 2023 r. i oszacowane są przy założeniu, że rok ma 365,25 dnia. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co oznacza, że całkowite koszty leczenia chorych z cukrzycą mogą być niedoszacowane.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

Koszty tych zdarzeń przyjęto w oparciu o poprzedni wniosek dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu (w przypadku kosztów opartych na konkretnych grupach JGP wartości zaktualizowano w oparciu o nowe Zarządzenia Prezesa NFZ (wg Zarządzenia 58/2023/DSOZ)<sup>85</sup> oraz najnowsze Statystyki JGP (tj. za 2020 rok)<sup>86</sup> a w przypadku kosztów oszacowanych jako średnia z innych Zleceń zastosowano współczynniki inflacji wg GUS<sup>115</sup>) – Zlecenie nr 68/2020<sup>37</sup>.

W przypadku kosztów związanych z przyrostem masy ciała z powodu braku specyficznych danych polskich oraz zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu pominięto te koszty w analizie. Z kolei w ramach analizy wrażliwości, ze względu na brak danych w warunkach polskich, oszacowanie dodatkowych kosztów związanych z przyrostem masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2 oparto na wynikach badania wpływu BMI na koszty recept w warunkach służby zdrowia w Wielkiej Brytanii - *Counterweight Project Team 2008*,<sup>87</sup> przeprowadzonego na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej 3 400 dorosłych pacjentów z 23 ośrodków podstawowej opieki w Wielkiej Brytanii (w latach 2000-2002).

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wszystkie powyższe wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 175 926 PLN/QALY, wskazując na wysoką opłacalność dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu.

W konserwatywnym wariancie podstawowym ICUR jest około 1-krotności PKB per capita, co wskazuje na bardzo wysoką opłacalność terapii dapagliflozyną. W pozostałych wariantach analizy wrażliwości, nawet przy konserwatywnych założeniach, wyniki były nadal znacznie poniżej progu opłacalności, najwyższy wyniósł ok. 2-krotności PKB per capita. Ponadto, w przypadku kompleksowego podejścia do tematu, uwzględniającego także korzyści nerkowe, ICUR jest dużo niższy niż w wariancie podstawowym.

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności i kosztów wykazała umiarkowaną stabilność wyników. Największy wpływ na wyniki analizy ma uwzględnienie dedykowanych korzyści nerkowych, zmiana wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała i założenie braku przerywania leczenia. Najniższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano dla wariantu dodatkowego, w którym przyjęto podejście kompleksowe, uwzględniające korzyści nerkowe. Najwyższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano dla scenariusza odpowiadającego zmianie wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie z wartością z publikacji Bagust 2005. Należy zauważyć, że wszystkie wyniki scenariuszy analizy wrażliwości z obu perspektyw (poza jednym w przypadku perspektywy łącznej NFZ i pacjenta), są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 175 926 PLN/QALY.

W analizie podstawowej wzrost wskaźnika masy ciała (BMI) o 1 jednostkę ma większy wpływ (negatywny) na jakość życia niż wpływ (pozytywny) zmniejszenia BMI o 1 jednostkę, zgodnie z wynikami badania Lane 2014, stanowiącym doniesienie na temat oceny wpływu BMI na użyteczność zdrowia u chorych z cukrzycą typu 2. Badanie to miało na celu ocenę wpływu na użyteczność zmian masy ciała u chorych na cukrzycę typu 2 w Kanadzie, przy użyciu metody handlowania czasem (TTO). Należy zauważyć, że badanie to dotyczyło precyzyjnej oceny wpływu oddzielnie dla zwiększenia i zmniejszenia BMI na użyteczność zdrowia, podczas gdy w innych badaniach analizowano jedynie wpływ zwiększenia BMI na użyteczność. Dodatkowo, wartości te zostały użyte w analizie ekonomicznej Haalen 2014<sup>18</sup> dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 oraz w raporcie Zleceniodawcy złożonym do NICE we wcześniejszych latach.

Należy również podkreślić korzyści kardiologiczne dapagliflozyny u chorych z niewydolnością serca (badanie DAPA-HF).<sup>116,117</sup> Doniesienia kliniczne jednoznacznie wskazują na ogromną korzyść ze stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca niezależnie od współwystępowania cukrzycy. Ponadto, dapagliflozyna wykazała znaczące korzyści u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w badaniu DAPA-CKD.<sup>106</sup>

Dzięki korzyściom nefrologicznym i kardiologicznym dapagliflozyny jest refundowana w Polsce jeszcze w dwóch wskazaniach: „przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq$ 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów”; „przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, albuminurią  $\geq$ 200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”.<sup>71</sup>

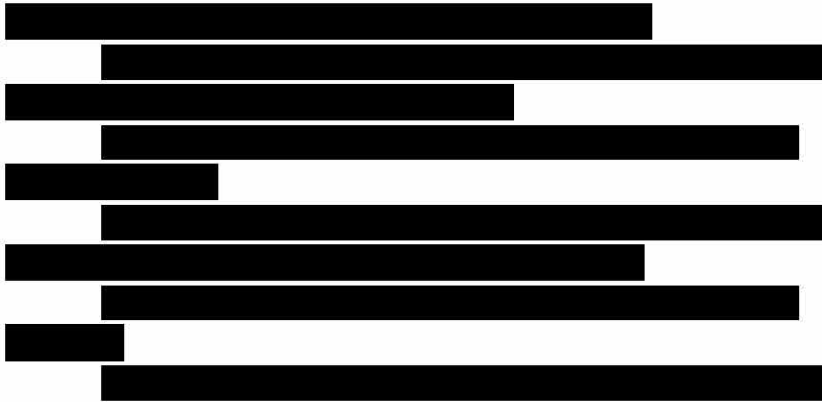
Należy również podkreślić, że, zgodnie z wynikami modelu, **leczenie dapagliflozyną było związane z redukcją większości zdarzeń makro- i mikronaczyniowych w przypadku porównania z analizowanymi terapiami, co wpływa na zmniejszenie kosztów opieki nad chorym w postaci kosztów hospitalizacji i wizyt specjalistycznych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

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



## 9 Wyniki końcowe

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



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

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

- perspektywa NFZ



- perspektywa łączna NFZ i pacjenta



[Redacted text block]

○

## 10 Wnioski

Niniejszą analizę przeprowadzono w celu oceny ekonomicznej stosowania dapagliflozyny we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

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

W analizie kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę - *Cardiff T2DM Model* stworzony pierwotnie w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*.<sup>24</sup> Uwzględniona w niniejszej analizie wersja oparta jest, zgodnie z analizowanym problemem decyzyjnym, na równaniach wg badania *DECLARE-TIMI 58*. Model *Cardiff* jest od wielu lat wykorzystywany w analizach ekonomicznych dla cukrzycy, w tym do oceny kosztowej efektywności dapagliflozyny (zweryfikowany przez AOTM w 2013 r. i 2014 r. oraz 2020 r.) i saksagliptyny (zweryfikowany przez AOTM w 2010 r. oraz 2012 r.) oraz był wielokrotnie publikowany w recenzowanych czasopismach naukowych, co uwiarygadnia założenia modelu i daje podstawy do prawidłowego wnioskowania.

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

**Wszystkie założenia niniejszej analizy są tożsame z założeniami prezentowanymi w raporcie HTA dla dapagliflozyny z 2020 r., który został pozytywnie zweryfikowany przez AOTMiT w ramach zlecenia 68/2020 - pozytywna rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r.; raport z 2020 r. był podstawą do rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla DAPA przez obniżenie progu HbA<sub>1c</sub> z 8% do 7,5% oraz umożliwienie dołączenia DAPA do terapii insuliną.<sup>37</sup>**

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że **leczenie dapagliflozyną (DAPA) w dodaniu do standardowej terapii w porównaniu z placebo (PLA) w dodaniu do standardowej terapii w docelowej populacji pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu przy większych kosztach całkowitych terapii. Współczynniki ICUR dla wszystkich analizowanych scenariuszy są zdecydowanie poniżej progu opłacalności**

i wskazują na dapagliflozynę jako terapię wysoce efektywną kosztową. W przypadku uwzględnienia wszystkich korzyści klinicznych, w tym korzyści nerkowych, uzyskany ICUR jest jeszcze mniejszy (patrz tabela poniżej).

Tabela 56. Zestawienie wyników analiz podstawowych dla analizowanych porównań w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY).\*

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

\* wyniki porównania są mniejsze od przyjętego wg AOTM progu opłacalności (tj. 175 926 PLN/QALY, patrz rozdz. 5.5).

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

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

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

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

pozostałych korzyści wymienionych powyżej jest niewielki, a w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich mógłby ulec dalszemu obniżeniu.

**Dapagliflozyna (jako przedstawiciel grupy inhibitorów SGLT2) jest aktualnie wskazywana w wytycznych krajowych (Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2023 r.<sup>75</sup>) jak i zagranicznych, w tym między innymi ADA<sup>8</sup>, ADA i EASD<sup>9,10,11,12</sup> oraz NICE z 2022 r.<sup>13</sup>, jako standard terapeutyczny u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym na każdym etapie leczenia cukrzycy.**

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

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

## 11 Aneksy

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

Tabela 57. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Deerochanawong 2021	Deerochanawong, C., et al. (2021). "Cost-Utility Analysis of Dapagliflozin as an Add-On to Standard Treatment for Patients with Type 2 Diabetes and High Risk of Cardiovascular Disease in Thailand." <i>Diabetes therapy</i> 12(7): 1947-1963.
2	Escobar 2022	Escobar, C., et al. (2022). "Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Spain: results of the DECLARE-TIMI 58 study." <i>BMC Health Serv Res</i> 22(1): 217.
3	Huang 2022	Huang, K., et al. (2022). "Cost-Effectiveness Analysis of Dapagliflozin Plus Standard Treatment for Patients With Type 2 Diabetes and High Risk of Cardiovascular Disease in China." <i>Front Public Health</i> 10: 936703.
4	McEwan 2021	McEwan, P., et al. (2021). "The cost-effectiveness of dapagliflozin in treating high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: an economic evaluation using data from the DECLARE-TIMI 58 trial." <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> 23(4): 1020-1029.

Tabela 58. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu systematycznego.

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

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

Tabela 59. Badania włączone do przeglądu systematycznego.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Capel 2019	Capel M, Ciudin A, Mareque M, Rodríguez-Rincón RM, Simón S, Oyagüez I. Cost-Effectiveness Analysis of Exenatide versus GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Pharmacoecoon Open</i> . 2019 Jul 23. doi: 10.1007/s41669-019-0171-y. [Epub ahead of print]
2	Kansal 2019	Kansal A, Reifsnider OS, Proskorovsky I, Zheng Y, Pfarr E, George JT, Kandaswamy P, Ruffolo A. Cost-effectiveness analysis of empagliflozin treatment in people with Type 2 diabetes and established cardiovascular disease in the EMPA-REG OUTCOME trial. <i>Diabet Med</i> . 2019 Nov;36(11):1494-1502. doi: 10.1111/dme.14076. Epub 2019 Jul 23.
3	Shao 2019	Shao H, Yang S, Fonseca V, Stoecker C, Shi L. Estimating Quality of Life Decrements Due to Diabetes Complications in the United States: The Health Utility Index (HUI) Diabetes Complication Equation. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2019 Jul;37(7):921-929. doi: 10.1007/s40273-019-00775-8.
4	Pollock 2016	Pollock RF, Tikkanen CK. A short-term cost-utility analysis of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 1 or type 2 diabetes in Denmark. <i>J Med Econ</i> . 2017 Mar;20(3):213-220. doi: 10.1080/13696998.2016.1245663. Epub 2016 Oct 24.
5	Chuang 2016	Chuang LH, Verheggen BG, Charokopou M1, Gibson D, Grandy S, Kartman B. Cost-effectiveness analysis of exenatide once-weekly versus dulaglutide, liraglutide, and lixisenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: an analysis from the UK NHS perspective. <i>J Med Econ</i> . 2016 Dec;19(12):1127-1134. Epub 2016 Jun 28.
6	Shingler 2014	Shingler S, Fordham B, Evans M, Schroeder M, Thompson G, Dewilde S, Lloyd AJ. Utilities for treatment-related adverse events in type 2 diabetes. <i>J Med Econ</i> . 2015 Jan;18(1):45-55. doi: 10.3111/13696998.2014.971158. Epub 2014 Oct 10.
7	Waugh 2010	Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess</i> 2010; 14(36):1-248.
8	Woehl 2008	Woehl A, Evans M, Tetlow AP, McEwan P. Evaluation of the cost effectiveness of exenatide versus insulin glargine in patients with sub-optimally controlled type 2 diabetes in the United Kingdom. <i>Cardiovasc Diabetol</i> . 2008 Aug 11;7:24. doi: 10.1186/1475-2840-7-24.
9	Davis 2005	Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2005 Sep;21(9):1477-83.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
10	Warren 2004	Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. <i>Health Technol Assess.</i> 2004 Nov;8(45):iii, 1-57.
11	Radcliff 2019	Radcliff TA, Côté MJ, Whittington MD, Daniels MJ, Bobroff LB, Janicke DM, Perri MG. Cost-Effectiveness of Three Doses of a Behavioral Intervention to Prevent or Delay Type 2 Diabetes in Rural Areas. <i>J Acad Nutr Diet.</i> 2019 Dec 30. pii: S2212-2672(19)31584-9. doi: 10.1016/j.jand.2019.10.025. [Epub ahead of print]
12	Colombat 2019	Colombat S, Boulin M. [Cost-utility study of the combination of metformin with the different glucose-lowering medication classes in adults 80 aged and older]. [Article in French] <i>Therapie.</i> 2019 Sep 21. pii: S0040-5957(19)30141-6. doi: 10.1016/j.therap.2019.09.002. [Epub ahead of print]
13	Ramos 2019	Ramos M, Foos V, Ustyugova A, Hau N, Gandhi P, Lamotte M. Cost-Effectiveness Analysis of Empagliflozin in Comparison to Sitagliptin and Saxagliptin Based on Cardiovascular Outcome Trials in Patients with Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease. <i>Diabetes Ther.</i> 2019 Dec;10(6):2153-2167. doi: 10.1007/s13300-019-00701-3. Epub 2019 Oct 10.
14	Haldrup 2019	Haldrup S, Lapolla A, Gundgaard J, Wolden ML. Cost-effectiveness of switching to insulin degludec from other basal insulins in real-world clinical practice in Italy. <i>J Med Econ.</i> 2019 Oct 7:1-9. doi: 10.1080/13696998.2019.1669613. [Epub ahead of print]
15	Men 2019	Men P, Qu S, Luo W, Li C, Zhai S. Comparison of lixisenatide in combination with basal insulin vs other insulin regimens for the treatment of patients with type 2 diabetes inadequately controlled by basal insulin: Systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2020 Jan;22(1):107-115. doi: 10.1111/dom.13871. Epub 2019 Oct 7.
16	Tu 2019	Tu Y, Wang L, Wei L, Xu Y, Han X, Han J, Yu H, Zheng C, Bao Y, Jia W. Cost-Utility of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass in Chinese Patients with Type 2 Diabetes and Obesity with a BMI $\geq$ 27.5 kg/m <sup>2</sup> : a Multi-Center Study with a 4-Year Follow-Up of Surgical Cohort. <i>Obes Surg.</i> 2019 Dec;29(12):3978-3986. doi: 10.1007/s11695-019-04069-y.
17	Lau 2019	Lau E, Salem A, Chan JCN, So WY, Kong A, Lamotte M, Luk A. Insulin glargine compared to neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type-2 diabetes uncontrolled with oral anti-diabetic agents alone in Hong Kong: a cost-effectiveness analysis. <i>Cost Eff Resour Alloc.</i> 2019 Jul 2;17:13. doi: 10.1186/s12962-019-0180-9. eCollection 2019.
18	Pollock 2019	Pollock RF, Valentine WJ, Marso SP, Andersen A, Gundgaard J, Hallén N, Tutkunkardas D, Magnuson EA, Buse JB; DEVOTE study group. Long-term Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in the UK: Evidence from the Basal-bolus Subgroup of the DEVOTE Trial (DEVOTE 16). <i>Appl Health Econ Health Policy.</i> 2019 Oct;17(5):615-627. doi: 10.1007/s40258-019-00494-3.



Nr	Oznaczenie	Publikacja
19	Langer 2019	Langer J, Wolden ML, Shimoda S, Sato M, Araki E. Short-Term Cost-Effectiveness of Switching to Insulin Degludec in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Receiving Basal-Bolus Therapy. <i>Diabetes Ther.</i> 2019 Aug;10(4):1347-1356. doi: 10.1007/s13300-019-0635-1. Epub 2019 Jun 5.
20	Rossi 2019	Rossi MC, Nicolucci A, Ozzello A, Gentile S, Agliandolo A, Chiambretti A, Baccetti F, Gentile FM, Romeo F, Lucisano G, Giorda CB; HYPOS-1 Study Group of AMD. Impact of severe and symptomatic hypoglycemia on quality of life and fear of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. Results of the Hypos-1 observational study. <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis.</i> 2019 Jul;29(7):736-743. doi: 10.1016/j.numecd.2019.04.009. Epub 2019 May 6.
21	Johansen 2019	Johansen P, Håkan-Bloch J, Liu AR, Bech PG, Persson S, Leiter LA. Cost Effectiveness of Once-Weekly Semaglutide Versus Once-Weekly Dulaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes in Canada. <i>Pharmacoecon Open.</i> 2019 Dec;3(4):537-550. doi: 10.1007/s41669-019-0131-6.
22	Pollock 2019b	Pollock RF, Heller S, Pieber TR, Woo V, Gundgaard J, Hallén N, Luckevich M, Tutkunkardas D, Zinman B; DEVOTE Study Group. Short-term cost-utility of degludec versus glargine U100 for patients with type 2 diabetes at high risk of hypoglycaemia and cardiovascular events: A Canadian setting (DEVOTE 9). <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019 Jul;21(7):1706-1714. doi: 10.1111/dom.13730. Epub 2019 Apr 14.
23	Viratanapanu 2019	Viratanapanu I, Romyen C, Chaivanijchaya K, Sornphiphatphong S, Kattipatanapong W, Techagumpuch A, Kitisin K, Pungpapong SU, Tharavej C, Navicharern P, Boonchayaanant P, Udomsawaengsup S. Cost-Effectiveness Evaluation of Bariatric Surgery for Morbidly Obese with Diabetes Patients in Thailand. <i>J Obes.</i> 2019 Feb 3;2019:5383478. doi: 10.1155/2019/5383478. eCollection 2019.
24	Pollock 2019c	Pollock RF, Norrbacka K, Cameron C, Mancillas-Adame L, Jeddi M. A cost-utility analysis of dulaglutide versus insulin glargine as third-line therapy for Type 2 diabetes in Canada. <i>J Comp Eff Res.</i> 2019 Mar;8(4):229-240. doi: 10.2217/cer-2018-0073. Epub 2019 Jan 15.
25	Pawaskar 2018	Pawaskar M, Bilir SP, Kowal S, Gonzalez C, Rajpathak S, Davies G. Cost-effectiveness of intensification with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes on metformin and sitagliptin vs direct intensification with insulin in the United Kingdom. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Dec 18. doi: 10.1111/dom.13618. [Epub ahead of print]

**Tabela 60. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.**

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Freund T, Peters-Klimm F, Rochon J, Mahler C, Gensichen J, Erler A, Beyer M, Baldauf A, Gerlach FM, Szecsenyi J. Primary care practice-based care management for chronically ill patients (PraCMan): study protocol for a cluster randomized controlled trial [ISRCTN56104508]. <i>Trials</i> . 2011 Jun 29;12:163. doi: 10.1186/1745-6215-12-163.	brak wartości użyteczności
2	Ratner RE. Glycemic control in the prevention of diabetic complications. <i>Clin Cornerstone</i> . 2001;4(2):24-37.	brak wartości użyteczności
3	Russel-Szymczyk M, Valov V, Savova A, Manova M. Cost-effectiveness of insulin degludec versus insulin glargine U100 in adults with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Bulgaria. <i>BMC Endocr Disord</i> . 2019 Dec 3;19(1):132. doi: 10.1186/s12902-019-0460-6.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
4	Oldridge N, Taylor RS. Cost-effectiveness of exercise therapy in patients with coronary heart disease, chronic heart failure and associated risk factors: A systematic review of economic evaluations of randomized clinical trials. <i>Eur J Prev Cardiol</i> . 2019 Oct 26:2047487319881839. doi: 10.1177/2047487319881839. [Epub ahead of print]	brak wartości użyteczności
5	Pöhlmann J, Montagnoli R, Lastoria G, Parekh W, Markert M, Hunt B. Value For Money In The Treatment Of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Assessing The Long-Term Cost-Effectiveness Of IDegLira Versus iGlarLixi In Italy. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i> . 2019 Oct 7;11:605-614. doi: 10.2147/CEOR.S218746. eCollection 2019.	brak wartości użyteczności
6	AlSadrah SA. Impaired quality of life and diabetic foot disease in Saudi patients with type 2 diabetes: A cross-sectional analysis. <i>SAGE Open Med</i> . 2019 Feb 21;7:2050312119832092. doi: 10.1177/2050312119832092. eCollection 2019.	brak wartości użyteczności
7	Malkin SJP, Russel-Szymczyk M, Liidemann G, Volke V, Hunt B. Once-Weekly Semaglutide Versus Once-Daily Liraglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Long-Term Cost-Effectiveness Analysis in Estonia. <i>Diabetes Ther</i> . 2019 Feb;10(1):159-176. doi: 10.1007/s13300-018-0542-x. Epub 2018 Dec 7.	brak wartości użyteczności
8	Celano CM, Gianangelo TA, Millstein RA, Chung WJ, Wexler DJ, Park ER, Huffman JC. A positive psychology-motivational interviewing intervention for patients with type 2 diabetes: Proof-of-concept trial. <i>Int J Psychiatry Med</i> . 2019 Mar;54(2):97-114. doi: 10.1177/0091217418791448. Epub 2018 Aug 16.	brak wartości użyteczności

### Aneks 3. Tablice trwania życia

**Tabela 61. Umieralność ogólna.<sup>53</sup>**

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,00408	0,00327
1	0,00032	0,00031
2	0,00024	0,00021
3	0,00019	0,00016
4	0,00015	0,00013
5	0,00012	0,00011
6	0,00011	0,00010
7	0,00010	0,00010
8	0,00009	0,00009
9	0,00009	0,00010
10	0,00010	0,00010
11	0,00012	0,00011
12	0,00014	0,00013
13	0,00017	0,00015
14	0,00021	0,00017
15	0,00027	0,00020
16	0,00034	0,00022
17	0,00042	0,00025
18	0,00052	0,00027
19	0,00061	0,00028
20	0,00071	0,00029
21	0,00079	0,00030
22	0,00085	0,00030
23	0,00091	0,00030
24	0,00095	0,00031
25	0,00100	0,00031
26	0,00105	0,00032
27	0,00111	0,00034
28	0,00119	0,00036
29	0,00128	0,00038
30	0,00138	0,00041

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
31	0,00149	0,00044
32	0,00161	0,00048
33	0,00174	0,00051
34	0,00187	0,00056
35	0,00200	0,00060
36	0,00213	0,00065
37	0,00226	0,00071
38	0,00240	0,00077
39	0,00254	0,00083
40	0,00269	0,00091
41	0,00288	0,00098
42	0,00309	0,00107
43	0,00335	0,00118
44	0,00366	0,00130
45	0,00402	0,00143
46	0,00443	0,00158
47	0,00488	0,00175
48	0,00537	0,00193
49	0,00591	0,00214
50	0,00649	0,00236
51	0,00713	0,00262
52	0,00783	0,00289
53	0,00858	0,00321
54	0,00940	0,00355
55	0,01029	0,00392
56	0,01125	0,00433
57	0,01229	0,00479
58	0,01342	0,00530
59	0,01467	0,00588
60	0,01604	0,00654
61	0,01754	0,00727
62	0,01920	0,00807
63	0,02100	0,00891
64	0,02294	0,00981

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
65	0,02498	0,01076
66	0,02708	0,01177
67	0,02923	0,01286
68	0,03140	0,01407
69	0,03362	0,01542
70	0,03592	0,01693
71	0,03836	0,01862
72	0,04102	0,02053
73	0,04393	0,02266
74	0,04715	0,02503
75	0,05076	0,02768
76	0,05480	0,03067
77	0,05929	0,03403
78	0,06436	0,03786
79	0,07010	0,04230
80	0,07661	0,04750
81	0,08399	0,05358
82	0,09243	0,06073
83	0,10199	0,06910
84	0,11259	0,07870
85	0,12415	0,08950
86	0,13651	0,10149
87	0,14945	0,11447
88	0,16273	0,12828
89	0,17634	0,14288
90	0,19026	0,15827
91	0,20452	0,17441
92	0,21914	0,19130
93	0,23416	0,20894
94	0,24953	0,22721
95	0,26515	0,24598
96	0,28096	0,26508
97	0,29686	0,28434
98	0,31275	0,30358

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
99	0,32856	0,32264
100	0,34419	0,34134
101	1*	1*

\* założenie.

## Aneks 4. Czynniki ryzyka

Tabela 62. Zdarzenia przewidywane przy użyciu równań w oparciu o badanie DECLARE i predykcyjnych czynników ryzyka (kolor czerwony oznacza rosnące ryzyko, kolor zielony malejące ryzyko a żółty zależność nieliniową).<sup>51</sup>

Czynnik ryzyka	HAP	HHF	Udar	MI	PCI	CABG	NCR	Zgon CV	Zgon nie-CV	CABG po HAP	CABG po MI	PCI po HAP	PCI po MI
Wiek <sup>†</sup>	X	X	X	X		X	X	X	X	X			
Czas trwania T2DM <sup>†</sup>		X			X	X	X	X			X		
Azjaci	X						X		X			X	X
Ludność hiszpańskojęzyczna		X	X	X	X	X	X	X	X		X		
Mężczyźni			X	X	X	X		X					
Osoby palące		X		X			X	X	X				
BMI <sup>†</sup>		X	X		X		X	X	X	X			X
DBP <sup>†</sup>		X	X	X		X	X	X	X				X
eGFR <sup>†</sup>		X	X	X				X	X				X
Zmienność glikemii <sup>†</sup>	X	X	X						X				
Hematokryt <sup>††</sup>		X		X		X	X	X	X	X	X	X	X
HbA <sub>1c</sub> <sup>†</sup>	X	X	X				X	X				X	X
HDL-C <sup>†</sup>			X	X		X			X				X
LDL-C <sup>†</sup>	X	X	X		X			X	X				
SBP <sup>†</sup>	X	X	X	X		X	X	X	X	X			
Dapagliflozyna		X		X									
Przeciwzakrzepowe	X				X	X	X		X				
Betablokery	X	X	X										

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

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

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

<sup>†</sup>czynniki ryzyka aktualizowane z upływem czasu.



Tabela 63. Zdarzenia przewidywane przy użyciu równań w oparciu o badanie UKPDS 68 i predykcyjnych czynników ryzyka (kolor czerwony oznacza rosnące ryzyko, a kolor zielony malejące ryzyko).<sup>51</sup>

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

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

**Tabela 64. Zdarzenia przewidywane przy użyciu równań w oparciu o badanie UKPDS 82 i predykcyjnych czynników ryzyka (kolor czerwony oznacza rosnące ryzyko, a kolor zielony malejące ryzyko).<sup>51</sup>**

Czynnik ryzyka	CHF	IHD	1 <sup>st</sup> MI - M	1 <sup>st</sup> MI - K	2 <sup>nd</sup> MI	1 <sup>st</sup> udar	2 <sup>nd</sup> udar	Blindness	Utrata wzroku	1 <sup>st</sup> AMP - brak owrzodzeni	1 <sup>st</sup> AMP - Z owrzodzeni	2 <sup>nd</sup> AMP	Niewydolność nerek	Zgon 1	Zgon 2	Zgon 3	Zgon 4
Wiek w momencie diagnozy	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X				
Wiek obecny <sup>†</sup>															X		
Czas trwania cukrzycy <sup>†</sup>															X		
Kobiety		X				X			X	X			X	X		X	
Osoby palące			X	X		X	X							X	X		
AC			X	X									X				
Indianie			X												X		
AF <sup>†</sup>	X					X				X							X
BMI <sup>†</sup>	X								X				X			X	
eGFR <sup>†</sup>	X	X		X		X							X				
HbA <sub>1c</sub> <sup>†</sup>			X	X		X		X	X	X		X					
HDL-C <sup>†</sup>		X	X							X							X
LDL-C <sup>†</sup>	X	X	X	X	X	X							X				
SBP <sup>†</sup>		X	X	X		X		X		X			X				
WBC <sup>†</sup>			X	X		X		X		X			X			X	X
HR <sup>†</sup>								X		X					X		
Hemoglobina <sup>†</sup>													X				
MMALB <sup>†</sup>	X		X	X	X	X	X			X			X			X	
Przebyta AMP <sup>†</sup>	X	X	X			X							X			X	X
Przebyta CHF <sup>†</sup>		X	X	X				X								X	
Przebyta IHD <sup>†</sup>			X	X		X		X									X
Przebyty MI <sup>†</sup>																	X

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

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

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

† czynniki ryzyka aktualizowane z upływem czasu.

## Aneks 5. Preparaty refundowane w cukrzycy

Tabela 65. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy uwzględnione w analizie - substancje czynne.<sup>71</sup>

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny													
Dapagliflozyna	Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	0590999 0975884	153,90	161,60	178,14	178,14	30%	53,44	245664,00	43762584,96	30687313,28	13075271,68
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich													
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	05909991 378059	66,42	69,74	79,79	63,92	ryczałt	19,07	652,00	52023,08	39703,86	12319,22
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991 306298	110,92	116,47	129,13	95,88	ryczałt	37,25	32260,20	4165759,96	2990544,81	1175215,15
Insulinum aspartum	Insulin aspart Sanofi, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	10 wstrzykiwaczy 3 ml SoloStar	05909991 429171	173,26	181,92	198,58	191,76	ryczałt	14,82	20489,10	4068726,88	3805858,36	262868,52
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990 879915	114,48	120,20	132,86	95,88	ryczałt	40,98	119057,60	15817992,16	13008034,20	2809957,96
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	05909990 614981	114,48	120,20	132,86	95,88	ryczałt	40,98	25414,00	3376503,90	2764442,93	612060,97
Insulinum aspartum	NovoRapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991 369668	66,42	69,74	79,79	63,92	ryczałt	19,07	39,00	3111,81	2501,57	610,24

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990 451814	111,13	116,69	129,35	95,88	ryczałt	37,47	166914,80	21590429,38	16553647,84	5036781,54
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990 008483	70,20	73,71	83,76	63,92	ryczałt	23,04	90,00	7538,40	5487,84	2050,56
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990 008575	107,46	112,83	125,49	95,88	ryczałt	33,61	3042,40	381790,79	284510,02	97280,77
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz. SoloStar po 3 ml	05909990 617197	108,00	113,40	126,06	95,88	ryczałt	34,18	39570,40	4988243,47	3873817,31	1114426,16
Insulinum humanum	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990 237920	78,47	82,39	95,05	95,05	ryczałt	4,00	35606,40	3384388,32	3277249,92	107138,40
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990 958566	158,54	166,47	183,13	183,13	ryczałt	8,00	2888,70	529009,68	509874,48	19135,20
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990 853113	82,16	86,27	98,93	95,88	ryczałt	7,05	84534,00	8362948,75	7992268,21	370680,54
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990 958573	158,54	166,47	183,13	183,13	ryczałt	8,00	316,40	57942,38	55831,18	2111,20
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990 853311	82,16	86,27	98,93	95,88	ryczałt	7,05	6210,60	614414,70	588087,18	26327,52

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990 958580	158,54	166,47	183,13	183,13	ryczałt	8,00	485,60	88928,15	85848,95	3079,20
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990 853519	85,57	89,85	102,51	95,88	ryczałt	10,63	15406,80	1579351,04	1471645,77	107705,27
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990 958597	158,54	166,47	183,13	183,13	ryczałt	8,00	2016,90	369359,28	354549,68	14809,60
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990 852413	85,57	89,85	102,51	95,88	ryczałt	10,63	44122,40	4522985,73	4170757,67	352228,06
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990 958603	158,54	166,47	183,13	183,13	ryczałt	8,00	2869,40	525475,79	504536,59	20939,20
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990 852116	85,57	89,85	102,51	95,88	ryczałt	10,63	53574,40	5491911,08	5073654,32	418256,76
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990 246014	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15	35524,20	3517961,52	3366026,88	151934,64
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990 246717	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15	37733,00	3736699,53	3523835,45	212864,08
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990 247011	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15	22100,00	2188563,01	2072930,35	115632,66
Insulinum humanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990 348923	78,47	82,39	95,05	95,05	ryczałt	4,00	72890,80	6928270,54	6709280,94	218989,60

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Insulinum humanum	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990 672448	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00	14479,20	1388265,67	1344023,27	44242,40
Insulinum humanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990 672585	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00	6069,20	581914,91	567364,51	14550,40
Insulinum humanum	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990 672363	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00	5172,20	495910,55	480176,15	15734,40
Insulinum humanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990 238323	78,47	82,39	95,05	95,05	ryczałt	4,00	56153,80	5337418,69	5210727,49	126691,20
Insulinum humanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990 348121	78,47	82,39	95,05	95,05	ryczałt	4,00	9646,60	916909,33	892859,73	24049,60
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991 022921	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00	964,40	92466,68	90043,48	2423,20
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991 023027	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00	39619,00	3798669,81	3691873,81	106796,00
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991 023126	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00	2326,40	223055,24	217143,24	5912,00
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991 023324	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00	6472,00	620535,37	601648,97	18886,40

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991 022525	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00	24044,20	2305358,43	2230606,43	74752,00
Insulinum humanum	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991 022822	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00	20250,40	1941608,46	1879918,06	61690,40
Insulinum lisprum	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990 692422	114,70	120,44	133,10	95,88	ryczałt	41,22	54816,80	7296116,08	5469444,34	1826671,74
Insulinum lisprum	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990 455010	115,35	121,12	133,78	95,88	ryczałt	41,90	33309,20	4456104,73	3667672,43	788432,30
Insulinum lisprum	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990 455614	115,35	121,12	133,78	95,88	ryczałt	41,90	19204,20	2569137,89	2099288,05	469849,84
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 wstrz. 3 ml SoloStar	05909991 333553	173,03	181,68	198,34	191,76	ryczałt	14,58	37030,71	7344668,37	6882494,94	462173,43
Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990 005536	170,00	178,50	195,16	191,76	ryczałt	11,40	41698,60	8137899,20	7712110,34	425788,86
Insulinum lisprum	Liprolog Junior KwikPen, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05907677 973123	84,24	88,45	101,11	95,88	ryczałt	9,23	5092,60	514912,67	469384,61	45528,06
Insulinum lisprum	Liprolog KwikPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05999885 490165	170,00	178,50	195,16	191,76	ryczałt	11,40	28490,30	5560165,74	5276901,96	283263,78
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny													



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Insulinum degludecum	Tresiba, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	10 wkt.po 3 ml	05712249 124441	359,64	377,62	397,28	305,94	30%	183,12	0,00	0,00	0,00	0,00
Insulinum degludecum + Insulinum aspartum	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml Penfill	05909991 371562	148,77	156,21	171,87	152,97	30%	64,79	37025,80	4930709,89	4006885,38	923824,51
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkt.po 3 ml (Penfill)	05909990 005741	181,44	190,51	206,17	152,97	30%	99,09	8887,40	1828318,94	1102016,88	726302,06
Insulinum glarginum	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkt.po 3 ml	05909991 201982	272,65	286,28	305,94	305,94	30%	91,78	21301,67	6507796,62	4702125,02	1805671,60
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml	05909990 895717	169,56	178,04	193,70	152,97	30%	86,62	2138,00	413154,72	240905,45	172249,27
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990 617555	169,56	178,04	193,70	152,97	30%	86,62	46261,00	8940150,72	5474114,69	3466036,03
Insulinum glarginum	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	05909991 231538	481,14	505,20	528,44	458,91	30%	207,20	24337,00	12845209,46	8451373,92	4393835,54
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina													
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05909990 765423	5,40	5,67	7,93	7,36	ryczatt	3,77	5082,00	40300,26	25227,80	15072,46

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDŚ	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990 765430	9,40	9,87	13,71	13,71	ryczałt	3,20	17639,50	241837,55	195138,35	46699,20
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05903792 661600	13,12	13,78	18,79	18,79	ryczałt	4,80	11940,33	224358,87	175773,27	48585,60
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990 765379	2,59	2,72	3,89	3,68	ryczałt	3,41	47773,00	185836,97	79942,83	105894,14
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990 765386	4,70	4,94	7,20	7,20	ryczałt	3,20	16518,00	118929,60	80689,60	38240,00
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05903792 661563	6,57	6,90	10,03	10,03	ryczałt	3,20	13137,00	131764,11	99392,91	32371,20
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990 765393	4,32	4,54	6,53	6,26	ryczałt	3,47	11077,00	72332,81	48344,70	23988,11
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990 765409	8,10	8,51	12,00	12,00	ryczałt	3,20	48416,00	580992,00	462640,00	118352,00
Metformini hydrochloridu m	Avamina, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05903792 661587	11,16	11,72	16,21	16,21	ryczałt	4,08	602,00	9758,42	7897,94	1860,48
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991 395322	13,28	13,94	16,20	7,36	ryczałt	12,04	12995,00	210519,00	80583,32	129935,68

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991 395339	26,57	27,90	31,74	14,72	ryczałt	20,22	26429,00	838856,46	368903,22	469953,24
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991 395278	24,30	25,52	29,36	14,72	ryczałt	17,84	1331,00	39078,16	20435,36	18642,80
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991 395247	7,39	7,76	8,94	3,68	ryczałt	8,46	6041,00	54006,54	17095,56	36910,98
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991 395254	13,99	14,69	16,95	7,36	ryczałt	12,79	4860,00	82377,00	33570,36	48806,64
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909991 395261	18,36	19,28	22,41	11,04	ryczałt	14,57	2811,00	62994,51	29600,07	33394,44
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991 395285	10,53	11,06	12,81	5,52	ryczałt	10,49	5622,00	72017,82	26323,38	45694,44
Metformini hydrochloridu m	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991 395292	19,49	20,46	23,59	11,04	ryczałt	15,75	12762,50	301067,38	133983,50	167083,88
Metformini hydrochloridu m	Diabufor XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991 454722	15,79	16,58	20,42	14,72	ryczałt	8,90	2680,00	54725,60	31007,10	23718,50
Metformini hydrochloridu m	Diabufor XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991 454654	7,89	8,28	10,54	7,36	ryczałt	6,38	637,00	6713,98	2675,44	4038,54

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridu m	Diabufor XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991 454708	11,85	12,44	15,57	11,04	ryczałt	7,73	1126,00	17531,82	8966,98	8564,84
Metformini hydrochloridu m	Etform, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991 352417	22,68	23,81	29,82	29,44	ryczałt	6,78	1063,00	31698,66	25569,54	6129,12
Metformini hydrochloridu m	Etform, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991 352400	12,31	12,93	16,77	14,72	ryczałt	5,25	804,00	13483,08	10186,08	3297,00
Metformini hydrochloridu m	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990 698141	7,58	7,96	10,22	7,36	ryczałt	6,06	4698,00	48013,56	28760,94	19252,62
Metformini hydrochloridu m	Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990 698172	11,37	11,94	15,07	11,04	ryczałt	7,23	3860,00	58170,20	38020,19	20150,01
Metformini hydrochloridu m	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990 698257	10,47	10,99	14,48	12,51	ryczałt	5,17	2890,00	41847,20	31341,76	10505,44
Metformini hydrochloridu m	Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990 698271	15,70	16,49	20,98	18,77	ryczałt	6,29	3236,00	67891,28	52751,25	15140,03
Metformini hydrochloridu m	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	07613421 049331	38,70	40,64	46,65	29,44	ryczałt	23,61	152,00	7090,81	3856,23	3234,58
Metformini hydrochloridu m	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt	07613421 049317	9,68	10,16	12,42	7,36	ryczałt	8,26	951,00	11811,42	5087,78	6723,64

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridu m	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	07613421 049324	19,34	20,31	24,15	14,72	ryczałt	12,63	4327,00	104497,05	55227,42	49269,63
Metformini hydrochloridu m	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	07613421 049270	19,34	20,31	24,15	14,72	ryczałt	12,63	301,00	7269,15	3985,35	3283,80
Metformini hydrochloridu m	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	07613421 049256	4,84	5,08	6,25	3,68	ryczałt	5,77	1552,00	9700,00	2729,84	6970,16
Metformini hydrochloridu m	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	07613421 049263	9,68	10,16	12,42	7,36	ryczałt	8,26	1687,00	20952,54	9396,80	11555,74
Metformini hydrochloridu m	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	07613421 049300	29,02	30,47	35,48	22,08	ryczałt	18,20	267,00	9473,16	5214,36	4258,80
Metformini hydrochloridu m	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	07613421 049287	7,25	7,61	9,36	5,52	ryczałt	7,04	768,00	7188,48	2535,04	4653,44
Metformini hydrochloridu m	Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	07613421 049294	14,52	15,25	18,38	11,04	ryczałt	10,54	1609,00	29573,42	14680,40	14893,02
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05903060 614444	22,31	23,43	29,44	29,44	ryczałt	6,40	22457,00	661134,08	536187,38	124946,70
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990 078974	5,65	5,93	8,19	7,36	ryczałt	4,03	11712,00	95921,28	71966,17	23955,11

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	05909990 078981	11,86	12,45	16,29	14,72	ryczałt	4,77	35161,00	572772,69	440109,06	132663,63
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	05909990 078998	17,14	18,00	23,01	22,08	ryczałt	5,73	43809,83	1008064,27	798403,69	209660,58
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05903060 614406	11,16	11,72	15,56	14,72	ryczałt	4,04	8687,00	135169,72	106723,20	28446,52
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	05909990 078943	3,21	3,37	4,54	3,68	ryczałt	4,06	17293,00	78510,22	53954,36	24555,86
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909990 078950	6,40	6,72	8,98	7,36	ryczałt	4,82	49285,00	442579,30	287830,66	154748,64
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	05909990 078967	8,56	8,99	12,12	11,04	ryczałt	4,28	45851,00	555714,12	417446,33	138267,79
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 850 mg	120 szt.	05903060 614420	18,96	19,91	25,40	25,02	ryczałt	5,82	12426,00	315620,40	255378,60	60241,80
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	05909990 079001	4,74	4,98	6,97	6,26	ryczałt	3,91	10122,00	70550,34	56552,54	13997,80
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	05909990 079025	9,49	9,96	13,45	12,51	ryczałt	4,14	30794,00	414179,30	326481,68	87697,62

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridu m	Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05909990 079032	14,58	15,31	19,80	18,77	ryczałt	5,11	39974,00	791485,20	638680,87	152804,33
Metformini hydrochloridu m	Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990 789306	9,50	9,98	13,47	12,51	ryczałt	4,16	150576,50	2028265,46	1562692,82	465572,64
Metformini hydrochloridu m	Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990 717248	5,67	5,95	8,21	7,36	ryczałt	4,05	395053,00	3243385,13	1973155,28	1270229,85
Metformini hydrochloridu m	Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990 789276	3,99	4,19	5,36	3,68	ryczałt	4,88	282863,00	1516145,68	611945,12	904200,56
Metformini hydrochloridu m	Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990 789290	5,51	5,79	7,78	6,26	ryczałt	4,72	28538,00	222025,64	155747,40	66278,24
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909990 864461	31,04	32,59	36,43	14,72	ryczałt	24,91	451066,00	16432334,39	7323071,21	9109263,18
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990 624751	7,40	7,77	8,94	3,68	ryczałt	8,46	81135,00	725346,90	306077,76	419269,14
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990 624768	15,52	16,30	18,56	7,36	ryczałt	14,40	144195,00	2676259,20	1160947,20	1515312,00
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909990 213429	11,10	11,66	13,41	5,52	ryczałt	11,09	62521,00	838406,61	405209,03	433197,58

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridu m	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909990 213436	23,27	24,43	27,56	11,04	ryczałt	19,72	195038,00	5375247,28	2398769,64	2976477,64
Metformini hydrochloridu m	Metcrean, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	05909991 415372	9,40	9,87	13,71	13,71	ryczałt	3,20	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridu m	Metcrean, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	05909991 415303	2,34	2,46	3,63	3,63	ryczałt	3,20	175,00	635,25	196,85	438,40
Metformini hydrochloridu m	Metcrean, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909991 415310	4,70	4,94	7,20	7,20	ryczałt	3,20	672,00	4838,40	2995,20	1843,20
Metformini hydrochloridu m	Metcrean, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	05909991 415327	7,04	7,39	10,52	10,52	ryczałt	3,20	237,00	2493,24	1786,04	707,20
Metformini hydrochloridu m	Metcrean, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	05909991 415334	3,99	4,19	6,18	6,18	ryczałt	3,20	80,00	494,40	324,80	169,60
Metformini hydrochloridu m	Metcrean, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	05909991 415341	7,97	8,37	11,86	11,86	ryczałt	3,20	426,00	5052,36	3826,76	1225,60
Metformini hydrochloridu m	Metcrean, tabl. powl., 850 mg	90 szt.	05909991 415358	11,96	12,56	17,05	17,05	ryczałt	4,08	333,00	5677,65	4404,69	1272,96
Metformini hydrochloridu m	Metcrean XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991 415624	4,94	5,19	6,36	3,68	ryczałt	5,88	105,00	667,80	162,12	505,68



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridu m	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991 415631	9,87	10,36	12,62	7,36	ryczałt	8,46	179,00	2258,98	947,68	1311,30
Metformini hydrochloridu m	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909991 415648	14,81	15,55	18,68	11,04	ryczałt	10,84	68,00	1270,24	609,00	661,24
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991 425845	20,52	21,55	27,56	27,56	ryczałt	6,40	609,00	16784,04	13622,44	3161,60
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991 252069	21,60	22,68	28,69	28,69	ryczałt	6,40	96666,75	2773369,07	2247378,67	525990,40
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990 053056	5,71	6,00	8,26	7,36	ryczałt	4,10	26188,00	216312,88	170450,28	45862,60
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991 425821	10,26	10,77	14,61	14,61	ryczałt	3,20	1510,00	22061,10	18345,90	3715,20
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990 933181	11,18	11,74	15,58	14,72	ryczałt	4,06	80655,50	1256612,69	1002304,44	254308,25
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909991 425838	15,39	16,16	21,17	21,17	ryczałt	4,80	12,00	254,04	201,24	52,80
Metformini hydrochloridu m	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990 933198	16,84	17,68	22,69	22,08	ryczałt	5,41	139544,72	3166269,75	2545008,49	621261,26

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridu m	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	05909990 126316	3,79	3,98	5,16	3,68	ryczałt	4,68	93604,00	482996,64	294748,26	188248,38
Metformini hydrochloridu m	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	05909990 935253	7,58	7,96	10,22	7,36	ryczałt	6,06	429879,00	4393363,38	2605188,51	1788174,87
Metformini hydrochloridu m	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	05909990 450718	5,28	5,54	7,53	6,26	ryczałt	4,47	34950,50	263177,27	205447,22	57730,05
Metformini hydrochloridu m	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	05909990 935260	10,47	10,99	14,48	12,51	ryczałt	5,17	134603,50	1949058,68	1470347,70	478710,98
Metformini hydrochloridu m	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	05909990 935277	15,70	16,49	20,98	18,77	ryczałt	6,29	122614,00	2572441,72	1988981,32	583460,40
Metformini hydrochloridu m	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991 404918	11,66	12,24	14,50	7,36	ryczałt	10,34	6383,00	92709,92	43155,28	49554,64
Metformini hydrochloridu m	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991 404925	23,22	24,38	28,22	14,72	ryczałt	16,70	68035,50	1929206,98	938925,10	990281,88
Metformini hydrochloridu m	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909990 652112	7,56	7,94	9,11	3,68	ryczałt	8,63	53489,30	487287,52	221023,54	266263,98
Metformini hydrochloridu m	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909990 933167	15,24	16,00	18,25	7,36	ryczałt	14,09	94625,00	1726906,29	799354,53	927551,76

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridu m	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909990 933174	22,86	24,00	27,13	11,04	ryczałt	19,29	45775,67	1241893,84	599800,47	642093,37
Metformini hydrochloridu m	Metformax SR 750, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991 404895	9,02	9,47	11,22	5,52	ryczałt	8,90	10354,00	116171,88	49056,98	67114,90
Metformini hydrochloridu m	Metformax SR 750, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991 404901	18,04	18,94	22,07	11,04	ryczałt	14,23	40378,00	891142,46	423316,98	467825,48
Metformini hydrochloridu m	Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05909990 705894	4,37	4,59	6,85	6,85	ryczałt	3,20	1344,00	9206,40	5606,40	3600,00
Metformini hydrochloridu m	Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	05909990 705474	2,34	2,46	3,63	3,63	ryczałt	3,20	1382,00	5016,66	2059,86	2956,80
Metformini hydrochloridu m	Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	05909990 705726	3,72	3,91	5,90	5,90	ryczałt	3,20	758,00	4472,20	2616,20	1856,00
Metformini hydrochloridu m	Ranmet XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991 196110	15,79	16,58	20,42	14,72	ryczałt	8,90	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridu m	Ranmet XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991 195977	7,89	8,28	10,54	7,36	ryczałt	6,38	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridu m	Ranmet XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991 196042	11,85	12,44	15,57	11,04	ryczałt	7,73	0,00	0,00	0,00	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridu m	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 szt.	05909990 221028	22,36	23,48	29,49	29,44	ryczałt	6,45	48781,50	1438566,46	1176944,76	261621,70
Metformini hydrochloridu m	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	05909990 220984	5,59	5,87	8,14	7,36	ryczałt	3,98	165821,00	1349782,94	900042,94	449740,00
Metformini hydrochloridu m	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	05909990 220991	11,18	11,74	15,58	14,72	ryczałt	4,06	163047,00	2540272,26	2008465,04	531807,22
Metformini hydrochloridu m	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 szt.	05909990 221004	16,77	17,61	22,62	22,08	ryczałt	5,34	154420,00	3492980,40	2817611,02	675369,38
Metformini hydrochloridu m	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	05909990 457236	11,19	11,75	15,59	14,72	ryczałt	4,07	120037,00	1871376,83	1516904,25	354472,58
Metformini hydrochloridu m	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	05909990 457212	3,19	3,35	4,52	3,68	ryczałt	4,04	51197,00	231410,44	168891,44	62519,00
Metformini hydrochloridu m	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	05909990 457229	5,59	5,87	8,14	7,36	ryczałt	3,98	104379,00	849645,06	586674,52	262970,54
Metformini hydrochloridu m	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	04013054 024331	8,39	8,81	11,94	11,04	ryczałt	4,10	105430,00	1258834,20	962051,60	296782,60
Metformini hydrochloridu m	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	120 szt.	05909990 457335	19,07	20,02	25,50	25,02	ryczałt	5,92	123578,75	3151258,13	2596989,25	554268,88

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridu m	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990 457311	4,75	4,99	6,98	6,26	ryczałt	3,92	34741,00	242492,18	209489,70	33002,48
Metformini hydrochloridu m	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990 457328	9,45	9,92	13,42	12,51	ryczałt	4,11	81203,00	1089744,26	870979,23	218765,03
Metformini hydrochloridu m	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	04013054 024348	14,31	15,03	19,52	18,77	ryczałt	4,83	125912,67	2457815,25	2015068,47	442746,78
Metformini hydrochloridu m	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	05909991 394585	44,71	46,95	52,96	29,44	ryczałt	29,92	15433,00	817331,68	404764,80	412566,88
Metformini hydrochloridu m	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991 394554	11,18	11,74	14,00	7,36	ryczałt	9,84	12164,00	170296,00	73047,28	97248,72
Metformini hydrochloridu m	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991 394462	23,36	24,53	28,37	14,72	ryczałt	16,85	7007,75	198809,87	99180,03	99629,84
Metformini hydrochloridu m	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991 394431	5,79	6,08	7,25	3,68	ryczałt	6,77	16739,00	121357,75	35656,32	85701,43
Metformini hydrochloridu m	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	05909991 394516	33,53	35,21	40,22	22,08	ryczałt	22,94	7748,25	311634,63	155671,30	155963,33
Metformini hydrochloridu m	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991 394486	8,38	8,80	10,55	5,52	ryczałt	8,23	15459,00	163092,45	61970,44	101122,01

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991 271756	11,74	12,33	14,59	7,36	ryczałt	10,43	7213,00	105237,67	49437,17	55800,50
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991 271763	23,49	24,66	28,50	14,72	ryczałt	16,98	42836,00	1220826,00	577368,90	643457,10
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991 271695	5,89	6,18	7,35	3,68	ryczałt	6,87	6826,00	50171,10	21962,88	28208,22
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991 271701	11,77	12,36	14,62	7,36	ryczałt	10,46	18960,00	277195,20	125336,92	151858,28
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991 271732	8,82	9,26	11,01	5,52	ryczałt	8,69	3736,00	41133,36	18947,79	22185,57
Metformini hydrochloridu m	Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991 271749	17,65	18,53	21,66	11,04	ryczałt	13,82	19729,50	427340,97	200513,31	226827,66
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991 488413	20,41	21,43	27,44	27,44	ryczałt	6,40	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909991 488345	5,11	5,37	7,63	7,36	ryczałt	3,47	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991 488376	10,21	10,72	14,56	14,56	ryczałt	3,20	0,00	0,00	0,00	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909991 488390	15,31	16,08	21,09	21,09	ryczałt	4,80	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909991 488161	10,21	10,72	14,56	14,56	ryczałt	3,20	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909991 488086	2,55	2,68	3,85	3,68	ryczałt	3,37	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991 488116	5,11	5,37	7,63	7,36	ryczałt	3,47	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909991 488147	7,66	8,04	11,17	11,04	ryczałt	3,33	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05909991 488291	17,36	18,23	23,71	23,71	ryczałt	5,44	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909991 488215	4,34	4,56	6,55	6,26	ryczałt	3,49	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909991 488253	8,67	9,10	12,59	12,51	ryczałt	3,28	0,00	0,00	0,00	0,00
Metformini hydrochloridu m	Zenofor, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05909991 488277	13,01	13,66	18,15	18,15	ryczałt	4,08	0,00	0,00	0,00	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt	05909991 453558	9,31	9,78	12,04	7,36	ryczałt	7,88	1061,00	12774,44	5666,68	7107,76
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991 453572	18,62	19,55	23,39	14,72	ryczałt	11,87	7661,00	179190,79	95839,65	83351,14
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt	05909991 453497	4,65	4,88	6,05	3,68	ryczałt	5,57	1781,00	10775,05	2876,79	7898,26
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991 453473	9,31	9,78	12,04	7,36	ryczałt	7,88	2988,00	35975,52	16346,44	19629,08
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt	05909991 453510	6,99	7,34	9,09	5,52	ryczałt	6,77	1263,00	11480,67	4426,33	7054,34
Metformini hydrochloridu m	Zenofor SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991 453534	13,98	14,68	17,81	11,04	ryczałt	9,97	3039,00	54124,59	27704,09	26420,50
258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4 (preparaty złożone z metforminą)													
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridu m	Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100+1000 mg	28 szt.	05900411 004657	54,22	56,93	64,53	41,62	30%	35,40	1717,00	110798,01	50193,21	60604,80
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridu m	Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+1000 mg	56 szt.	05900411 003551	54,22	56,93	64,53	41,62	30%	35,40	5299,00	341944,47	154713,87	187230,60



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridu m	Depepsit Met, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+500 mg	56 szt.	05900411002998	54,22	56,93	64,53	41,62	30%	35,40	619,00	39944,07	18031,47	21912,60
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridu m	Eprocliv, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	05907626709728	35,10	36,86	44,46	41,62	30%	15,33	1411,00	62733,06	41148,42	21584,64
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridu m	Jamesi, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	05909991483739	37,80	39,69	47,29	41,62	30%	18,16	344,00	16267,76	10020,72	6247,04
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridu m	Jamesi, tabl. powl., 50+850 mg	56 szt.	05909991483647	33,91	35,61	43,21	41,62	30%	14,08	75,00	3240,75	2184,75	1056,00
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridu m	Janumet, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	05909990929771	69,66	73,14	80,74	41,62	30%	51,61	6009,00	485166,66	178809,70	306356,96
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridu m	Juzimette, tabl. powl., 50+1000 mg	60 szt.	05907594033207	35,64	37,42	45,39	44,59	30%	14,18	1,00	45,39	31,21	14,18
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridu m	Maymetsi, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	03838989744557	37,80	39,69	47,29	41,62	30%	18,16	3703,00	175114,87	107977,35	67137,52

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridu m	Maymetsi, tabl. powl., 50+850 mg	56 szt.	03838989 744571	37,80	39,69	47,29	41,62	30%	18,16	923,00	43648,67	26995,95	16652,72
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridu m	Metformax Combi, tabl. powl., 50+1000 mg	60 szt.	05909991 483265	40,50	42,53	50,50	44,59	30%	19,29	1708,00	86254,00	53364,55	32889,45
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridu m	Metformax SR Combi, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 50+1000 mg	60 szt.	05909991 488659	58,08	60,98	68,95	44,59	30%	37,74	1204,00	83015,80	37954,24	45061,56
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridu m	Metsigletic, tabl. powl., 50+1000 mg	56 szt.	05909991 451172	39,42	41,39	48,99	41,62	30%	19,86	5032,00	246517,68	146621,88	99895,80
Sitagliptinum + Metformini hydrochloridu m	Metsigletic, tabl. powl., 50+850 mg	56 szt.	05909991 451042	39,42	41,39	48,99	41,62	30%	19,86	881,00	43160,19	25663,53	17496,66
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridu m	Vimetso, tabl. powl., 50+1000 mg	60 szt.	03838989 736248	32,38	34,00	41,97	41,97	30%	12,59	0,00	0,00	0,00	0,00
Vildagliptinum + Metformini hydrochloridu m	Vimetso, tabl. powl., 50+850 mg	60 szt.	03838989 736255	32,38	34,00	41,97	41,97	30%	12,59	0,00	0,00	0,00	0,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika													
Gliclazidum	Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909991 267155	8,64	9,07	11,44	8,23	ryczałt	6,41	2571,00	29412,24	14335,92	15076,32
Gliclazidum	Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991 267162	8,64	9,07	11,44	8,23	ryczałt	6,41	3442,00	39376,48	21537,45	17839,03
Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 szt.	05909990 359912	8,59	9,02	10,68	5,49	ryczałt	8,39	5091,00	54371,88	30561,06	23810,82
Gliclazidum	Diagen, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991 216023	8,64	9,07	11,44	8,23	ryczałt	6,41	3879,00	44375,76	26120,08	18255,68
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909990 443017	20,79	21,83	24,20	8,23	ryczałt	19,17	372186,07	9006902,81	5137553,33	3869349,48
Gliclazidum	Diazidan, tabl., 80 mg	60 szt.	05909990 911127	13,23	13,89	16,26	8,23	ryczałt	11,23	5237,00	85153,62	54259,89	30893,73
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909990 647224	11,99	12,59	14,96	8,23	ryczałt	9,93	57647,50	862406,60	497121,62	365284,98
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 szt.	05909990 647231	17,98	18,88	22,19	12,35	ryczałt	14,64	20583,33	456744,17	261822,33	194921,84
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991 056100	11,88	12,47	14,84	8,23	ryczałt	9,81	46861,00	695417,24	446998,61	248418,63

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnieniu, 60 mg	60 szt.	05909991 056131	23,76	24,95	28,94	16,46	ryczałt	18,88	114444,50	3312023,83	1780478,23	1531545,60
Gliclazidum	Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnieniu, 90 mg	30 szt.	05909991 267230	19,32	20,29	23,60	12,35	ryczałt	16,05	28786,00	679349,60	347451,65	331897,95
Gliclazidum	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnieniu, 60 mg	30 szt.	05909991 256548	9,07	9,52	11,88	8,23	ryczałt	6,85	0,00	0,00	0,00	0,00
Gliclazidum	Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnieniu, 60 mg	60 szt.	05909991 263171	18,14	19,05	23,04	16,46	ryczałt	12,98	0,00	0,00	0,00	0,00
Gliclazidum	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnieniu, 60 mg	30 tabl.	05909991 226299	11,99	12,59	14,96	8,23	ryczałt	9,93	9884,00	147864,64	80777,56	67087,08
Gliclazidum	Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnieniu, 60 mg	60 tabl.	05909991 226305	23,98	25,18	29,16	16,46	ryczałt	19,10	6953,50	202764,06	102890,16	99873,90
Gliclazidum	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnieniu, 60 mg	30 szt.	05909991 267186	8,91	9,36	11,73	8,23	ryczałt	6,70	1743,00	20445,39	12747,09	7698,30
Gliclazidum	Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnieniu, 60 mg	60 szt.	05909991 267193	17,82	18,71	22,70	16,46	ryczałt	12,64	3061,00	69484,70	40185,18	29299,52
Gliclazidum	Symazide MR 30, tabletki o zmodyfikowanym uwalnieniu, 30 mg	60 szt.	05909991 291648	8,75	9,19	11,56	8,23	ryczałt	6,53	24082,00	278387,92	150177,90	128210,02

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Gliclazidum	Symazide MR 60 mg, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991 257392	9,57	10,05	12,42	8,23	ryczałt	7,39	18795,00	233433,90	145300,76	88133,14
Gliclazidum	Symazide MR 60 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991 257408	17,50	18,38	22,37	16,46	ryczałt	12,31	33943,00	759304,91	417603,93	341700,98
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990 744817	4,46	4,68	5,93	4,12	ryczałt	5,01	50449,00	299162,57	153877,58	145284,99
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990 744916	7,78	8,17	10,53	8,23	ryczałt	5,50	79209,00	834070,77	561985,77	272085,00
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990 745012	12,74	13,38	16,69	12,35	ryczałt	9,14	35386,00	590592,34	392629,08	197963,26
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990 745111	11,88	12,47	16,46	16,46	ryczałt	6,40	105387,00	1734670,02	1302785,22	431884,80
Glimepiridum	Diaril, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990 566082	3,83	4,02	5,27	4,12	ryczałt	4,35	668,00	3520,36	1950,01	1570,35
Glimepiridum	Diaril, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990 566105	6,64	6,97	9,34	8,23	ryczałt	4,31	3858,00	36033,72	26560,34	9473,38
Glimepiridum	Diaril, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990 566129	9,47	9,94	13,25	12,35	ryczałt	5,70	1227,00	16257,75	11999,85	4257,90
Glimepiridum	Diaril, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990 566143	11,83	12,42	16,41	16,41	ryczałt	6,40	5425,00	89024,25	69721,85	19302,40
Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 szt.	05909991 097615	3,88	4,07	5,32	4,12	ryczałt	4,40	53173,00	282880,36	141891,16	140989,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 szt.	05909991 097516	7,85	8,24	10,61	8,23	ryczałt	5,58	90296,00	958040,56	632754,46	325286,10
Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 szt.	05909991 097417	11,55	12,13	15,44	12,35	ryczałt	7,89	42476,00	655829,44	442168,24	213661,20
Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 szt.	05909991 097318	13,81	14,50	18,49	16,46	ryczałt	8,43	108384,00	2004020,16	1397144,46	606875,70
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990 337453	2,97	3,12	4,37	4,12	ryczałt	3,45	1022,00	4466,14	2637,64	1828,50
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990 337521	5,94	6,24	8,61	8,23	ryczałt	3,58	2759,00	23754,99	18424,37	5330,62
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990 338078	8,91	9,36	12,67	12,35	ryczałt	5,12	1387,00	17573,29	13518,25	4055,04
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990 338146	11,83	12,42	16,41	16,41	ryczałt	6,40	3271,00	53677,11	40819,51	12857,60
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990 338207	18,04	18,94	24,18	24,18	ryczałt	9,60	3932,00	95075,76	70077,36	24998,40
Glimepiridum	Symglic, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990 570348	2,72	2,86	4,11	4,11	ryczałt	3,20	14536,00	59742,96	30565,36	29177,60
Glimepiridum	Symglic, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990 570355	5,57	5,85	8,22	8,22	ryczałt	3,20	24392,00	200502,24	147244,64	53257,60
Glimepiridum	Symglic, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990 570362	7,68	8,06	11,37	11,37	ryczałt	4,80	15132,00	172050,84	122946,84	49104,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Glimepiridum	Symglic, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990 573196	10,80	11,34	15,33	15,33	ryczałt	6,40	31747,00	486681,51	342681,51	144000,00
Glimepiridum	Symglic, tabl., 6 mg	30 szt.	05909990 570379	17,81	18,70	23,93	23,93	ryczałt	9,60	37650,00	900964,50	648839,70	252124,80
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990 791712	9,72	10,21	11,46	4,12	ryczałt	10,54	3633,00	41634,18	21871,68	19762,50
258.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4													
Sitagliptinum	Januvia, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909990 055920	69,66	73,14	80,74	41,62	30%	51,61	5939,00	479514,86	183118,63	296396,23
Sitagliptinum	Jazeta, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909991 480509	37,80	39,69	47,29	41,62	30%	18,16	515,00	24354,35	15038,27	9316,08
Sitagliptinum	Juzina, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05907594 032880	35,64	37,42	45,02	41,62	30%	15,89	2100,00	94542,00	61427,24	33114,76
Sitagliptinum	Lonamo, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05995327 182650	34,56	36,29	43,89	41,62	30%	14,76	8598,00	377366,22	250991,10	126375,12
Sitagliptinum	Lonamo, tabl. powl., 100 mg	56 szt.	05995327 182667	69,12	72,58	83,88	83,24	30%	25,61	1981,00	166166,28	115560,92	50605,36
Sitagliptinum	Maysiglu, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	03838989 721473	37,80	39,69	47,29	41,62	30%	18,16	4539,00	214649,31	132366,35	82282,96
Sitagliptinum	Sigletic, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05909991 424558	39,42	41,39	48,99	41,62	30%	19,86	5469,00	267926,31	159788,61	108137,70
Sitagliptinum	Simlerid, tabl. powl., 100 mg	28 szt.	05907626 709803	35,10	36,86	44,46	41,62	30%	15,33	1954,00	86874,84	57180,63	29694,21

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Sitagliptinum	Sitagliptin Adamed, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991 421137	39,85	41,84	49,44	41,62	30%	20,31	15832,00	782734,08	461856,39	320877,69
Sitagliptinum	Sitagliptin Adamed, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909991 420970	15,66	16,44	21,34	20,81	30%	6,77	384,00	8194,56	5621,96	2572,60
Sitagliptinum	Sitagliptin BIOTON, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05903792 662263	31,32	32,89	40,49	40,49	30%	12,15	9429,00	381780,21	267412,26	114367,95
Sitagliptinum	Sitagliptin STADA, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991 481131	32,36	33,98	41,58	41,58	30%	12,47	625,00	25987,50	18281,04	7706,46
Sitagliptinum	Sitagliptin SUN, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05909991 473174	37,80	39,69	47,29	41,62	30%	18,16	134,00	6336,86	3939,74	2397,12
Sitagliptinum	Sitagliptin SUN, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	05909991 473105	18,90	19,85	24,75	20,81	30%	10,18	205,00	5073,75	3058,11	2015,64
Sitagliptinum	Symgliptin, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	05905669 739351	37,77	39,66	47,26	41,62	30%	18,13	2447,00	115645,22	71462,41	44182,81
Vildagliptinum	Anvildis, tabl., 50 mg	56 szt.	05901812 162076	32,40	34,02	41,62	41,62	30%	12,49	462,00	19228,44	13458,06	5770,38
Vildagliptinum	Galvus, tabl., 50 mg	28 szt.	07613421 058876	59,97	62,97	67,87	20,81	30%	53,30	1390,00	94339,30	22331,00	72008,30
Vildagliptinum	Galvus, tabl., 50 mg	56 szt.	07613421 058883	119,99	125,99	133,59	41,62	30%	104,46	2063,00	275596,17	63960,21	211635,96
Vildagliptinum	Gliptivil, tabl., 50 mg	28 szt.	05909991 492724	16,20	17,01	21,91	20,81	30%	7,34	3,00	65,73	43,71	22,02



Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Vildagliptinum	Gliptivil, tabl., 50 mg	56 szt.	05909991 492731	32,40	34,02	41,62	41,62	30%	12,49	16,00	665,92	466,08	199,84
Vildagliptinum	Glypviso, tabl., 50 mg	60 szt.	05909991 372385	34,72	36,46	44,43	44,43	30%	13,33	1628,00	72332,04	50670,79	21661,25

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

**Tabela 66. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy uwzględnione w analizie - paski od oznaczania glukozy we krwi we wskazaniu „cukrzyca” i igły do wstrzykiwaczy.<sup>71</sup>**

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
219.2, Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi (odpłatność 30%)													
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Abra, test paskowy	50 pasków	59075812 53625	29,48	30,95	38,04	37,66	30%	11,68	361676,00	13758155,04	10086409,96	3671745,08
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Active, test paskowy	50 pasków	40156300 56316	29,59	31,07	38,16	37,66	30%	11,80	123002,00	4693756,32	3568876,12	1124880,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Instant, test paskowy	100 szt.	40156300 67732	58,97	61,92	72,53	72,53	30%	21,76	251647,00	18251956,93	14391291,33	3860665,60
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Accu-Chek Performa, test paskowy	50 szt.	40156309 80987	29,48	30,95	38,04	37,66	30%	11,68	476237,00	18116055,48	14320193,02	3795862,46
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Cera-Chek 1 Code, test paskowy	50 pasków	88092425 21845	28,60	30,03	37,12	37,12	30%	11,14	28972,00	1075440,64	802643,10	272797,54
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Contour Plus, test paskowy	50 szt.	50160037 63403	29,32	30,79	37,88	37,66	30%	11,52	1028576,00	38962458,88	31074454,96	7888003,92

Substancja czynna	Nazwa dawka	postać i	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Contour TS	paski testowe, test paskowy	50 szt.	5016003183904	29,32	30,79	37,88	37,66	30%	11,52	86046,00	3259422,48	2491943,16	767479,32
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Diagnostic Gold Strip,	test paskowy	50 szt.	5906881862681	29,70	31,19	38,28	37,66	30%	11,92	350139,00	13403320,92	9842283,24	3561037,68
Paski do oznaczania glukozy we krwi	DIAVUE ToGo,	test paskowy	50 szt.	4716022053035	25,87	27,16	34,25	34,25	30%	10,28	0,00	0,00	0,00	0,00
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Evercare,	test paskowy	50 pasków	5904378480035	29,05	30,50	37,59	37,59	30%	11,28	41637,00	1565134,83	1186401,79	378733,04
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Everchek,	test paskowy	50 szt.	5904378480356	28,08	29,48	36,57	36,57	30%	10,97	17044,00	623299,08	463808,89	159490,19
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Examedin® Fast,	test paskowy	50 szt.	5902802701848	28,40	29,82	36,91	36,91	30%	11,07	16299,00	601596,09	446413,12	155182,97
Paski do oznaczania glukozy we krwi	G-BIO,	test paskowy	50 szt.	8800028000004	27,86	29,25	36,34	36,34	30%	10,90	292,00	10611,28	7821,18	2790,10
Paski do oznaczania glukozy we krwi	GensuCare,	test paskowy	50 szt.	8809301161135	27,00	28,35	35,44	35,44	30%	10,63	4959,00	175746,96	138784,39	36962,57
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucocard 01 Sensor,	test paskowy	50 szt.	4987486785590	28,91	30,36	37,45	37,45	30%	11,24	5711,00	213876,95	168418,51	45458,44
Paski do oznaczania glukozy we krwi	GLUCODR. AUTO A,	test paskowy	50 szt.	8806128340125	28,51	29,94	37,03	37,03	30%	11,11	563,00	20847,89	15826,92	5020,97
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucomaxx,	test paskowy	50 szt.	5903111882327	29,75	31,24	38,33	37,66	30%	11,97	245135,00	9396024,55	6959722,30	2436302,25

Substancja czynna	Nazwa dawka	postać i Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucosense, test paskowy	50 szt.	59082225 62274	29,02	30,47	37,56	37,56	30%	11,27	47459,00	1782560,04	1330769,69	451790,35
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Glucosure HT, test paskowy	50 szt.	47136487 60811	28,08	29,48	36,57	36,57	30%	10,97	27,00	987,39	691,20	296,19
Paski do oznaczania glukozy we krwi	iXell, test paskowy	50 szt.	59082225 62632	29,38	30,85	37,93	37,66	30%	11,57	216659,00	8217875,87	6187702,84	2030173,03
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Multisure GK, test paskowy	50 szt.	47136487 60507	27,97	29,37	36,46	36,46	30%	10,94	24,00	875,04	682,14	192,90
Paski do oznaczania glukozy we krwi	OKmeter Core, test paskowy	50 szt.	47128035 61836	25,87	27,16	34,25	34,25	30%	10,28	4,00	137,00	95,88	41,12
Paski do oznaczania glukozy we krwi	One Touch Select Plus, test paskowy	50 szt.	76134270 12759	28,62	30,05	37,14	37,14	30%	11,14	335598,00	12464109,72	9754143,24	2709966,48
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Optium Xido, test paskowy	50 szt.	50217917 07249	29,12	30,58	37,66	37,66	30%	11,30	128022,00	4821308,52	3855994,32	965314,20
Paski do oznaczania glukozy we krwi	VivaChek Ino, test paskowy	50 szt.	59078144 64934	28,60	30,03	37,12	37,12	30%	11,14	48756,00	1809822,72	1351400,68	458422,04
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Wellion SymPhar, test paskowy	50 szt.	91200157 88258	27,00	28,35	35,44	35,44	30%	10,63	18334,00	649756,96	481629,40	168127,56
256.0, Igły do wstrzykiwaczy													
Igły do penów	BD Micro-Fine Plus 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	03829032 05189	18,14	19,05	23,33	18,17	30%	10,61	19573,71	456654,66	248977,60	207677,06

Substancja czynna	Nazwa dawka i postać	Zawartość opakowania	EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PD	WDS	L. sprzed. opak.	Wartość sprzedaży	Wysokość ref.	Wysokość DP
Igły do penów	BD Micro-Fine Plus 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	0382903205172	18,14	19,05	23,33	18,17	30%	10,61	13096,04	305530,64	166581,63	138949,01
Igły do penów	Easydrip Classic 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	6972857293000	13,18	13,84	18,11	18,11	30%	5,43	158,00	2861,38	2003,44	857,94
Igły do penów	Easydrip Classic 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	6972857293017	13,18	13,84	18,11	18,11	30%	5,43	131,00	2372,41	1661,08	711,33
Igły do penów	Iglessy 0,23x4 mm (32G), igły	100 szt.	5907553012045	13,23	13,89	18,17	18,17	30%	5,45	2459,90	44696,38	31289,92	13406,46
Igły do penów	Iglessy 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	5907553012021	13,23	13,89	18,17	18,17	30%	5,45	4477,95	81364,35	56959,51	24404,84
Igły do penów	Iglessy 0,25x6 mm (31G), igły	100 szt.	5907553012038	13,23	13,89	18,17	18,17	30%	5,45	5093,00	92539,81	64782,96	27756,85
Igły do penów	Iglessy 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	5907553012014	13,23	13,89	18,17	18,17	30%	5,45	3722,85	67644,18	47354,64	20289,54
Igły do penów	PIC Insupen Orginal 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	8058090005094	13,39	14,06	18,34	18,17	30%	5,62	3067,00	56248,78	39012,24	17236,54
Igły do penów	PIC Insupen Orginal 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	8058090004578	13,39	14,06	18,34	18,17	30%	5,62	1804,00	33085,36	22946,88	10138,48

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

Aneks 6. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>103</sup>

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

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

	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 kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	-	nie dotyczy
	współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5.2.7, 5.4.1; 6.1, 6.2, 6.3	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	5.3.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	5.4.1	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	5.4.1, 5.2.2, 5.2.3, 5.2.5, 5.2.6,	tak

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

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



## Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie wyników konserwatywnej analizy podstawowej i kompleksowego wariantu dodatkowego. Analiza z perspektywy NFZ. ....	15
Tabela 2. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO. ....	19
Tabela 3. Zdarzenia związane z cukrzycą typu 2 modelowane w modelu Cardiff T2DM na podstawie wybranych równania ryzyka. ....	32
Tabela 4. Charakterystyka chorych wraz z czynnikami ryzyka - dane wejściowe, średnia (SE). ....	34
Tabela 5. Parametry skuteczności przyjęte w modelu w oparciu o badanie DECLARE, średnia (SE). ....	36
Tabela 6. Parametry skuteczności przyjęte w modelu w oparciu o badanie DECLARE, średnia (SE*). ....	38
Tabela 7. Wartość początkowa użyteczności. ....	41
Tabela 8. Wartości obniżenia użyteczności dla zdarzeń makro- i mikronaczyniowych uwzględnionych w modelu - analiza podstawowa (zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu). ....	42
Tabela 9. Wartości obniżenia użyteczności dla hipoglikemii i innych działań niepożądanych. ....	43
Tabela 10. Zmiana wartości użyteczności związana ze zmianami BMI. ....	44
Tabela 11. Wartości użyteczności przyjęte w ramach analizy wrażliwości w oparciu o Zlecenie nr 56/2019. ....	45
Tabela 12. Założenia odnośnie składu terapii w przypadku ramienia interwencji i komparatora.~ ....	47
Tabela 13. Założenia w przypadku ramienia interwencji i komparatora.~ ....	48
Tabela 14. Koszt terapii rocznej dapagliflozyny, PLN. ....	51
Tabela 15. Pozostałe leki - koszty jednostkowe, PLN. ....	52
Tabela 16. Pozostałe leki - koszt terapii rocznej, PLN. ....	52
Tabela 17. Igły (do podawania insuliny) - koszty jednostkowe, PLN. ....	53
Tabela 18. Koszt podania leków w ciągu roku, PLN. ....	53
Tabela 19. Paski diagnostyczne - koszty jednostkowe, PLN. ....	53
Tabela 20. Koszty jednostkowe nakłuwaczy.* ....	54
Tabela 21. Częstość stosowania pasków i nakłuwaczy do oznaczania glukozy we krwi wg PTD 2019. ....	55
Tabela 22. Koszt roczne monitorowania poziomu glukozy, PLN. ....	55
Tabela 23. Koszty roczne nabycia substancji czynnych i ich podania oraz monitorowania poziomu glikemii w poszczególnych grupach, PLN. ....	56
Tabela 24. Koszty roczne nabycia substancji czynnych i ich podania oraz monitorowania poziomu glikemii w ramieniu komparatora i interwencji, PLN. ....	56
Tabela 25. Koszty roczne w ramieniu komparatora i interwencji przyjęte w analizie, PLN.* ....	57
Tabela 26. Koszty leczenia powikłań cukrzycy uwzględnione w modelu, PLN. ....	58
Tabela 27. Roczne koszt przepisywanych leków na receptę.# ....	62
Tabela 28. Poprawność dopasowania statystyk w przypadku walidacji wewnętrznej. ....	67
Tabela 29. Poprawność dopasowania statystyk w przypadku walidacji zewnętrznej. ....	68

Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE ( <i>PubMed</i> ); dane na dzień 24.07.2023 r. ....	69
Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE ( <i>Biomedical Answers</i> ); dane na dzień 24.07.2023 r. ....	70
Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 24.07.2023 r. ....	71
Tabela 33. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. ....	73
Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE ( <i>PubMed</i> ) do dnia 28.02.2020 r. - stany dodatkowe. ....	75
Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE ( <i>PubMed</i> ) do dnia 28.02.2020 r. - aktualizacja. ....	76
Tabela 36. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 1. ....	79
Tabela 37. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 2. ....	81
Tabela 38. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 3. ....	83
Tabela 39. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła). ....	86
Tabela 40. Parametry i rozkłady użyte w analizie probabilistycznej.* ....	88
Tabela 41. Skumulowana liczba powikłań i hipoglikemii (wielkość kohorty: 1000 pacjentów). ....	91
Tabela 42. Składowe kosztów dla 1 chorego (PLN): DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. ....	92
Tabela 43. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. ....	93
Tabela 44. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ. ....	94
Tabela 45. Składowe kosztów dla 1 chorego (PLN): DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta. ....	95
Tabela 46. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Analiza podstawowa z perspektywy NFZ i pacjenta. ....	96
Tabela 47. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta. ....	97
Tabela 48. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ. ....	98
Tabela 49. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: DAPA vs PLA. z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta. ....	99
Tabela 50. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta. ....	100
Tabela 51. Nowe parametry w modelu w związku z dodaniem modułu nerkowego. ....	103
Tabela 52. Zdarzenia nerkowe (wielkość kohorty: 1000 pacjentów). ....	104
Tabela 53. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Wariant nerkowy z perspektywy NFZ. ....	104
Tabela 54. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (na pacjenta). Wariant nerkowy z perspektywy NFZ i pacjenta. ....	105
Tabela 55. Wyniki analizy progowej dla DAPA vs PLA. Wariant nerkowy. ....	105
Tabela 56. Zestawienie wyników analiz podstawowych dla analizowanych porównań w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY).* ....	116
Tabela 57. Badania włączone do przeglądu systematycznego. ....	118

---

Tabela 58. Analizy ekonomiczne wykluczone z przeglądu systematycznego. ....	118
Tabela 59. Badania włączone do przeglądu systematycznego.....	119
Tabela 60. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego. ....	122
Tabela 61. Umieralność ogólna. ....	123
Tabela 62. Zdarzenia przewidywane przy użyciu równań w oparciu o badanie DECLARE i predykcyjnych czynników ryzyka (kolor czerwony oznacza rosnące ryzyko, kolor zielony malejące ryzyko a żółty zależność nieliniową). ....	127
Tabela 63. Zdarzenia przewidywane przy użyciu równań w oparciu o badanie UKPDS 68 i predykcyjnych czynników ryzyka (kolor czerwony oznacza rosnące ryzyko, a kolor zielony malejące ryzyko). ....	129
Tabela 64. Zdarzenia przewidywane przy użyciu równań w oparciu o badanie UKPDS 82 i predykcyjnych czynników ryzyka (kolor czerwony oznacza rosnące ryzyko, a kolor zielony malejące ryzyko). ....	130
Tabela 65. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy uwzględnione w analizie - substancje czynne. ....	132
Tabela 66. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w cukrzycy uwzględnione w analizie - paski od oznaczania glukozy we krwi we wskazaniu „cukrzyca” i igły do wstrzykwiaczy. ....	161

## Spis rycin

Rysunek 1. Kolejność oceny w przypadku uwzględnienia równań w oparciu o badanie DECLARE (kolejność w poszczególnych ramkach jest losowa). .....	28
Rysunek 2. Struktura modelu Cardiff. ....	31
Rysunek 3. Skorygowany średni poziom hemoglobiny glikowanej (HbA <sub>1c</sub> ) w czasie - badanie DECLARE-TIMI 58 (MD). ....	37
Rysunek 4. Wyjściowe użyteczności w zależności od wieku pacjenta na podstawie <i>Health Survey for England</i> . ....	40
Rysunek 5. Obserwowane w porównaniu do przewidywanych częstości zdarzeń dla różnych podgrup DECLARE objętych wewnętrzną walidacją. ....	67
Rysunek 6. Obserwowane w porównaniu do przewidywanych częstości zdarzeń w ramach walidacji zewnętrznej. ....	68
Rysunek 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny (diagram QUOROM <sup>96</sup> /PRISMA <sup>97</sup> ). ....	72
Rysunek 8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - (diagram QUOROM <sup>96</sup> /PRISMA <sup>97</sup> ). ....	78
Rysunek 9. Krzywe przeżycia.* .....	90
Rysunek 10. Wykres typu <i>scatter plot</i> : DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. ....	93
Rysunek 11. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ. ....	94
Rysunek 12. Wykres typu <i>scatter plot</i> : DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta. ....	96
Rysunek 13. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ+pacjenta. ....	97

## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Mallappalli, M, Friedman EA, Delano BG, McFarlane SI, Salifu MO. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management. *Clinical practice* (London, England), 2014;11(5),525-35. doi:10.2217/cpr.14.46.
- <sup>2</sup> National Kidney Foundation. *Kidney Disease: Causes*, 2017; [cited 2020 Mar 28]. Available from URL: <https://www.kidney.org/atoz/content/kidneydiscauses>.
- <sup>3</sup> Bikbov, Boris, et al. "Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990-2017: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017." *The Lancet*, vol. 395, no. 10225, 13 Feb. 2020, pp. 709-733., doi:10.1016/s0140-6736(20)30045-3.
- <sup>4</sup> Segall L et al. Heart failure in patients with chronic kidney disease: A systematic integrative review. *Biomed Res Int* 2014; 2014:937398.
- <sup>5</sup> Centers for Disease Control and Prevention. *Chronic Kidney Disease in the United States, 2019*; [cited 2020 Mar 27]. Available from URL: <https://www.cdc.gov/kidneydisease/publications-resources/2019-national-facts.html>.
- <sup>6</sup> Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S and Tonelli M. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015, 26 (10) 2504-2511; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2014070714>.
- <sup>7</sup> Departament Analiz i Strategii MZ. *Analizy problemów zdrowotnych. Niewydolność serca*. <http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/niewydolnoscserca/> [dostęp: 06.03.2020 r.].
- <sup>8</sup> American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S140-S157. doi: 10.2337/dc23-S009.
- <sup>9</sup> Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701. doi: 10.2337/dci18-0033. Epub 2018 Oct 4.
- <sup>10</sup> Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2019 Dec 19. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w. [Epub ahead of print]
- <sup>11</sup> Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Sep 24. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub ahead of print. PMID: 36151309.
- <sup>12</sup> Shaughnessy AF. ADA/EASD Updated Guidelines: Glycemic Control Is Only Part of the Management of Type 2 Diabetes. *Am Fam Physician*. 2023 May;107(5):Online. PMID: 37192089.
- <sup>13</sup> National Institute for Health and Care Excellence, *Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines [NG28]*. December 2015, last updated August 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [stan na 08.08.2023 r.]

- <sup>14</sup> [REDACTED] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2023.
- <sup>15</sup> Charokopou M, McEwan P, Lister S, Callan L, Bergenheim K, Tolley K, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin versus DPP-4 inhibitors as an add-on to Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus from a UK Healthcare System Perspective. *BMC health services research*. 2015;15:496.
- <sup>16</sup> Sabale U, Ekman M, Granstrom O, Bergenheim K, McEwan P. Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga(R)) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries. *Primary care diabetes*. 2015;9(1):39-47.
- <sup>17</sup> Charokopou M, McEwan P, Lister S, Callan L, Bergenheim K, Tolley K, et al. The cost-effectiveness of dapagliflozin versus sulfonylurea as an add-on to metformin in the treatment of Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2015;32(7):890-8.
- <sup>18</sup> van Haalen HG, Pompen M, Bergenheim K, McEwan P, Townsend R, Roudaut M. Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. *Clinical drug investigation*. 2014;34(2):135-46.
- <sup>19</sup> Elgart JF, Caporale JE, Gonzalez L, Aiello E, Waschbusch M, Gagliardino JJ. Treatment of type 2 diabetes with saxagliptin: a pharmaco-economic evaluation in Argentina. *Health economics review*. 2013;3(1):11.
- <sup>20</sup> Bergenheim K., Williams S.A., Bergeson J.G., Stern L., Sriprasert M. US cost-effectiveness of saxagliptin in type 2 diabetes mellitus. *Am J Pharm Benefits*. 2012;4(1):20-8.
- <sup>21</sup> Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, Sciborski C, Lomon ID, McEwan P. The cost-effectiveness of saxagliptin versus NPH insulin when used in combination with other oral antidiabetes agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. *Diabetes technology & therapeutics*. 2012;14(1):65-73.
- <sup>22</sup> Granstrom O, Bergenheim K, McEwan P, Sennfalt K, Henriksson M. Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza(R)) in type 2 diabetes in Sweden. *Primary care diabetes*. 2012;6(2):127-36.
- <sup>23</sup> Erhardt W, Bergenheim K, Duprat-Lomon I, McEwan P. Cost effectiveness of saxagliptin and metformin versus sulfonylurea and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Germany: a Cardiff diabetes model analysis. *Clinical drug investigation*. 2012;32(3):189-202.
- <sup>24</sup> Clarke PM, Gray AM, Briggs A et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004;47:1747-59.
- <sup>25</sup> Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013;56(9):1925-33.
- <sup>26</sup> Palmer AJ, Clarke P, Gray A, Leal J, Lloyd A, Grant D, et al. Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fifth Mount Hood challenge meeting. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2013;16(4):670-85.
- <sup>27</sup> McEwan P, Bennett H, Qin L, Bergenheim K, Gordon J, Evans M. An alternative approach to modelling HbA1c trajectories in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017;19(5):628-34.
- <sup>28</sup> McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010;12(5):431-6.

- <sup>29</sup> McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the relationship between computational speed and precision. *PharmacoEconomics*. 2010;28(8):665-74.
- <sup>30</sup> McEwan P, Evans M, Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010;12(7):623-30.
- <sup>31</sup> McEwan P, Ward T, Bennett H, Bergenheim K. Validation of the UKPDS 82 risk equations within the Cardiff Diabetes Model. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E*. 2015;13:12-.
- <sup>32</sup> McEwan P, Bennett H, Ward T, Bergenheim K. Refitting of the UKPDS 68 risk equations to contemporary routine clinical practice data in the UK. *PharmacoEconomics*. 2015;33(2):149-61.
- <sup>33</sup> McEwan P, Gordon J, Evans M, Ward T, Bennett H, Bergenheim K. Estimating Cost-Effectiveness in Type 2 Diabetes: The Impact of Treatment Guidelines and Therapy Duration. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2015;35(5):660-70.
- <sup>34</sup> McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(1):121-9.
- <sup>35</sup> McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the relationship between computational speed and precision. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(8):665-74.
- <sup>36</sup> Cummins E, Scott N, Rothnie K, Waugh N, Fraser C, Philip S, Brazzelli M. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2012.
- <sup>37</sup> Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 68/2020, Forxiga, dapagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 30, tabl. (30 x 1), kod EAN: 05909990975884 we wskazaniu: „Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowonaczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: • wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$  60 lat dla kobiet, • dyslipidemia, • nadciśnienie tętnicze, • palenie tytoniu, • otyłość.”, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 27.07.2023 r.].
- <sup>38</sup> Rekomendacja nr 110/2013 dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
- <sup>39</sup> Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Forxiga (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabletek powlekanych, we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat: w trójkowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq$  8% oraz z BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>; w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c  $\geq$  8% oraz z BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>.
- <sup>40</sup> Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 23/8/2010 dnia 29 marca 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego.

<sup>41</sup> Rekomendacja nr 175/2014 dnia 28 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2.

<sup>42</sup> Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelner TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.

<sup>43</sup> Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *The Lancet Diabetes & endocrinology.* 2018;6(9):691-704.

<sup>44</sup> Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine.* 2015;373(22):2117-28.

<sup>45</sup> ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, 2023.

<sup>46</sup> Chancellor J, Aballea S, Lawrence A et al. Preferences of patients with diabetes mellitus for inhaled versus injectable insulin regimens. *Pharmacoeconomics* 2008;26:217-34.

<sup>47</sup> Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making* 2002;22:340-9.

<sup>48</sup> Matza LS, Boye KS, Yurgin N et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res* 2007;16:1251-65.

<sup>49</sup> McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Curr Med Res Opin* 2006;22:121-9.

<sup>50</sup> De Leeuw I, Vague P, Selam JL et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:73-82.

<sup>51</sup> Health Economics and Outcomes Research (HEOR). Cardiff T2DM Model with integrated DECLARE risk equations. Technical Document, 26 June 2019. Dane wewnętrzne Wnioskodawcy.

<sup>52</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet.* 1998;352(9131):837-53.

<sup>53</sup> Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2022 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html> [stan na 28.07.2023 r.].

<sup>54</sup> United Kingdom Department of Health. Health Survey for England. <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20131205100653/http://www.archive2.official-documents.co.uk/document/deps/doh/survey03/summ01.htm> [stan na 14.01.2020 r.].

<sup>55</sup> 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.



- <sup>56</sup> Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2011;31(6):800-4.
- <sup>57</sup> Currie CJ, McEwan P, Peters JR, Patel TC, Dixon S. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects. *Value in Health* 2005;8:581-90.
- <sup>58</sup> Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ*. 2005 Mar;14(3):217-30.
- <sup>59</sup> Shao H, Yang S, Fonseca V, Stoecker C, Shi L. Complications Related Health Utility Decrements for Type 2 Diabetes Population in the United States. *Value in Health*. 2018;21:S77.
- <sup>60</sup> Beaudet A, Clegg J, et al. Review of Utility Values for Economic Modeling in Type 2 Diabetes. *Value in Health* 2014;17(4):462-70.
- <sup>61</sup> Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Current Medical Research and Opinion* 2006;22(8):1523-34.
- <sup>62</sup> Barry HC, Ebell MH, Hickner J. Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost-utility analysis of office-based strategies. *J Fam Pract* 1997;44(1):49-60.
- <sup>63</sup> The National Institute for Health and Care Excellence. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Single technology appraisal (STA) submission. Submitted by Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca. 17th July 2012.
- <sup>64</sup> NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/> [dostęp 20.07.2023 r.].
- <sup>65</sup> WHO ATC/DDD Index. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [stan na 28.07.2023 r.].
- <sup>66</sup> Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Feb;16(2):124-36. doi: 10.1111/dom.12187. Epub 2013 Aug 29.
- <sup>67</sup> Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 36/2019, Forxiga, dapagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl. (30x11), kod EAN: 5909990975884, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c  $\geq 8\%$ , <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 20.07.2023 r.].
- <sup>68</sup> Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 1 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2021 poz. 523.
- <sup>69</sup> Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 13 września 2022 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2023 r. *Dz.U.* 2022 poz. 1952. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20220001952> [stan na 18.07.2023 r.]
- <sup>70</sup> WHO ATC/DDD Index 2014. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [stan na 14.07.2023 r.].
- <sup>71</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp: 26.07.2023 r.]

<sup>72</sup> Uchwała Nr 36/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za III kwartał 2019 r., <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/> [stan na 18.02.2020 r.].

<sup>73</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL. <http://www.nfz.gov.pl/> [stan na 01.08.2023 r.].

<sup>74</sup> Diabetyk24. <http://diabetyk24.pl/> [stan na 20.07.2023 r.].

<sup>75</sup> Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2019). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. Diabetologia Praktyczna 2019;5(1):1-110. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. Clin Diabet 2019; 8, 1. DOI: 10.5603/DK.2019.0001.

<sup>76</sup> Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> [dostęp 20.07.2023 r.]

<sup>77</sup> Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> [stan na 20.07.2023 r.].

<sup>78</sup> Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 64/2019, Fiasp, insulinum aspartum, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml, 1 fiol. 10 ml, EAN: 05909991378059; Fiasp, insulinum aspartum, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml, 5 wkładów 3 ml, Penfill, EAN:05909991306298, we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków refundacyjnych: cukrzyca typu I, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 20.07.2023 r.].

<sup>79</sup> Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 56/2019, Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 1 mg, 1 wstrzykiwacz 3 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 5909991389956; Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,5 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 5909991389918; Ozempic, semaglutidum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 0,25 mg, 1 wstrzykiwacz 1,5 ml 4 igły NovoFine Plus, EAN: 05909991389901, we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq$  8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA), <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 20.07.2023 r.].

<sup>80</sup> Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 35/2019, Ryzodeg, insulinum degludecum insulinum aspartum, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów 3 ml Penfill, kod EAN: 5909991371562, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego: cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq$ 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO), <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.].

<sup>81</sup> Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 191/2018, Invokana, canagliflozinum, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., EAN: 5909991096106, w kategorii dostępności refundacyjnej: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: Leczenie pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.].

- <sup>82</sup> Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zleceniw nr 37/2019, Repatha, evolocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 2 wstrzykiwacze, EAN: 5909991224370; Repatha, evolocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909991224363, w ramach programu lekowego: "Leczenie heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10: E78.0)", <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.].
- <sup>83</sup> Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zleceniw nr 79/2019, Xarelto, rivaroxabanum, tabletki powlekane, 2,5 mg, 56 tabl., kod EAN: 05908229302125, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego: Rywaroksaban (Xarelto) skojarzony z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową i współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.].
- <sup>84</sup> Grelewska J, Jakubczyk M, Niewada M, Lipka I, Petrova G, Tcharaktchiev D, et al. The cost of macro- and microvascular diseases in patients with diabetes mellitus in selected Central and Eastern European countries. *J Health Policy Outcomes Res*, 1, DOI:10.7365/JHPOR.2019.1.5, <https://www.jhpor.com/article/2223-the-cost-of-macro--and-microvascular-diseases-in-patients-with-diabetes-mellitus-in-selected-central-and-eastern-european-countries> [stan na 15.01.2020 r.].
- <sup>85</sup> Zarządzenia Prezesa NFZ. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/> [dostęp 20.07.2023 r.].
- <sup>86</sup> Statystyka JGP. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [dostęp 20.07.2023 r.].
- <sup>87</sup> Counterweight Project Team. Influence of body mass index on prescribing costs and potential cost savings of a weight management programme in primary care. *J Health Serv Res Policy* 2008;13(3):158-66.
- <sup>88</sup> Tabele średnich kursów walut w roku 2001. <http://nbp.pl/home.aspx?c=/ascx/archa.ascx> [stan na 23.07.2014 r.].
- <sup>89</sup> Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <http://bipold.aotm.gov.pl/> [stan na 20.01.2020 r.].
- <sup>90</sup> Eastman RC, Javitt JC, Herman WH et al. Model of complications of NIDDM. II. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. *Diabetes Care* 1997;20(5):735-44.
- <sup>91</sup> Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes Care* 2007;30:1638-46.
- <sup>92</sup> Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME). *Cardiovascular diabetology*. 2014;13:102.
- <sup>93</sup> Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2017;377(7):644-57.
- <sup>94</sup> Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *0(0):null*.
- <sup>95</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [stan na 14.01.2020 r.].
- <sup>96</sup> 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.

- <sup>97</sup> 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.
- <sup>98</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- <sup>99</sup> Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.1. Kraków 2014.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/176/AW/AW\\_3\\_AE\\_Levemir\\_2014.09.05.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AW/AW_3_AE_Levemir_2014.09.05.pdf) [stan na 14.01.2020 r.]
- <sup>100</sup> Lin YJ, Wang CY, Cheng SW, Ko Y4. Patient preferences for diabetes-related complications in Taiwan. *Curr Med Res Opin.* 2018 May 25:1-7. doi: 10.1080/03007995.2018.1470970. [Epub ahead of print]
- <sup>101</sup> Brändle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49(3): 217-30.
- <sup>102</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- <sup>103</sup> Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 1 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2021 poz. 523.
- <sup>104</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej od 28.10.2022 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-w-sprawie-obowiazujacej-od-28-10-2022-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/> [dostęp: 27.07.2023 r.].
- <sup>105</sup> Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zlecenie nr 240/2014, Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990975884, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [stan na 07.01.2020 r.].
- <sup>106</sup> AstraZeneca. Farxiga Phase III DAPA-CKD trial will be stopped early after overwhelming efficacy in patients with chronic kidney disease. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/farxiga-phase-iii-dapa-ckd-trial-will-be-stopped-early-after-overwhelming-efficacy-in-patients-with-chronic-kidney-disease.html> [stan na 23.04.2020 r.].
- <sup>107</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/> [stan na 23.04.2020 r.].
- <sup>108</sup> Mosenzon O HH, Dwyer JP, Cahn A, Goodrich EL, Murphy SA, Rozenberg A, Yanuv I, Zelniker TA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson IAM, Langkilde AM, Fredriksson M, Johansson PA, Sabatine MS, Wiviott SD, Raz I. TH-PO1205: Prevention of chronic kidney disease with dapagliflozin: analysis of the DECLARE-TIMI 58 trial [abstract]. In: ASN KidneyWeek 2019. 2019.
- <sup>109</sup> Gorodetskaya I, Zenios S, McCulloch CE, Bostrom A, Hsu CY, Bindman AB, Go AS, Chertow GM. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005 Dec;68(6):2801-8.
- <sup>110</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [stan na 14.01.2020 r.].

<sup>111</sup> 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.

<sup>112</sup> The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.

<sup>113</sup> Glogner S, Rosengren A, Olsson M, Gudbjörnsdottir 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.

<sup>114</sup> 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.

<sup>115</sup> Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> [dostęp 20.07.2023 r.]

<sup>116</sup> McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.

<sup>117</sup> Kosiborod MN, Jhund P, Docherty KF, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results from the DAPA-HF Trial. *Circulation.* 2019 Nov 17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138. [Epub ahead of print]