

ANALIZA EKONOMICZNA

ZASTOSOWANIE KANAGLIFLOZYNY (INVOKANA®) W TERAPII CUKRZYCY TYPU 2

Wersja 1.0



Analiza ekonomiczna powstała w wyniku dostosowania do warunków polskich modelu The CORE Diabetes Model w wersji 8.5 [1], do którego prawa posiada IMS Health.

Dostosowanie polegało na zaimplementowaniu danych odzwierciedlających polskie warunki prowadzenia terapii cukrzycy oraz sytuację ekonomiczno-prawną w Polsce. Dane dotyczyły takich parametrów jak: charakterystyki kliniczne chorych, efektywność i koszty leczenia, rozwój choroby, śmiertelność i użyteczności stanów zdrowia.

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 28 maja 2014

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] analiza danych dotyczących efektywności, przeprowadzanie obliczeń
[REDACTED] analiza danych dotyczących charakterystyk pacjentów, analiza kosztów, dawkowania, przeprowadzanie obliczeń
[REDACTED] analiza kosztów

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Łżecka 24
02-135 Warszawa

[REDACTED]
[REDACTED]

| | | |
|--------|--|-----|
| 3.1.2. | Częstość powikłań | 43 |
| 3.2. | Efektywność interwencji | 44 |
| 3.2.1. | Sekwencje leczenia..... | 45 |
| 3.2.2. | Populacja dwulekowa..... | 46 |
| 3.2.3. | Populacja trójlekowa | 55 |
| 3.3. | Użyteczności stanów zdrowia | 64 |
| 3.3.1. | Odnalezione badania | 65 |
| 3.3.2. | Dane uwzględnione w analizie..... | 75 |
| 3.4. | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | 83 |
| 3.5. | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | 88 |
| 3.6. | Koszty stanów uwzględnionych w modelu CORE | 88 |
| 4. | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | |
| | [REDACTED] | 116 |

INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|--------------|---|
| ACE-I | Inhibitory konwertazy angiotensyny (<i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i>) |
| AE | Działania niepożądane (<i>Adverse events</i>) |
| AF | Migotanie przedsionków (<i>Atrial fibrillation</i>) |
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce |
| AP | Dusznicza bolesna / dławica piersiowa (<i>Angina pectoris</i>) |
| BDR | Retinopatia nieproliferacyjna (<i>Background retinopathy</i>) |
| BMI | Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>) |
| CABG | Pomostowanie aortalno-wieńcowe (<i>Coronary Artery Bypass Graft</i>) |
| CANA | Kanagliflozyna (<i>Canagliflozin</i>) |
| CEAC | Krzywa akceptowalności (<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>) |
| ChPL | Charakterystyka produktu leczniczego |
| CHF | Zastoinowa niewydolność serca (<i>Congestive heart failure</i>) |
| CI | Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>) |
| DDD | Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined daily dose</i>) |
| DPP-4 | Dipeptydylo-peptydaza-4 (<i>Dipeptidyl peptidase-4</i>) |
| eGFR | Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (<i>Estimated glomerular filtration rate</i>) |
| EQ-5D | Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>) |
| ESRD | Schyłkowa niewydolność nerek (<i>End-stage renal disease</i>) |

| | |
|--------------|---|
| EXE | Eksenatyd (<i>Exenatide</i>) |
| GLP-1 | Glukagonopodobny peptyd-1 (<i>Glucagon-like peptide-1</i>) |
| GRP | Białkomocz (<i>Gross proteinuria</i>) |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HD | Hemodializa (<i>Hemodialysis</i>) |
| HDL | Lipoproteina wysokiej gęstości (<i>High density lipoprotein</i>) |
| HF | Niewydolność serca (<i>Heart failure</i>) |
| HR | Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>) |
| HTA | Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>) |
| ICUR | Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental cost-utility ratio</i>) |
| IDF | Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (<i>International Diabetes Federation</i>) |
| IGlar | Insulina glargine (<i>Insulin glargine</i>) |
| IS | Istotne statystycznie |
| IU | Jednostka międzynarodowa (<i>International unit</i>) |
| LDL | Lipoproteina niskiej gęstości (<i>Low density lipoprotein</i>) |
| LIN | Linagliptyna (<i>Linagliptin</i>) |
| LIR | Liraglutyd (<i>Liraglutide</i>) |
| LSM | Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (<i>Least square mean</i>) |
| LSMD | Średniej różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów (<i>Least Squares Mean Difference</i>) |
| MA | Mikroalbuminuria (<i>Microalbuminuria</i>) |

| | |
|-------------|---|
| MD | Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>) |
| MET | Metformina |
| MI | Zawał mięśnia sercowego (<i>Myocardial infarction</i>) |
| MIX | Mieszanki insulinowe |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NICE | Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Clinical Excellence</i>) |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NPH | Insulina ludzka o pośrednim czasie działania (<i>Neutral Protamin Hagedorn</i>) |
| OAD | Doustne leki przeciwcukrzycowe (<i>Oral antihyperglycemic drugs</i>) |
| OI | Okres interwencji |
| OZW | Ostre zespoły wieńcowe |
| PCI | Przeziwskórne interwencje wieńcowe (<i>Percutaneous coronary interventions</i>) |
| PD | Dializa otrzewnowa (<i>Peritoneal dialysis</i>) |
| PDD | Najczęściej stosowana dobowo dawka leku (<i>Prescribed daily dose</i>) |
| PDR | Retinopatia proliferacyjna (<i>Proliferative retinopathy</i>) |
| PLC | Placebo |
| PSA | Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic sensitivity analysis</i>) |
| PVD | Choroba żył obwodowych (<i>Peripheral vascular disease</i>) |
| QALY | Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-adjusted life years</i>) |
| RCT | Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>) |
| RR | Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>) |
| RSS | Umowa podziału ryzyka |

(Risk Sharing Scheme)

| | |
|---------------|---|
| SAX | Saksagliptyna <i>(Saxagliptin)</i> |
| SBP | Skurczowe ciśnienie krwi <i>(Systolic blood pressure)</i> |
| SD | Odchylenie standardowe <i>(Standard deviation)</i> |
| SE | Błąd standardowy <i>(Standard error)</i> |
| SGLT-2 | Transporter 2 sodowo-glukozowy <i>(Sodium-Glucose Transporter 2)</i> |
| SITA | Sitagliptyna <i>(Sitagliptin)</i> |
| SU | Pochodne sulfonilomocznika <i>(Sulfonylurea)</i> |
| SVL | Poważna utrata wzroku <i>(Severe vision loss)</i> |
| T1DM | Cukrzyca typu 1 <i>(Diabetes mellitus type 1)</i> |
| T2DM | Cukrzyca typu 2 <i>(Diabetes mellitus type 1)</i> |
| TC | Całkowity cholesterol <i>(Total cholesterol)</i> |
| TRIG | Trójglicerydy <i>(Triglycerides)</i> |
| VLD | Wildagliptyna <i>(Vildagliptin)</i> |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia <i>(World Health Organization)</i> |
| ZSC | Zespół stopy cukrzycowej |

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności kanagliflozyny (CANA) w terapii skojarzonej z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD) w porównaniu z zalecanymi przez wytyczne praktyki klinicznej oraz dostępnymi w Polsce opcjami terapeutycznymi u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM) [REDACTED]

■ Metodyka

Opłacalność stosowania kanagliflozyny w dawkach 100 mg (CANA 100) i 300 mg (CANA 300) została oceniona w ramach analizy kosztów-użyteczności jako że w analizie efektywności klinicznej stwierdzono istotne statystycznie różnice między interwencją ocenianą, a komparatorami. Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem aplikacji *CORE Diabetes Model*.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w populacji dorosłych pacjentów z T2DM [REDACTED]

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

Analizę przeprowadzono na podstawie badań randomizowanych w populacji szerszej niż populacja docelowa niniejszej analizy – w populacji ogólnej T2DM.

Początkowe charakterystyki pacjentów (dane demograficzne, czynniki ryzyka) określono na podstawie badań randomizowanych (RCT) dla kanagliflozyny. W zakresie występowania współistniejących powikłań uwzględniono dane pochodzące z badań obserwacyjnych oraz domyślne dane z modelu CORE.

Dane o efektywności klinicznej CANA 100 i CANA 300 w porównaniu do rozważanych komparatorów uzyskano z analizy klinicznej. Dla większości porównań różnice w efektywności określono na podstawie porównań

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności kanagliflozyny (CANA) w terapii skojarzonej z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD) w porównaniu z zalecanymi przez wytyczne praktyki klinicznej oraz dostępnymi w Polsce opcjami terapeutycznymi u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM) z [REDACTED]

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

Populacja

[REDACTED]

Interwencja

- Populacja dwulekowa: kanagliflozyna (CANA) w terapii dodanej do metforminy (CANA + MET)
- Populacja trójlekowa: kanagliflozyna w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych (CANA + MET + SU)

Komparatory

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

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),

- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

1.2.1. Definicja

Cukrzyca to zespół chorób metabolicznych charakteryzujących się podwyższeniem poziomu glukozy na skutek defektu wydzielania lub działania insuliny. Chroniczny stan hiperglikemii wiąże się z rozwojem groźnych powikłań, wynikających z uszkodzenia, zaburzenia czynności lub niewydolności różnych narządów. Głównie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Cukrzyca typu 2 (T2DM) jest najczęściej występującym typem choroby i odpowiada za około 90% wszystkich przypadków. [2]

1.2.2. Epidemiologia

Cukrzyca jest chorobą przewlekłą, uznaną przez ONZ za jedną z dziesięciu chorób niezakaźnych stanowiących poważny problem zarówno dla samych chorych, jak i dla całych społeczeństw. Według estymacji wykonanych przez Międzynarodową Federację Diabetologiczną (*International Diabetes Federation*; IDF) w oparciu o opublikowane dane epidemiologiczne w 2013 roku na całym świecie na cukrzycę cierpiało 382 miliony dorosłych (w wieku 20–79 lat), co odpowiadało chorobowości na poziomie 8,3%. Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci stwierdzono tendencję wzrostową liczby zachorowań na cukrzycę, przez co IDF szacuje, że liczba dorosłych chorych na cukrzycę wzrośnie do 592 milionów w 2035 roku, co będzie odpowiadało chorobowości na poziomie 10,1%. Największą liczbę osób chorych na cukrzycę odnotowuje się w krajach wysoko rozwiniętych oraz w państwach wschodniej części Morza Śródziemnego i Bliskiego Wschodu. W Europie liczba chorych na cukrzycę sięga 56,3 mln, a współczynnik chorobowości wynosi 8,5%. Około 40–50% wszystkich przypadków stanowią osoby z niezdiagnozowaną cukrzycą, które nie są świadome choroby i nie podejmują niezbędnego leczenia. Według szacunków IDF w 2013 roku 175 milionów dorosłych na całym świecie (20–79 r.ż.) żyło z niezdiagnozowaną cukrzycą, a do 2035 roku ich liczba wzrośnie do 276 milionów. [2]

Zgodnie z szacunkami IDF w Polsce w 2013 roku żyło 1,88 miliona osób lat z cukrzycą w przedziale wiekowym od 20 do 79 (chorobowość na poziomie 6,5%), z czego 659 tysięcy stanowiły przypadki niezdiagnozowane. Przewiduje się, iż do 2035 roku liczba osób dorosłych w przedziale wiekowym od 20 do 79 lat z cukrzycą wzrośnie do 2,13 milionów (chorobowość 7,9%), z czego około 748 tysięcy nie będzie świadoma choroby. Według szacunków IDF w Polsce cukrzyca najczęściej występuje u osób powyżej 40 r.ż., przy czym największa liczba chorych dotyczy kategorii wiekowej 60–79 (Wykres 1). Oszacowania epidemiologiczne dla Polski, opublikowane przez IDF są zbieżne z innymi źródłami

danych, w tym z danymi krajowymi. Według raportu Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) w 2009 roku niemal 1,7 mln osób chorowało na cukrzycę, ze szczytem chorobowości przypadającym w przedziale wiekowym 60–69 lat. Według danych zebranych przez Eurostat na rok 2011, współczynnik chorobowości na cukrzycę w Polsce był nieco niższy, i wynosił ogółem 5,2%, w tym 4,0% u mężczyzn oraz 6% u kobiet. [2]

Wykres 1.
Liczba osób chorych na cukrzycę w Polsce. Prognozowane dane na lata 2013 i 2035 [2]



Spośród wszystkich postaci cukrzycy, T2DM stanowi najczęściej występującą jednostkę chorobową. Wyniki badania PolDiab przeprowadzonego w 2005 roku, w którym uczestniczyło 1538 chorych na cukrzycę leczonych zarówno w ramach podstawowej opieki medycznej jak i w jednostkach specjalistycznych wskazują, iż odsetek pacjentów z T2DM wynosił 89%, z kolei T1DM zdiagnozowano u 10,1% uczestników, a pozostałe 0,9% stanowili pacjenci z innymi typami cukrzycy. Nieco inne proporcje częstości poszczególnych typów cukrzycy zaobserwowano w badaniu ankietowym ograniczonym do populacji leczonej w przychodniach specjalistycznych, gdzie w ramach pilotażowego projektu Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce stwierdzono, iż spośród 7606 dorosłych pacjentów leczonych w latach 2006-2009 w poradniach specjalistycznych 80,9% cierpiało na T2DM, natomiast cukrzycę typu 1 (T1DM) zdiagnozowano u 15%, cukrzycę ciążową u 2,2% osób, a 1,9% stanowiły inne postacie choroby. [2]

Według danych NFZ w latach 2011 oraz 2012 liczba osób z T2DM w Polsce wynosiła odpowiednio 2,27 i 2,22 miliona, co odpowiadało chorobowości na poziomie odpowiednio 5,9% oraz 5,8%. Wartości raportowane przez NFZ wskazują na wyższą chorobowość na cukrzycę w Polsce w porównaniu z estymacjami IDF, GUS oraz Eurostatu. Rozbieżność ta najprawdopodobniej wynika z faktu, iż dane NFZ odzwierciedlają rzeczywistą liczbę pacjentów leczonych przeciw T2DM, podczas gdy pozostałe opracowania przedstawiają jedynie wartości szacunkowe uzyskane w oparciu o losowe próby lub badania przekrojowe, przez co ich wiarygodność w porównaniu z danymi NFZ jest ograniczona. [2]

Ze względu na wysoki odsetek osób, u których choroba pozostaje wciąż niezdiagnozowana dane dla zapadalności na cukrzycę są ograniczone, szacuje się jednak iż zapadalność na T2DM w Polsce wynosi 200/100 tys./rok i od 1990 roku stale wzrasta. [2]

1.2.3. Przebieg choroby i powikłania

T2DM jest przewlekłą i postępującą chorobą, którą poprzedza okres bezobjawowych zaburzeń gospodarki węglowodanowej wynikających ze stopniowo narastającej insulinooporności. [2]

W początkowym etapie T2DM cechuje się przebiegiem pozornie bezobjawowym (około 50% przypadków) lub łagodnym. Do klasycznych objawów klinicznych, które mogą pojawić się dopiero przy przedłużającym się stanie podwyższenia poziomu glukozy we krwi, należą: senność, wielomocz, utrata masy ciała oraz zaburzenie koncentracji. Są to objawy bardzo niespecyficzne, które niejednokrotnie prowadzi do błędnej diagnozy lub ich wystąpienie tłumaczone jest przemęczeniem i stresem. Do typowych objawów cukrzycy należą również upośledzenie gojenia się ran, świąd skóry, nadmierną potliwość, kurcze mięśni, a także stany zapalne narządów moczowo-płciowych, czy zakażenia grzybicze lub bakteryjne. [2]

W przypadku przedłużającego się stanu hiperglikemii, zwłaszcza przy nieprawidłowo leczonej lub nieleczonej T2DM, dochodzi do rozwoju powikłań, które w zależności od czasu rozpoznania dzieli się na ostre i przewlekłe. Niekiedy wystąpienie powikłań może poprzedzać rozpoznanie schorzenia podstawowego. [2]

Powikłania ostre

Ostre powikłania cukrzycy związane są z utrzymywaniem się znacznie podwyższonych wartości glikemii w krótkim czasie. Wysoki poziom glukozy we krwi oraz nagły niedobór insuliny w skrajnych przypadkach prowadzi do zaburzeń metabolizmu, zachwiania równowagi kwasowo-zasadowej i gospodarki elektrolitowej organizmu doprowadzając do rozwoju kwasicy mleczanowej, kwasicy i śpiączki ketonowej, czy zespołu hiperglikemiczno-hiperosmolarnego. Są to stany związane z dużym odwodnieniem, spadkiem ciśnienia tętniczego mogące prowadzić do śpiączki cukrzycowej. [2]

Problem rozwoju kwasicy i śpiączki ketonowej (śmiertelność około 5%) dotyczy głównie pacjentów z T1DM. Stan ten, nagłego bezwzględnego niedoboru insuliny, może wystąpić jednak u chorych z T2DM w wyniku przerwania lub błędów w insulinoterapii, ostrego stanu zapalnego oraz nadużywanie alkoholu. Cechą charakterystyczną powikłania jest obecność ciał ketonowych w surowicy i moczu oraz nadmierne wytwarzanie glukozy w wątrobie. [2]

Zespół hiperglikemiczno-hipersomalny (ZHH) (śmiertelność około 15%) rozwija się najczęściej u osób w podeszłym wieku z zachowanym resztkowym wydzielaniem insuliny. Charakteryzuje się znacznym odwodnieniem i często ostrą pozanerkową niewydolnością nerek. Kwasica mleczanowa może wystąpić natomiast u pacjentów chorych na cukrzycę ze współistniejącymi schorzeniami wątroby,

chorobami rozrostowymi, po spożyciu alkoholu etylowego lub po przyjęciu biguanidów lub salicylanów. Rozwija się wskutek beztlenowej przemiany glukozy i charakteryzuje się wysokim (>5 mmol/l) stężeniem kwasu mlekowego w osoczu. [2]

Do powikłań wczesnych zalicza się także hipoglikemię polekową (śmiertelność: 2–4% u osób leczonych insulinami). Jest to stan, gdy poziom glikemii osiąga wartości <3,0 mmol/l (55 mg/dl) najczęściej występujący w czasie zintensyfikowanej farmako- lub insulinoterapii. Dotyczy głównie osób starszych oraz chorych z współtowarzyszącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Najczęstszymi objawami są nudności, ból głowy, nadmierna potliwość, kołatanie serca, drżenia, głód oraz objawy neuroglikopenii (szczególnie u osób w podeszłym wieku). Hipoglikemię dzieli się ze względu na stopień nasilenia objawów na:

- łagodną, kiedy chory sam potrafi przeciwdziałać objawom,
- ciężką, z utratą przytomności, wymagającą hospitalizacji. [2]

Powikłania przewlekłe

U chorych z długotrwałą, zwłaszcza niedostatecznie leczoną cukrzycą, rozwijają się zespoły przewlekłych powikłań. Ponieważ T2DM bardzo często rozpoznawana jest dopiero po kilku latach trwania, pacjenci z T2DM są szczególnie narażeni na ich wystąpienie. [2]

Podłożem wielu powikłań cukrzycy są postępujące zmiany naczyniowe, wśród których wyróżnia się powikłania mikronaczyniowe związane z patologią naczyń włosowatych oraz powikłania makronaczyniowe, w których dochodzi do zaburzeń większych naczyń krwionośnych. Do powikłań przewlekłych niezwiązanych z uszkodzeniem układu naczyniowego zalicza się natomiast zmiany skórne, spadek odporności, trudności w gojeniu się ran, niekorzystne zmiany metaboliczne manifestujące się m.in. podwyższonym poziomem cholesterolu, a także powikłania psychiatryczne. [2]

Do powikłań mikronaczyniowych dochodzi w wyniku zaburzeń czynnościowych i strukturalnych kapilar prowadzących do upośledzenia przepływu krwi w łożysku naczyniowym, wzmożoną krzepliwość krwi, a w konsekwencji niedotlenienie i uszkodzenie okolicznych tkanek. Powikłania mikronaczyniowe związane z cukrzycą mogą dotyczyć prawie wszystkich struktur anatomicznych, przy czym najczęściej manifestują się w obrębie wzroku (np.: retinopatie), nerek (nefropatie) oraz tkanki nerwowej (neuropatie). [2]

Częstość i nasilenie retinopatii wzrasta wraz z czasem trwania choroby i stopniem niewyrównania gospodarki węglowodanowej. Jej rozwojowi sprzyja także nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki lipidowej. Może prowadzić do całkowitej utraty wzroku. Objawy retinopatii w ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy wykazuje 27% chorych z T2DM. Spośród pozasiatkówkowych powikłań największe znaczenie kliniczne mają natomiast zaćma cukrzycowa, jaskra wtórna i neuropatia w układzie wzrokowym. [2]

Niewyrównany poziom glikemii prowadzi również do postępującej choroby nerek, tzw. nefropatii cukrzycowej. W wyniku wzrostu ciśnienia wewnątrzkrębuszkowego spowodowanego hiperglikemią dochodzi do zmian czynnościowych i strukturalnych w nerkach objawiających się postępującym włóknieniem tkanki śródmiąższowej, co w konsekwencji prowadzi do niewydolności nerek. Początkowo, cukrzycowe uszkodzenie nerek manifestuje się mikroalbuminurią, a w późniejszych fazach schorzenia dochodzi do nasilenia dysfunkcji nerek i zwiększenia ilości białek osoczowych wydalanych z moczem. W ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy 10% chorych z T2DM wykazuje objawy nefropatii. [2]

Neuropatia cukrzycowa stanowi heterogeny zespół powikłań o złożonej patogenezie. W jej przebiegu dochodzi do pogarszania czynności włókien nerwowych na skutek działania czynników metabolicznych (hipoglikemii, stresu oksydacyjnego, niedoboru czynnika wzrostowego nerwów i jego receptora oraz innych czynników troficznych), naczyniowych (zmian reologicznych, miażdżycy, zmian w naczyniach odżywczych nerwów) oraz genetycznych. Częstość występowania neuropatii zwiększa się wraz z wiekiem, czasem trwania choroby i niedostateczną kontrolą glikemii, jest także większa u osób płci męskiej, wysokich, z współwystępującym nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami gospodarki lipidowej, a także u chorych nadużywających alkoholu i palących papierosy. Neuropatia daje zróżnicowane objawy w zależności od tego jakie grupy nerwów są zajęte (somatyczne/obwodowe lub autonomiczne). W ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy 27% chorych z T2DM wykazuje objawy neuropatii obwodowej, a 5% neuropatii autonomicznej. [2]

Konsekwencją zmian o charakterze neuropatycznym jest również zespół stopy cukrzycowej (ZSC) objawiający się nawracającymi zakażeniami i/lub trudno gojącymi się owrzodzeniami prowadzącymi do destrukcji tkanek głębokich stopy, w tym kości. Istotną rolę w rozwoju ZSC odgrywają uszkodzenia nerwów obwodowych i/lub naczyń stopy. ZSC jako jedno z najcięższych powikłań cukrzycowych odpowiada za największą liczbę hospitalizacji w powikłaniach cukrzycy oraz za 50–75% nieurazowych amputacji kończyn dolnych. Ryzyko powstania owrzodzenia w ciągu całego życia chorego na cukrzycę wynosi 12–25%. W ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy u około 3% chorych z T2DM dochodzi do rozwoju ZSC. [2]

Powikłania makronaczyniowe spowodowane są zmianami miażdżycowymi rozwijającymi się w błonie wewnętrznej i środkowej tętnic. W porównaniu z osobami bez podłoża cukrzycowego powikłania makronaczyniowe u chorych na T2DM mają nietypową lokalizację, rozsiały charakter i szerszy zasięg oraz mogą mieć gorsze rokowanie. Do najczęstszych konsekwencji nieprawidłowego funkcjonowania większych naczyń krwionośnych należą choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, choroby tętnic obwodowych, a także nadciśnienie tętnicze. W ciągu pierwszych 10 lat od diagnozy u około 41% chorych z T2DM dochodzi do rozwoju choroby niedokrwiennej serca, u 12% do chorób naczyniowych mózgu a u 11% do chorób naczyń obwodowych. [2]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

1.4.3. Uwzględnione komparatory

1.4.3.1. Pochodne sulfonylomocznika

Aktualnie w Polsce dostępne są cztery grupy leków będących pochodnymi sulfonylomocznika (SU) tj. glipizyd, glimepiryd, glikazyd, glikwidon. Są to doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi. Działanie leków z grupy SU polega głównie na stymulowaniu wydzielania insuliny przez komórki β trzustki. Pochodne sulfonylomocznika przeznaczone są do leczenia T2DM u dorosłych, w przypadkach, gdy właściwego stężenia glukozy we krwi nie można uzyskać za pomocą diety, aktywności fizycznej i zmniejszenia masy ciała. Dawkowanie należy dostosowywać indywidualnie,

jednakże przeważnie leki z grupy SU podaje się raz dziennie przed pierwszym posiłkiem. Obecnie w Polsce na liście leków refundowanych znajdują się preparaty z grupy glipizydów, glimepirydów oraz glikazydów. Glikwidon nie jest objęty refundacją. [2]

1.4.3.2. Inhibitory DPP-4

W Polsce spośród inhibitorów DPP-4 dopuszczenie do obrotu posiadają: linagliptyna (LIN), saksagliptyna (SAX), sitagliptyna (SITA) oraz wildagliptyna (VLD). Inhibitory DPP-4 hamują aktywność dipeptydylopeptydazy 4 – enzymu biorącego udział w inaktywacji hormonów inkretynowych GLP-1 oraz GIP. Preparaty z grupy DPP-4 są wskazane do stosowania u dorosłych z T2DM w celu poprawy kontroli glikemii w monoterapii, w dwuskładnikowej terapii doustnej, w skojarzeniu m.in. z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika lub w trójskładnikowej terapii doustnej m.in. w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą. Dodatkowo preparaty z grupy DPP-4 wskazane są także do stosowania jako leki uzupełniające w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez niej). Leki z grupy DPP-4 podawane są doustnie, niezależnie od posiłków. Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu sitagliptyny na terenie Unii Europejskiej zostało wydane w dniu 21.03.2007 roku, natomiast ostatnie przedłużenie 21.03.2012 roku. W przypadku wildagliptyny pierwsze pozwolenie wydane zostało 26.09.2007 r. a ostatnie przedłużenie 26.09.2012 r. Z kolei saksagliptyna została dopuszczona do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 1.10.2009 roku, a linagliptyna 24.08.2011 roku. Obecnie w Polsce nie jest refundowany żaden z preparatów z grupy inhibitorów DPP-4 [2], jednak wszystkie poza linagliptyną uzyskały pozytywne rekomendacje AOTM.

1.4.3.3. Insulina NPH

Insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) to ludzka insulina o pośrednim czasie działania. Wskazanie rejestracyjne insuliny NPH obejmuje leczenie cukrzycy. Działanie insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi w wyniku ułatwionego metabolizowania glukozy w komórkach mięśni i tkanki tłuszczowej. Dawkowanie insuliny NPH określa się indywidualnie na podstawie kontroli glikemii. Insulina NPH może być podawana w monoterapii w ramach tzw. (insulinoterapii prostej) lub równocześnie z insulinami szybko działającymi. W intensywnej insulinoterapii insulina NPH może być stosowana jako insulina bazalna (wieczorne i/lub poranne wstrzyknięcie) z insulinami szybko działającymi podawanymi z posiłkami. Insulina NPH dostępna jest na rynku farmaceutycznym od wielu lat. Dopuszczenie do obrotu NPH podlegało regulacjom lokalnym, dodatkowo rejestrację ważną na terenie całej Unii Europejskiej jeden z najczęściej stosowanych preparatów insuliny NPH (Insulatard Penfill) uzyskał w dniu 7 października 2002 r. a ostatnie przedłużenie zostało wydane 18.09.2007r. W Polsce następujące preparaty znajdują się w wykazie leków refundowanych: Gensulin N, Humulin N, Insulatard Penfill, Insuman Basal, Insuman Basal SoloStar, Polhumin N. [2]

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono 4 porównania (3 bezpośrednie i 1 pośrednie) kanagliflozyny w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych. Ze względu na strukturę modelu CORE (patrz rozdział 2.2), nie wszystkie punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej mogły zostać ujęte w ramach analizy opłacalności. Z tego względu uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zmiany poziomu HbA1c,
- zmiany masy ciała,
- zmiany skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP),
- częstości hipoglikemii (w tym hipoglikemii ciężkich).

[Redacted text block]

- [Redacted text block]
- [Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]
- [Redacted text block]

Wobec powyższych argumentów, wskazujących na różnice w skuteczności porównywanych interwencji wpływające na jakość życia pacjentów, opłacalność schematu uwzględniających kanagliflozynę względem pozostałych schematów oceniono z wykorzystaniem analizy kosztów-użyteczności opartej na symulacjach przebiegu rozważanej jednostki chorobowej.

[Redacted text block]

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model cukrzycy CORE, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju cukrzycy w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie oznaczenie *L* w indeksie parametrów *koszt* i *QALY* odnosi się do ocenianego leku, a oznaczenie *K* – do jego komparatora.

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli:

- zarówno koszty stosowania leku jak i efekty zdrowotne (rozumiane jako korzyści ze stosowania leku) będą wyższe niż w przypadku komparatora, a ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora;
- zarówno koszty stosowania leku jak i efekty zdrowotne (rozumiane jako korzyści ze stosowania leku) będą niższe niż w przypadku komparatora, a ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR, tym więcej oszczędności będzie generowanych przy jednoczesnej rezygnacji z uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

Interwencja oceniana będzie natomiast dominować nad komparatorem (będzie zdominowana), jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

W obliczeniach wykorzystano model CORE, którego opis przedstawiono w rozdziale 2.2. Dodatkowo część uzupełniających kalkulacji przeprowadzono w oddzielnych skoroszytach obliczeniowych. Analizy własne dotyczą określenia cen progowych oraz wybranych scenariuszy analizy wrażliwości (patrz rozdział 4 i 5) i były przeprowadzane na podstawie wyników uzyskanych w modelu CORE.

2.2. Model CORE

2.2.1. Modelowanie cukrzycy i zalety modelu CORE

Cukrzyca jest bardzo złożonym problemem zdrowotnym, w konsekwencji czego jej modelowanie jest skomplikowanym zagadnieniem. Wiarygodne modelowanie rozwoju cukrzycy może zająć nawet kilka lat ze względu na mnogość czynników ryzyka, powikłań i współzależności między nimi oraz dużą liczbę badań klinicznych oceniających te zależności. Wyzwania tego podjęły się zespoły badaczy, a swoje modele często udostępniają do celów akademickich czy komercyjnych. Najczęściej opisywanymi w literaturze modelami są model CORE (*The CORE Diabetes Model*) [1], UKPDS Outcomes Model [6], model EAGLE, model Archimedes [7], Cardiff Diabetes Model, Sheffield Diabetes Model, UKPDS Risk Engine [8], CDC/RTI (Centers for Disease Control/Research Triangle Institute) Type 2 Diabetes Progression Model [9]. Modele te są zróżnicowane pod względem struktury, założeń i źródeł danych, jednak celem każdego z nich jest jak najlepsze odzwierciedlenie rzeczywistości pod względem tempa rozwoju cukrzycy i jej powikłań. Nie jest możliwe wskazanie jednoznacznie najlepszego spośród wymienionych modeli, jednak pewną próbą oceny tego aspektu są „zawody” Mount Hood Challenge, podczas których testowane/walidowane są modele cukrzycy zgłoszone przez ich autorów (szczegóły w rozdziale 6.2). Głównym celem Mount Hood Challenge jest jednak porównanie metodyki modelowania i wskazanie jej mocnych i słabych stron, a nie stworzenie rankingu.

Model CORE, użyty do oceny opłacalności kanagliflozyny, jest narzędziem powszechnie wykorzystywanym w analizach ekonomicznych interwencji stosowanych w cukrzycy.

Pierwszą wersję modelu udostępniono w 2004 roku, od tego czasu model jest systematycznie rozwijany i aktualizowany w miarę pojawiania się nowych dowodów naukowych. Prawa do modelu posiada obecnie IMS Health [10]. Dostęp do modelu można uzyskać za pośrednictwem przeglądarki internetowej pod adresem www.core-diabetes.com, przy czym konieczne jest zalogowanie się na indywidualne konto użytkownika.

Uniwersalność i kompleksowość modelu CORE skutkuje szerokim i powszechnym wykorzystaniem, także na potrzeb refundacji [11–15]. Zaletą modelu jest możliwość modyfikacji parametrów dzięki

czemu możliwe jest dopasowanie go do warunków panujących w danym systemie ochrony zdrowia. Oprócz podstawowych parametrów jak koszty czy efekty zdrowotne, użytkownik ma możliwość modyfikacji ustawień dotyczących np. częstości występowania powikłań, co może być szczególnie przydatne w przypadku analizowania specyficznych podgrup pacjentów, w których ryzyka te mogą się różnić od populacji ogólnej chorych. Uwzględnienie kilkunastu powikłań cukrzycy i współzależności między nimi pozwala na wiarygodne modelowanie skutków stosowania interwencji, które oceniane są najczęściej pod kątem punktów końcowych o charakterze surogatów (np. zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej w wyniku zastosowania insuliny). Podejście takie sprawia, że nawet w długich horyzontach symulacji uzyskuje się wyniki zbliżone do tych obserwowanych w długookresowych badaniach klinicznych (por. rozdz. 6.2). Model CORE umożliwia przeanalizowanie wyników dotyczących nie tylko całkowitych kosztów, QALY czy lat życia, ale również np. występowanie powikłań w czasie.

2.2.2. Struktura i założenia modelu

Model CORE [11, 16, 17] jest kompleksowym modelem Markowa z pamięcią, który umożliwia analizę wpływu stosowania interwencji u pacjentów z cukrzycą na koszty generowane przez tę jednostkę chorobową, a także na jakość i długość życia osób nią dotkniętych. Prawdopodobieństwa przejścia w modelu zależą od szeregu czynników takich jak: stan zdrowotny danego pacjenta, charakterystyki pacjenta (m.in. wiek, płeć, czas trwania cukrzycy, HbA1c, BMI, historia przebytych chorób), czas jaki upłynął od rozpoczęcia choroby, czy czas przebywania w danym stanie zdrowotnym. W modelu uwzględniono szesnaście powikłań związanych z cukrzycą, z których każde jest symulowane w oddzielnym, współzależnym z pozostałymi pod-modelem Markowa (zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, niewydolność zastoinowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych, neuropatia, stopa cukrzycowa, retinopatia cukrzycowa, obrzęk płamki, zaćma, nefropatia, hipoglikemia, kwasica ketonowa, kwasica mleczanowa, depresja oraz śmiertelność z przyczyn innych niż wymienione). Uproszczony schemat modelu przedstawiono na rysunku (Rysunek 1).

Długość cyklu w modelu CORE wynosi 1 rok z wyjątkiem pod-modeli dla hipoglikemii i stopy cukrzycowej. Dla stopy cukrzycowej i hipoglikemii ciężkich przyjęto cykl o długości 1 miesiąca, natomiast dla hipoglikemii lekkich przyjęto długość cyklu równą 1 dzień [15].

Użytkownik modelu CORE ma możliwość podglądu i edycji zestawu danych wejściowych, natomiast nie ma wglądu w strukturę obliczeniową i nie ma możliwości ingerencji w sposób działania modelu. Model składa się z kilku modułów danych, które mogą być modyfikowane przez użytkownika:

- Zakładka *Cohort* – charakterystyki kohorty – w której określa się charakterystyki modelowanej populacji. Parametry jakie określa się w ramach zakładki obejmują:
 - parametry demograficzne (wiek, czas trwania cukrzycy, płeć, rasa);
 - parametry kliniczne (poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c), poziom ciśnienia tętniczego (SBP), całkowitego cholesterolu (TC), cholesterolu frakcji HDL oraz LDL, trójglicerydów

- (TRIG), wartość BMI (*Body Mass Index*), odsetek palaczy, liczba wypalanych papierosów, spożycie alkoholu)
- dodatkowe parametry kliniczne opcjonalnie wykorzystywane w analizie (poziom eGFR, hemoglobiny, białych krwinek, tętno)
 - występowanie 15 chorób współistniejących (choroby układu sercowo-naczyniowego, nerkowego, narządu wzroku i inne).
 - Zakładka *Treatment* – Charakterystyki porównywanych interwencji – w której określa się skuteczność i bezpieczeństwo ocenianych interwencji za pomocą następujących punktów końcowych:
 - Zmiany w parametrach klinicznych: HbA1c, SBP, TC, HDL, LDL, TRIG, BMI, oraz opcjonalnie eGFR;
 - Bezpieczeństwo: występowanie łagodnych i ciężkich hipoglikemii, obrzęków;
 - Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (niewydolność serca, udar mózgu, zawał serca, choroba naczyń obwodowych, dusznica).
 - Zakładka *Treatment Cost Group* – w której określa się dane dotyczące kosztów związanych bezpośrednio ze stosowaniem zdefiniowanych w zakładce *Treatment* schematów leczenia (np. koszty leków, koszty badań laboratoryjnych i zmiany w diecie i ćwiczeniach). Możliwe jest zróżnicowanie kosztów dla pierwszego roku i dla kolejnych lat terapii.
 - Zakładka *Economics* – w której możliwe jest określenie pozostałych parametrów ekonomicznych takich jak: koszty bezpośrednie (koszty leczenia powikłań), koszty pośrednie, stopy dyskontowe (dla kosztów i efektów zdrowotnych) oraz użyteczności (lub spadki użyteczności) związane z poszczególnymi stanami zdrowia i nagłymi zdarzeniami.
 - Zakładka *Clinical* – w której określa się dane medyczne i epidemiologiczne takie jak śmiertelność, prawdopodobieństwa i ryzyka względne postępu choroby oraz występowania modelowanych powikłań.
 - Zakładka *Other Management* – w której określa się inne parametry dotyczące praktyki leczenia chorych z cukrzycą, jak np. odsetek chorych stosujących statyny i leki z grupy ACE-I w ramach profilaktyki chorób układu krążenia, czy odsetek chorych poddawanych badaniom w kierunku retinopatii i chorób nerek.
 - Zakładka *Treatment Algorithm* – w której w przypadku cukrzycy typu 2 możliwe jest dodatkowo określenie strategii leczenia w przypadku konieczności intensyfikowania terapii

Wartości parametrów przyjęte jako domyślne (prawdopodobieństwa przejść, progresja charakterystyk pacjentów z czasem, użyteczności stanów zdrowotnych) wyznaczone zostały na podstawie opublikowanej literatury (m.in. badań UKPDS, DCCT) [16] i są aktualizowane wraz z pojawianiem się nowych doniesień naukowych. Użytkownik ma jednocześnie możliwość modyfikacji każdego z parametrów na potrzeby symulacji dostosowanej do własnych potrzeb.

Kolejnym krokiem po wprowadzeniu wszystkich danych wejściowych, bądź przyjęciu domyślnych wartości, jest określenie wartości zmiennych istotnych dla samego procesu symulacji. Model CORE pozwala na przeprowadzenie dwojakiego rodzaju symulacji: mikrosymulacji oraz symulacji z

zastosowaniem metody bootstrap. W obu przypadkach należy określić horyzont czasowy, liczebność kohorty, a w przypadku symulacji bootstrap również liczbę symulacji i maksymalną wartość prognozy dla krzywych opłacalności.

Symulacje rozpoczynają się od wprowadzenia do modelu określonej przez użytkownika liczby pacjentów. Podczas mikrosymulacji i symulacji bootstrap bez oceny niepewności 2-go rzędu wyjściowe charakterystyki określone są na podstawie uprzednio wprowadzonych do modelu średnich wartości parametrów. Ponadto dla każdego pacjenta losowane jest, zgodnie z zadanym prawdopodobieństwem, występowanie współistniejących powikłań.

Przejścia między stanami następują zgodnie z określonymi prawdopodobieństwami zależnymi od indywidualnych cech pacjenta (np. od poziomu HbA1c). W celu określenia, czy w danym cyklu pacjent przejdzie do innego stanu modelu, losowana jest liczba z rozkładu jednostajnego na przedziale [0, 1], a następnie porównywana z prawdopodobieństwem przejścia. Jeżeli wylosowana liczba mniejsza lub równa od prawdopodobieństwa, następuje przejście do odpowiedniego stanu modelu. Taka procedura powtarzana jest w każdym cyklu i w każdym pod-modelu. Dalszy przebieg choroby zależy do dotychczasowej ścieżki życia pacjenta, gdyż wraz z każdym kolejnym cyklem modelu, w zależności od zmiany indywidualnych czynników ryzyka dostosowywane są odpowiednio prawdopodobieństwa przejścia między stanami. Symulacja kończy się momencie osiągnięcia ustalonego horyzontu czasowego. Procedura ta wykonywana jest dwa razy przy założeniu stosowania interwencji ocenianej i komparatora. Na podstawie tak wygenerowanych ścieżek leczenia pacjenta wyznaczane są dla obu terapii koszty leczenia, długość życia (LYG), długość życia skorygowana jakością (QALY) oraz inne wyniki dotyczące kosztów i efektów zdrowotnych.

Podczas mikrosymulacji przeprowadzane są obliczenia dla zdefiniowanej przez użytkownika liczby pacjentów, a w wyniku uzyskiwane są średnie wartości dla tak określonej kohorty. W symulacjach bootstrap bez próbkowania (bez oceny niepewności 2-go rzędu) przeprowadzane jest domyślnie 1000 symulacji po 1000 pacjentów, a wyniki dla każdej grupy 1000 pacjentów zostają uśrednione i przedstawione na wykresie. Wyniki tych symulacji prezentowane są jako średnie uzyskane we wszystkich symulacjach (dla 1000 x 1000 pacjentów) oraz odchylenia pomiędzy wynikami dla symulowanych kohort.

Podczas symulacji z zastosowaniem metody bootstrap z próbkowaniem 2-go rzędu (probabilistyczna analiza wrażliwości, PSA) część parametrów jest losowana z zadanych wcześniej rozkładów:

- charakterystyki pacjentów: wiek, czas trwania cukrzycy i podstawowe parametry fizjologiczne takie jak HbA1c, BMI oraz zmienne dychotomiczne (płeć, palenie papierosów),
- efekty leczenia,
- użyteczności,
- koszty (według określonego procentowo odchylenia standardowego),
- współczynniki regresji związane z kardiologicznymi podmodelami: dla zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, dusznicy bolesnej, niewydolności serca.

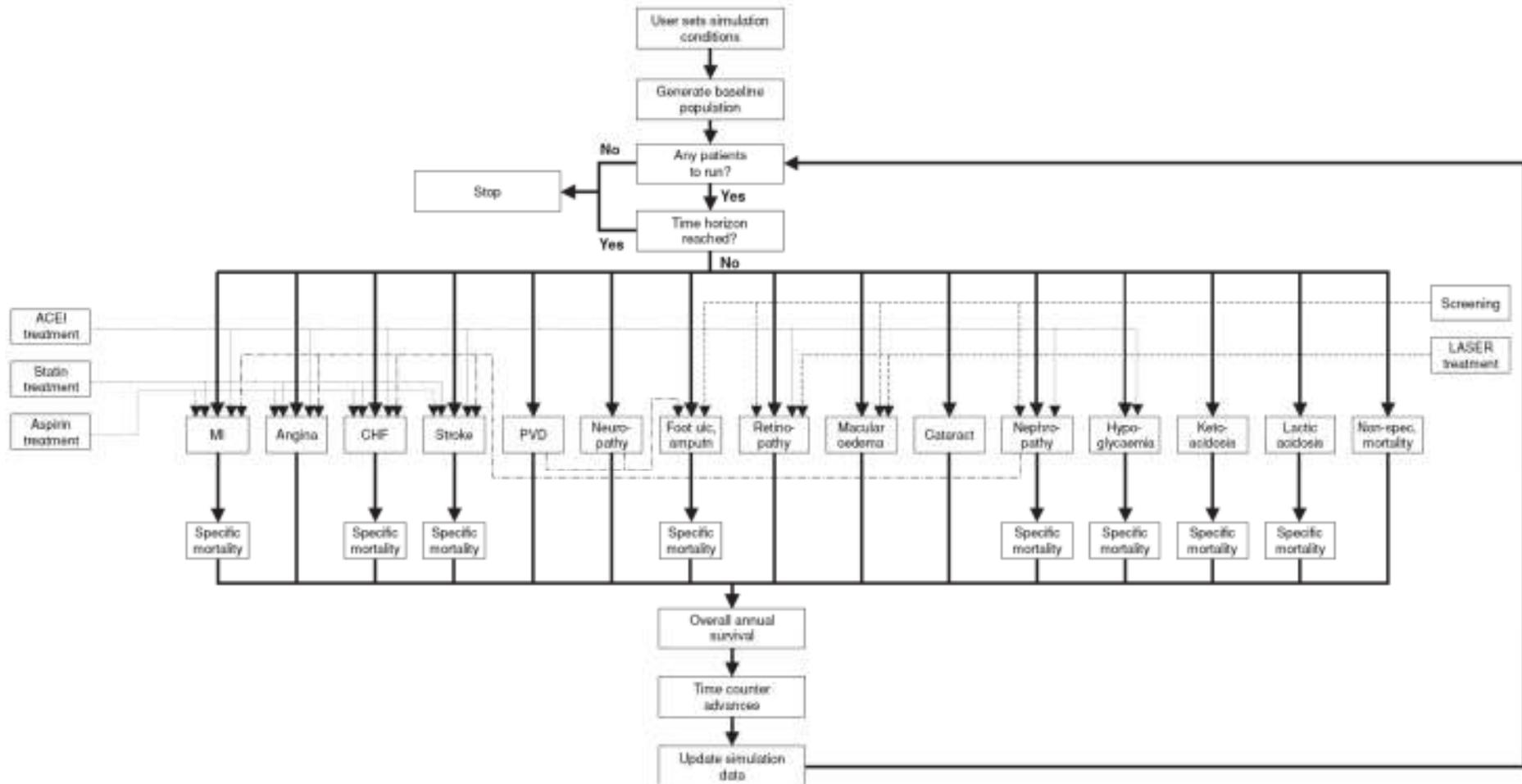
Pozostałe współczynniki traktowane są w symulacjach jako deterministyczne, w rezultacie w PSA nie jest modelowana niepewność współczynników związanych z innymi podmodelami. Po wielokrotnym powtórzeniu symulacji generowane są krzywe i płaszczyzny opłacalności.

W modelu CORE nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, tj. ceny ocenianej interwencji, przy której uzyskuje się współczynnik ICUR na poziomie progu opłacalności. Z tego względu cenę progową wyznaczono w odrębnym arkuszu kalkulacyjnym, który stanowi załącznik do niniejszej analizy (*CUA_Invokana_kalkulator_v1_0_28052014.xls*). W celu wyznaczenia ceny progowej dla określonego porównania niezbędne jest wprowadzenie do arkusza wyników symulacji z modelu CORE. Domyślnie w arkuszu znajdują się wyniki wszystkich symulacji przeprowadzonych w niniejszej analizie.

Szczegółowy opis modelu CORE oraz instrukcję obsługi można znaleźć w dokumencie *The IMS CORE Diabetes Model User Guide* [18] oraz w publikacjach Palmer 2004 [16] i Palmer 2004 [17], specyfikacji modelu [19–21] oraz analizach ekonomicznych przeprowadzonych z jego wykorzystaniem i przedłożonych do brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych (NICE) [11–15].

Z poziomu użytkownika konta, na którym przeprowadzane były symulacje w modelu CORE, możliwy jest podgląd szczegółowych wyników każdej z przeprowadzonych symulacji z zakresu analiz deterministycznych, probabilistycznych i jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Rysunek 1.
Uproszczony schemat modelu CORE



Źródło:[16]

2.3. Populacja docelowa

[REDACTED]

2.4. Porównywane interwencje

[REDACTED]

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy (współpłacenie za leki), a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w 50-letnim horyzoncie czasowym, co biorąc pod uwagę wiek początkowy populacji (powyżej 50 lat) jest jednoznaczne z przyjęciem horyzontu dożywnego. Przyjęcie dożywnego horyzontu czasowego podyktowane jest specyfiką cukrzycy, której powikłania rozwijają się przez całe życie pacjenta. Stosowanie terapii poprawiających kontrolę cukrzycy zmniejsza ryzyko występowania powikłań lub opóźnia ich wystąpienie, tak więc różnice w zakresie wpływu na poprawę kontroli cukrzycy między interwencjami mogą przełożyć się na różnice w rezultatach modelowania. Przyjęcie dożywnego horyzontu pozwala w takim przypadku w sposób właściwy uwzględnić wpływ poszczególnych terapii na wyniki zdrowotne i ekonomiczne.

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji w populacji chorych na T2DM ustalono na podstawie wyników badań klinicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego [2].

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne porównywanych interwencji, których wybór podyktowany został specyfiką działania wykorzystanego modelu symulacyjnego:

- zmiana poziomu HbA1c,
- zmiana masy ciała,
- zmiany skurczowego ciśnienia tętniczego,
- roczna częstość ciężkich hipoglikemii (*major*),
- roczna częstość łagodnych hipoglikemii (*minor*).

Dodatkowo uwzględniono dane dotyczące zmiany parametrów lipidowych (jeżeli były raportowane w badaniach).

Zgodnie z opisem modelu CORE przedstawionym w rozdz. 2.2, spośród punktów końcowych ocenianych w analizie efektywności klinicznej (kontrola glikemii, wpływ na HbA1c, wpływ na glikemię na czczo, przyrost masy ciała, zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego, epizody hipoglikemii: ogółem, objawowe, ciężkie), w modelu uwzględniane są tylko parametry wymienione w poprzednich akapitach. Pozostałe punkty końcowe uwzględnione w analizie efektywności klinicznej są wykorzystywane w pośredni sposób, np. ocena jakości życia jest ujęta przez przypisanie użyteczności stanom zdrowia modelu, inne – jak np. glikemia na czczo – nie są wykorzystane w modelowaniu (zakres parametrów wprowadzanych przez użytkownika w modelu CORE ich nie obejmuje).

Wpływ poszczególnych schematów insulinoterapii na przebieg choroby został określony względem standardowego przebiegu cukrzycy typu 2, zgodnie z przyjętymi w modelu CORE założeniami dotyczącymi progresji choroby.

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uzyskano z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania literatury (rozdział 3.2).

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono koszty ponoszone przez płatnika publicznego oraz pacjentów na insuliny, doustne leki przeciwcukrzycowe, a także koszty związane z występowaniem powikłań cukrzycy i zapobieganiem ich występowania.

W obliczeniach wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty insulinoterapii i doustnych leków przeciwcukrzycowych (rozdział 3.5),
- koszty powikłań (rozdział 3.5.5).

Koszty insulin i OAD uzyskano z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku [4]. Wydatki związane z zapobieganiem i leczeniem powikłań cukrzycy wyznaczono na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia oraz opublikowanych badań. Koszty powikłań wyceniono wg stanu na maj 2014 roku. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.5.5.

Ze względu na przyjętą perspektywę analizy w podstawowym scenariuszu nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedyceńskich i kosztów pośrednich.

2.9. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTM (Agencji Oceny Technologii Medycznych) oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [22, 23].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

2.10. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone byłyby przy założeniu, że pacjenci przechodzą pomiędzy stanami na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie korekty połowy cyklu ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z względnie długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla przejść zakładanych na początku/końcu cyklu.

W modelu CORE wykorzystanym w analizie opłacalności kanagliflozyny długość cyklu wynosi 1 rok, z wyjątkiem podmodeli dla stopy cukrzycowej i hipoglikemii. Dla stopy cukrzycowej i ciężkich hipoglikemii przyjęto cykl równy 1 miesiąc, natomiast dla lekkich hipoglikemii przyjęto cykl równy 1 dzień. W modelu CORE uwzględniono korektę połowy cyklu [24].

2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie z art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu opłacalności dla kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) 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 (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Próg opłacalności wyznaczony zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej, tj. na podstawie danych za lata 2009-2011, wynosi **111 381 zł** [25, 26]. Najnowsze dostępne dane o PKB *per capita* – za rok 2012 – wskazują iż realnie próg opłacalności powinien wynosić 124 197 zł (PKB *per capita* wyniosło 41 399 zł [27]).

Poza oceną opłacalności kanagliflozyny względem przyjętego progu opłacalności, w analizie wyznaczono także zależność prawdopodobieństwa opłacalności od wysokości progu – dla progów z zakresu od 0 zł do 250 000 zł (krzywe opłacalności).

2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC).

W probabilistycznej analizie wrażliwości, której wyniki zamieszczono w rozdziale 5, wykonywano po 1000 symulacji dla 1000 pacjentów (w każdej symulacji). W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej oraz prostą obrazującą próg opłacalności (111 381 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Ponadto na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono elipsę obejmującą 95% wyników symulacji – obszar ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych – oraz proste obrazujące graniczne wartości ICUR (nie zawsze istnieje możliwość wyznaczenia tych wartości).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, odchylenie standardowe lub błąd standardowy wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla początkowego wieku, czasu trwania cukrzycy, poziomu SBP (skurczowe ciśnienie tętnicze), HbA1c, całkowitego cholesterolu i poziomu LDL (lipoproteina niskiej gęstości) przyjęto rozkład normalny [18];
- dla początkowego poziomu HDL (lipoproteina wysokiej gęstości) i trójglicerydów przyjęto rozkład gamma [18];
- dla zmiany poziomu SBP, HbA1c, BMI (wskaźnik masy ciała) i parametrów lipidowych następujących w wyniku stosowanej terapii przyjęto rozkład beta na odcinkach odpowiednich dla danych parametrów, wyznaczonych przy pomocy średnich i błędów standardowych [21];
- dla współczynników regresji określających prawdopodobieństwa wystąpienia zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca, dusznicy bolesnej i udaru mózgu przyjęto rozkłady dopasowane do 95% przedziałów ufności [21];
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład lognormalny; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto prawoskośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty [21];

- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1 [21].

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością, lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- kosztów powikłań,
- ██████████
- zmian HbA1c,
- zmian BMI,
- zmian SBP.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.1.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyki początkowe pacjentów

Model CORE uwzględnia szereg parametrów opisujących poszczególne cechy populacji pacjentów z T2DM, w tym:

- podstawowe charakterystyki demograficzne,
- dane dotyczące czynników ryzyka,
- częstość występowania poszczególnych powikłań.

Ze względu na dużą liczbę uwzględnionych w modelu CORE parametrów dotyczących charakterystyki początkowej kohorty, nie odnaleziono jednego, uniwersalnego źródła, które dostarczyłoby wystarczającej ilości danych do przeprowadzenia kompleksowej parametryzacji. Z tego względu zestawiono dane z odnalezionych materiałów w taki sposób, aby w możliwie najdokładniejszy sposób odzwierciedlały rzeczywistość.

W ramach parametryzacji danych demograficznych oraz czynników ryzyka skorzystano z wyników analizy efektywności klinicznej. Częstość występowania poszczególnych powikłań ustalono na podstawie domyślnych parametrów modelu CORE oraz badań obserwacyjnych przeprowadzonych w polskiej populacji.

Szczegółowy spis parametrów uwzględnionych w modelu CORE wraz z ich wartościami przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1). Opis wykorzystanych źródeł danych wraz z uzasadnieniami przyjętych założeń przedstawiono w kolejnych rozdziałach (3.1.1-3.1.2).

Kohorty określono oddzielnie dla porównań, w których kanagliflozyna stosowana jest w terapii dwulekowej oraz porównań, w których stosowana jest w terapii trójlekowej.

Tabela 1.
Charakterystyki początkowe pacjentów uwzględnione w modelu CORE

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

3.1.1. Dane demograficzno-kliniczne i czynniki ryzyka

Badania randomizowane

Ze względu na brak badań przeprowadzonych w populacjach ściśle spójnych z populacją docelową omawianej analizy, do analizy klinicznej kwalifikowano wszystkie badania randomizowane dla populacji z T2DM bez względu na wyjściowe parametry biochemiczne oraz wcześniejsze leczenie.

W pierwszej kolejności poszukiwano badań RCT, w których dokonano bezpośrednich porównań kanagliflozyny względem komparatorów. W analizie efektywności klinicznej dla porównania kanagliflozyny z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w terapii T2DM ostatecznie uwzględniono 6 badań RCT. Spośród przyjętych badań, cztery z nich dotyczyły porównania schematów w ramach terapii dwulekowej uwzględniającej MET, natomiast pozostałe 2 badania dotyczyły schematów w ramach terapii trójlekowej uwzględniających SU i MET.

W każdej z odnalezionych publikacji przedstawiono podstawowe charakterystyki początkowe pacjentów, takie jak płeć pacjentów, wiek w chwili rozpoczęcia badania, początkowy poziom HbA1c, BMI i SBP oraz czas trwania T2DM. Szczegółowy wykaz badań wraz z dokładnymi wartościami przedstawiono w aneksie do analizy efektywności klinicznej. Wyróżniono dwie grupy pacjentów: stosujących kanagliflozynę w terapii dwulekowej z metforminą oraz w terapii trójlekowej z metforminą i sulfynomocznikiem. [2]

Średni poziom HbA1c, BMI i SBP ustalono na podstawie końcowych poziomów HbA1c, BMI i SBP dla populacji stosującej CANA w badaniach RCT. Wartość tego parametru dla komparatorów stanowi o względnej skuteczności porównywanych interwencji. Wyznaczono ją na podstawie badań bezpośrednich lub wyników metaanaliz przeprowadzonych w ramach analizy efektywności klinicznej, a jej szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 3.2. Uwzględniono również początkowy poziom BMI dla populacji stosującej CANA w badaniach RCT w celu uwzględnienia powrotu BMI do wartości początkowej po 5 latach leczenia (por. rozdz. 3.2.1).

W poniższej tabeli (Tabela 2) zestawiono uśrednione wartości charakterystyk początkowych pacjentów dla porównania terapii dwulekowej oraz trójlekowej. Liczebności pacjentów znajdujących się w poszczególnych badaniach przyjęto jako wagi w kalkulacji średnich poziomów wartości zmiennych. Dodatkowo, ze względu na homogeniczność rasową polskiego społeczeństwa, w analizie przyjęto, że odsetek osób białych w kohorcie wynosi 100%.

Tabela 2.
Średnie wartości charakterystyk początkowych pacjentów w badaniach RCT dla kanagliflozyny

| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | [REDACTED] | | [REDACTED] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Badania obserwacyjne

Przeszukanie bazy danych Głównej Biblioteki Lekarskiej oraz zasobów sieci Internet pozwoliło na identyfikację trzech wielośrodkowych badań obserwacyjnych, w których raportowano charakterystyki demograficzne pacjentów z T2DM: DEPAC (Andel 2008 [28]), PDRA (Witek 2012 [29]) oraz OPTIMO (Jankowski 2011 [30]). Szczegółowy opis procesu wyszukiwania danych przedstawiono w Aneksie.

W badaniu obserwacyjnym DEPAC, przeprowadzonym w 2007 roku, dokonano oceny poziomu opieki diabetologicznej w wybranych państwach europejskich (Czechy, Estonia, Węgry, Łotwa, Litwa, Polska, Słowacja i Słowenia). Badanie przeprowadzono metodą kwestionariuszową (oceny dokonywali endokrynolodzy lub diabetolodzy) wśród około 11 tys. pacjentów z 258 klinik z czego 40% chorych stanowili pacjenci z Polski. W analizie uwzględniono pacjentów, którzy chorowali na cukrzycę od co najmniej roku, a ostatni pomiar HbA1c został wykonany w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem obserwacji. Pacjenci z T2DM stanowili 75% próby (n=8231).

Celem badania OPTIMO przeprowadzonego w latach 2006–2009 była analiza sposobu postępowania z pacjentami oraz ocena leczenia i stopnia spełnienia kryteriów kontroli cukrzycy zgodnie z normami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. W badaniu wzięło udział 369 lekarzy (80% – lekarze medycyny wewnętrznej, 20% – lekarze diabetolodzy), którzy za pomocą kwestionariuszy oceniali kontrolę leczenia u 9600 pacjentów, którzy odbywali wizyty kontrolne w wyżej wymienionym okresie co najmniej co 6 miesięcy.

Rejestr PDRA (*Polish Diabetes Registry for Adults*) utworzono w celu oceny jakości opieki diabetologicznej nad polskimi pacjentami po przystąpieniu Polski do Unii Europejskiej. Badanie zostało przeprowadzone na próbie 7606 chorych z 39 ośrodków diabetologicznych w latach 2007–2009. Około 80% próby stanowili pacjenci z T2DM, od których zebrano kompleksowe dane dotyczące charakterystyk demograficznych, częstości powikłań oraz stosowanych terapii.

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyk pacjentów z wyżej wymienionych badań zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 3). Pacjenci w badaniach obserwacyjnych byli starsi od pacjentów z badań RCT, a ponadto cechowali się niższym średnim poziomem HbA1c. Czas trwania terapii T2DM w populacji dwulekowej był krótszy niż w badaniach obserwacyjnych, natomiast w populacji trójlekowej nie różnił się znacząco od badań od danych raportowanych w badaniach obserwacyjnych.

Wymienione różnice można wytłumaczyć faktem, że w badaniach obserwacyjnych uwzględniono pacjentów z różnym stopniem zaawansowania choroby podczas gdy w badaniach RCT w obu populacjach uwzględnieni są pacjenci na zbliżonych etapach leczenia.

Odsetki osób palących w populacji T2DM raportowano w badaniach DEPAC oraz OPTIMO (odpowiednio 18,8% i 13,1%). W związku ze stosunkowo dużą różnicą pomiędzy raportowanymi odsetkami, konserwatywnie przyjęto wartość wyższą z badania DEPAC. Za przyjęciem tego założenia przemawia również fakt, że odsetek z badania DEPAC dotyczy wyłącznie pacjentów z T2DM, podczas gdy w badaniu OPTIMO uwzględniono pacjentów z wszystkimi rodzajami cukrzycy.

W zakresie parametrów, których nie raportowano w odnalezionych badaniach (liczba palonych papierosów dziennie, spożycie alkoholu) przyjęto wartości domyślne modelu CORE. W poniższej tabeli (Tabela 3) przedstawiono średnie wartości czynników ryzyka według badań obserwacyjnych oraz średnie pomiary uzyskane w przyjętych badaniach RCT. Wartości przyjęte w analizie podstawowej zaznaczono tłustym drukiem. Ze względu na fakt, że w badaniach obserwacyjnych uwzględniono pacjentów o różnym stopniu zaawansowania choroby, w analizie przyjęto dane z badań RCT. Pozwala to na bardziej wiarygodne modelowanie dalszego przebiegu choroby oraz wpływu poszczególnych interwencji na stan zdrowia pacjentów.

Tabela 3.
Średnie wartości pomiarów parametrów z zakresu czynników ryzyka według badań obserwacyjnych i badań RCT

| Parametr | Badania obserwacyjne | Badania RCT | Badania obserwacyjne | Badania RCT | Badania obserwacyjne | Badania RCT |
|----------------------|----------------------|-------------|----------------------|-------------|----------------------|-------------|
| Wiek | 55 | 55 | 55 | 55 | 55 | 55 |
| Waga ciała | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| CIŚNIENIE KRWI | 135/85 | 135/85 | 135/85 | 135/85 | 135/85 | 135/85 |
| POZIOMY CUKIER KRWI | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| POZIOMY LIPIDY | 160 | 160 | 160 | 160 | 160 | 160 |
| POZIOMY BIAŁKO | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 |
| POZIOMY Ciepłota | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 |
| POZIOMY Ciężar ciała | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| POZIOMY Ciepota | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 |
| POZIOMY Ciężar ciała | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| POZIOMY Ciepota | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 |
| POZIOMY Ciężar ciała | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| POZIOMY Ciepota | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 |
| POZIOMY Ciężar ciała | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| POZIOMY Ciepota | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 |
| POZIOMY Ciężar ciała | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| POZIOMY Ciepota | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 |
| POZIOMY Ciężar ciała | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| POZIOMY Ciepota | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 |
| POZIOMY Ciężar ciała | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| POZIOMY Ciepota | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 |
| POZIOMY Ciężar ciała | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| POZIOMY Ciepota | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 |
| POZIOMY Ciężar ciała | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |
| POZIOMY Ciepota | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 |
| POZIOMY Ciężar ciała | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 | 80 |

3.2. Efektywność interwencji

Efektywność i bezpieczeństwo leczenia T2DM z zastosowaniem kanagliflozyny ocenione zostały na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej w zakresie następujących punktów końcowych:

- średnich zmian
 - poziomu HbA1c,
 - masy ciała (BMI),
 - poziomu SBP,
- częstości występowania ciężkich hipoglikemii,
- częstości występowanie łagodnych hipoglikemii (jako różnicy częstości hipoglikemii ogółem i ciężkich hipoglikemii).

Dodatkowo uwzględniono dane dotyczące zmiany parametrów lipidowych (jeżeli były raportowane w badaniach).

W modelu CORE, spośród punktów końcowych ocenianych w analizie efektywności klinicznej (kontrola glikemii, wpływ na HbA1c, wpływ na glikemię na czczo, przyrost masy ciała, zmiana poziomu SBP, epizody hipoglikemii: ogółem, objawowe, ciężkie), uwzględniane są jedynie parametry wymienione powyżej (por. rozdz. 2.2). Pozostałe punkty końcowe nie są wykorzystane w modelu (np. glikemia na czczo) lub są wykorzystane w sposób pośredni (np. ocena jakości życia jest ujęta przez określenie użyteczności dla poszczególnych stanów modelu).

Dane wprowadzane do modelu CORE obejmują bazowe poziomy HbA1c, BMI, SBP oraz pozostałych parametrów lipidowych wspólne dla porównywanych interwencji oraz zmiany poziomu tych parametrów, a także częstości łagodnych i ciężkich hipoglikemii dla każdego schematu oddzielnie.

W celu wprowadzenia do modelu parametrów zgodnych z danymi z publikacji włączonych do analizy efektywności klinicznej zastosowano następujące rozwiązanie:

- Obliczono średni poziom HbA1c na koniec badań w ramieniu CANA 100 i CANA 300 – na podstawie publikacji dla CANA raportujących ten punkt końcowy;
- Oszacowany w ten sposób poziom HbA1c przyjęto w modelu jako bazowy poziom (wartość wspólna dla obu porównywanych interwencji);
- Przyjęto, że parametr „zmiana HbA1c” w modelu w grupie badanej (CANA 100, CANA 300) wynosi zero (zgodnie z założeniami powyżej bazowa wartość HbA1c to wartość końcowa z badań, uwzględniająca już zmianę poziomu parametru w grupie badanej);
- Parametr „zmiana HbA1c” w grupach kontrolnych określono zgodnie z różnicą pomiędzy interwencjami uzyskaną w analizie klinicznej (z zachowaniem kierunku relacji pomiędzy porównywanymi interwencjami).

Analogiczne podejście zastosowano w przypadku BMI i SBP.

Dane dotyczące zmiany w zakresie pozostałych parametrów lipidowych dostępne były jedynie dla populacji dwulekowej. Jako bazowy poziom przyjęto średni poziom początkowy raportowany w badaniach dla CANA (wartość wspólna dla obu porównywanych interwencji), zmiany parametrów dla poszczególnych ramion przyjęto również na podstawie badań bezpośrednich dla CANA.

W dalszej części rozdziału zaprezentowano wyniki w zakresie skuteczności porównywanych schematów (z analizy efektywności klinicznej), obliczenia przeprowadzone w niniejszej analizie oraz końcowe wartości parametrów określających skuteczność, jakie zostały zaimplementowane do modelu CORE.

3.2.1. Sekwencje leczenia

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Przyjęcie 5-letniego czasu terapii jest zgodne z analizami przedłożonymi w NICE dla eksenatytu i liraglutytu [2].

Założono, że przejście na kolejną linię leczenia nie wiąże się z dodatkowymi efektami zdrowotnymi w zakresie analizowanych punktów końcowych, uwzględniono natomiast występowanie hipoglikemii.

Dodatkowo założono, że w przypadku gdy stosowanie ocenianej interwencji lub komparatora spowodowało spadek BMI, obniżony poziom utrzymuje się do momentu przejścia na drugą linię leczenia, a następnie wraca do poziomu początkowego, natomiast w przypadku gdy stosowanie ocenianej interwencji lub komparatora spowodowało wzrost BMI podwyższony poziom utrzymuje się do końca życia pacjenta.

3.2.2. Populacja dwulekowa

Efektywność interwencji w populacji dwulekowej (terapia skojarzona z metforminą) określono na podstawie badań bezpośrednich porównujących CANA z SU (glimepirid) oraz CANA z DPP-4 (SITA). W analizie skuteczności uwzględniono wyniki uzyskane po 52 tygodniach (raportowano również wyniki po 26 tygodniach) w celu jak najlepszego określenia długoterminowej różnicy w skuteczności porównywanych terapii. Uwzględnienie wyników uzyskanych po 52 tygodniach jest ponadto uzasadnione ze względu na długość cyklu w modelu CORE wynoszącą 1 rok. W dalszych obliczeniach uwzględniono badania CANTATA-SU [31] oraz CANTATA-D [32], natomiast nie uwzględniono badania Rosenstock 2012 [33] ze względu na zbyt krótki okres obserwacji (12 tygodni).

3.2.2.1. Zmiana HbA1c

[REDACTED] (Tabela 5).

Tabela 5.
Średni końcowy poziom HbA1c w badaniach oceniających CANA – populacja dwulekowa (po 52 tygodniach)

| Badanie | Terapia | Liczba pacjentów | HbA1c |
|------------|------------|------------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| Badanie | Terapia | Liczba pacjentów | HbA1c |
|---------|------------|------------------|-------|
| Średnia | ██████████ | | ████ |
| | ██████████ | | ████ |

Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA 100 + MET oraz CANA 300 + MET z komparatorami w odniesieniu do zmiany HbA1c, na podstawie których określono wartości parametrów „zmiana HbA1c”, przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 6, Tabela 7).

Tabela 6.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SU w terapii dodanej do MET w odniesieniu do kontroli glikemii

| CANA Dawka | Badanie | OI [tyg.] | CANA + MET | | SU + MET | | Porównanie LSMD ^a [95% CI] |
|------------|------------|-----------|------------|---------------|----------|---------------|---------------------------------------|
| | | | N | LSM (±SE) [%] | N | LSM (±SE) [%] | |
| ████ | ██████████ | ████ | ████ | ██████████ | ████ | ██████████ | ██████████ |
| | | ████ | ████ | ██████████ | ████ | ██████████ | ██████████ |
| ████ | ██████████ | ████ | ████ | ██████████ | ████ | ██████████ | ██████████ |
| | | ████ | ████ | ██████████ | ████ | ██████████ | ██████████ |

a) Różnica raportowana w badaniu.

Tabela 7.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs DPP-4 (SITA) w terapii dodanej do MET w odniesieniu do kontroli glikemii

| CANA Dawka | Badanie | OI [tyg.] | CANA + MET | | DPP-4 (SITA) + MET | | Porównanie MD [95% CI] |
|------------|------------|-----------|------------|-------------------|--------------------|-------------------|------------------------|
| | | | N | Średnia (±SD) [%] | N | Średnia (±SD) [%] | |
| ████ | ██████████ | ████ | ████ | ██████████ | ████ | ██████████ | ██████████ |
| | | ████ | ████ | ██████████ | ████ | ██████████ | ██████████ |
| ████ | ██████████ | ████ | ████ | ██████████ | ████ | ██████████ | ██████████ |
| | | ████ | ████ | ██████████ | ████ | ██████████ | ██████████ |
| ████ | ██████████ | ████ | ████ | ██████████ | ████ | ██████████ | ██████████ |
| | | ████ | ████ | ██████████ | ████ | ██████████ | ██████████ |

Zestawienie wyników uwzględnionych w analizie (uwzględniono jedynie wyniki uzyskane po 52 tygodniach w badaniach CANTATA-D lub CANTATA-SU zależnie od porównania) przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 8).

Tabela 8.
Wyniki analizy klinicznej w populacji dwulekowej w odniesieniu do kontroli glikemii uwzględnione w analizie

| Porównanie | Średnia różnica LSMD [95% CI] |
|------------|-------------------------------|
| ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ |

3.2.2.2. Zmiana masy ciała / BMI

Średnie końcowe poziomy BMI dla CANA 100 i CANA 300 określone na podstawie badań w których raportowano te wartości wyniosły odpowiednio ██████████ (Tabela 9).

Tabela 9.
Średni końcowy poziom BMI w badaniach oceniających CANA – populacja dwulekowa (po 52 tygodniach)

| Badanie | Terapia | Liczba pacjentów | BMI [kg/m ²] |
|------------|------------|------------------|--------------------------|
| ██████████ | ██████████ | ██ | ██ |
| | ██████████ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██████████ | ██ | ██ |
| | ██████████ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██████████ | ██ | ██ |
| | ██████████ | ██ | ██ |

Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA 100 + MET oraz CANA 300 + MET z komparatorami w odniesieniu do zmiany masy ciała przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 10, Tabela 11). Na podstawie danych dotyczących zmiany masy ciała obliczono średnią zmianę BMI (przy założeniu średniego wzrostu równego 1,66 cm, zgodnie z danymi z badań RCT dla kanagliflozyny).

Tabela 10.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SU w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany masy ciała

| CANA Dawka | Badanie | OI [tyg.] | CANA + MET | | SU + MET | | Porównanie LSMD ^a [95% CI] |
|------------|------------|-----------|------------|----------------|----------|----------------|---------------------------------------|
| | | | N | LSM (±SE) [kg] | N | LSM (±SE) [kg] | |
| ██ | ██████████ | ██ | ██ | ██████████ | ██ | ██████████ | ██████████ |
| ██ | | | ██ | ██████████ | ██ | ██████████ | ██████████ |

a) Różnica raportowana w badaniu.

Tabela 11.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs DPP-4 (SITA) w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany masy ciała

| CANA Dawka | Badanie | OI [tyg.] | CANA + MET | | DPP-4 (SITA) + MET | | Porównanie MD [95% CI] |
|------------|---------|-----------|------------|-------------------|--------------------|-------------------|------------------------|
| | | | N | Średnia (±SD) [%] | N | Średnia (±SD) [%] | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

a) LSM (±SE);
b) LSMD obliczenia własne (brak możliwości wyliczenia 95%CI);
c) LSMD [95%CI], różnica raportowana w badaniu.

Zestawienie wyników uwzględnionych w analizie (uwzględniono jedynie wyniki uzyskane po 52 tygodniach w badaniach CANTATA-D lub CANTATA-SU zależnie od porównania) przedstawiono w kolejnych tabelach (Tabela 12, Tabela 13).

Tabela 12.
Wyniki analizy klinicznej w populacji dwulekowej w odniesieniu do zmiany masy ciała uwzględnione w analizie

| Porównanie | Średnia różnica LSMD [95% CI] |
|------------|-------------------------------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

Tabela 13.
Wyniki analizy klinicznej w populacji dwulekowej w odniesieniu do zmiany BMI uwzględnione w analizie

| Porównanie | Średnia różnica LSMD [95% CI] |
|------------|-------------------------------|
| | |
| | |
| | |
| | |
| | |

3.2.2.3. Zmiana SBP

Średnie końcowe poziomy SBP dla CANA 100 i CANA 300 określone na podstawie badań w których raportowano te wartości wyniosły odpowiednio [redacted] (Tabela 14).

Tabela 14.
Średni końcowy poziom SBP w badaniach oceniających CANA – populacja dwulekowa (po 52 tygodniach)

| Badanie | Terapia | Liczba pacjentów | SBP [mmHg] |
|------------|------------|------------------|------------|
| ██████████ | ██████████ | ██ | ███ |
| | ██████████ | ██ | ███ |
| ██████████ | ██████████ | ██ | ███ |
| | ██████████ | ██ | ███ |
| ██████ | ██████████ | ██ | ███ |
| | ██████████ | ██ | ███ |

Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA 100 + MET oraz CANA 300 + MET z komparatorami w odniesieniu do zmiany SBP na podstawie których określono wartości parametrów „zmiana SBP” przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 15, Tabela 16).

Tabela 15.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SU w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany SBP

| CANA Dawka | Badanie | OI [tyg.] | CANA + MET | | SU + MET | | Porównanie LSMD ^a [95% CI] |
|------------|------------|-----------|------------|------------------|----------|------------------|---------------------------------------|
| | | | N | LSM (±SE) [mmHg] | N | LSM (±SE) [mmHg] | |
| ██ | ██████████ | ██ | ██ | ██████ | ██ | ██████ | ██████████ |
| | | ██ | ██ | ██████ | ██ | ██████ | ██████████ |
| ██ | ██████████ | ██ | ██ | ██████ | ██ | ██████ | ██████████ |
| | | ██ | ██ | ██████ | ██ | ██████ | ██████████ |

Tabela 16.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs DPP-4 (SITA) w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany SBP

| CANA Dawka | Badanie | OI [tyg.] | CANA + MET | | DPP-4 (SITA) + MET | | Porównanie MD [95% CI] |
|------------|------------|-----------|------------|----------------------|--------------------|----------------------|------------------------|
| | | | N | Średnia (±SD) [mmHg] | N | Średnia (±SD) [mmHg] | |
| ██ | ██████████ | ██ | ██ | ██████ | ██ | ██████ | ██ |
| | | ██ | ██ | ██████ | ██ | ██████ | ██ |
| ██ | ██████████ | ██ | ██ | ██████ | ██ | ██████ | ██████████ |
| | | ██ | ██ | ██████ | ██ | ██████ | ██████████ |
| ██ | ██████████ | ██ | ██ | ██████ | ██ | ██████ | ██ |
| | | ██ | ██ | ██████ | ██ | ██████ | ██ |
| ██ | ██████████ | ██ | ██ | ██████ | ██ | ██████ | ██ |
| | | ██ | ██ | ██████ | ██ | ██████ | ██████████ |

Zestawienie wyników uwzględnionych w analizie (uwzględniono jedynie wyniki uzyskane po 52 tygodniach w badaniach CANTATA-D lub CANTATA-SU zależnie od porównania) przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Wyniki analizy klinicznej w populacji dwulekowej w odniesieniu do zmiany SBP uwzględnione w analizie

| Porównanie | Średnia różnica LSMD [95% CI] |
|------------|-------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

3.2.2.4. Zmiana parametrów lipidowych

Efektywność terapii w zakresie dotyczącym parametrów lipidowych (HDL, LDL, TRIG, TC) określono jako średnią wartość z badań CANTATA-D i CANTATA-SU (Tabela 18, Tabela 19, Tabela 20, Tabela 21). Zmianę całkowitego cholesterolu obliczono jako sumę zmian cholesterolu HDL i non-HDL.

Tabela 18.
Porównanie efektywności terapii – zmiana HDL [mg/dl], populacja dwulekowa

| CANA Dawka | Badanie | OI [tyg.] | CANA + MET | | Komparator | | Porównanie LSMD |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------------|
| | | | N | LSM (±SE) | N | LSM (±SE) | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Tabela 19.
Porównanie efektywności terapii – zmiana LDL [mg/dl], populacja dwulekowa

| CANA Dawka | Badanie | OI [tyg.] | CANA + MET | | Komparator | | Porównanie LSMD |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------------|
| | | | N | LSM (±SE) | N | LSM (±SE) | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Tabela 20.
Porównanie efektywności terapii – zmiana TRIG [mg/dl], populacja dwulekowa

| CANA Dawka | Badanie | OI [tyg.] | CANA + MET | | Komparator | | Porównanie LSMD |
|------------|---------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|-----------------|
| | | | N | LSM (±SE) | N | LSM (±SE) | |
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |

Tabela 21.
Porównanie efektywności terapii – zmiana non-HDL [mg/dl], populacja dwulekowa

| CANA Dawka | Badanie | OI [tyg.] | CANA + MET | | Komparator | | Porównanie LSMD |
|------------|---------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|-----------------|
| | | | N | LSM (±SE) | N | LSM (±SE) | |
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ | █ |

Podsumowanie danych przyjętych w analizie (zmiany względem początkowej wartości) przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 22).

Tabela 22.
Zmiana parametrów lipidowych – wartości uwzględnione w analizie, populacja dwulekowa

| Terapia | HDL | LDL | TC | TRIG |
|---------|-----|-----|----|------|
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |
| █ | █ | █ | █ | █ |

Określono na podstawie danych z Tabela 18, Tabela 19, Tabela 20, Tabela 21.
Wartości dla CANA 100 i CANA 300 obliczono jako średnie ważone z badań.
Wartości dla pozostałych terapii obliczono na podstawie średnich wartości dla CANA i średnich wartości różnic.

3.2.2.5. Częstość hipoglikemii

W badaniach dla populacji dwulekowej włączonych do analizy efektywności klinicznej nie raportowano częstości hipoglikemii. Uwzględniono jedynie odsetek pacjentów z co najmniej jednym epizodem hipoglikemii.

Dane dotyczące częstość hipoglikemii dla porównań CANA 100 + MET vs SU + MET oraz CANA 300 + MET vs SU + MET uzyskano od Zamawiającego (niepublikowane wyniki badania CANTATA-SU, Tabela 23). Ze względu na brak danych dotyczących podziału hipoglikemii na łagodne i ciężkie założono konserwatywnie, że wszystkie raportowane hipoglikemie były epizodami łagodnymi.

Tabela 23.
Częstość hipoglikemii w badaniu CANTATA-SU

| | CANA 100 | CANA 300 | SU |
|--|----------|----------|----|
| | ■ | ■ | ■ |

W badaniu CANTATA-D stwierdzono zbliżone odsetki pacjentów z co najmniej jednym epizodem hipoglikemii w ramionach CANA 100 + MET, CANA 300 + MET i SITA + MET. Z tego względu oraz ze względu na brak danych o częstości epizodów hipoglikemii, parametr ten nie został uwzględniony w niniejszej analizie w populacji 2-lekowej.

Dla schematu NPH + MET + SU stosowanego po zakończeniu 5-letniej terapii analizowanymi schematami przyjęto częstość hipoglikemii jak dla populacji trójlekowej (por. rozdz. 3.2.3.5).

3.2.2.6. Podsumowanie

Zestawienie uzyskanych wartości parametrów skuteczności przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 24, Tabela 26). Wartości skrajne (minimalne i maksymalne), które wykorzystane zostały w jednokierunkowych analizach wrażliwości, wyznaczono na podstawie krańców przedziałów ufności.

Tabela 24.
Podsumowanie wartości parametrów dot. efektywności dla CANA 100 w populacji dwulekowej

| Interwencja | Parametry modelu (SE) – analiza podstawowa | Wartość minimalna | Wartość maksymalna |
|-------------|--|-------------------|--------------------|
| | | | |
| | ■ | ■ | ■ |
| | ■ | ■ | ■ |
| | ■ | ■ | ■ |
| | | | |
| | ■ | ■ | ■ |
| | ■ | ■ | ■ |
| | ■ | ■ | ■ |
| | | | |
| | ■ | ■ | ■ |
| | ■ | ■ | ■ |
| | ■ | ■ | ■ |

Uzyskane przedziały ufności dla średnich posłużyły do ustalenia skrajnych wartości parametrów na potrzeby jednokierunkowych analiz wrażliwości.

DDP-4 nie są obecnie refundowane w Polsce, wobec czego głównym komparatorem w rozważanej populacji jest insulina NPH. Dane o względnej skuteczności NPH z MTC dotyczą wyników uzyskanych po 26 tygodniach (brak danych dotyczących efektywności po 52 tygodniach w większości badań uwzględnionych w MTC). W badaniach bezpośrednich dla kanagliflozyny raportowano również wyniki po 52 tygodniach, jednak ze względu na ułatwienie porównywalności wyników w obrębie populacji trójlekowej w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki uzyskane po 26 tygodniach.

3.2.3.1. Zmiana HbA1c

Tabela 28.
Średni końcowy poziom HbA1c w badaniach oceniających CANA – populacja trójlekowa (po 26 tygodniach)

| Badanie | Terapia | Liczba pacjentów | HbA1c |
|---------|---------|------------------|-------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Wyniki porównania pośredniego CANA 100 + MET + SU oraz CANA 300 + MET + SU z komparatorami w odniesieniu do zmiany HbA1c na podstawie których określono wartości parametrów „zmiana HbA1c” przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 29, Tabela 30).

Tabela 29.
Wyniki porównania pośredniego CANA 100 + MET + SU w odniesieniu do zmiany HbA1c

| Komparator | Zmiana HbA1c MD [95%CI]; % | SE |
|------------|----------------------------|----|
| | | |

Tabela 30.
Wyniki porównania pośredniego CANA 300 + MET + SU w odniesieniu do zmiany HbA1c

| Komparator | Zmiana HbA1c MD [95%CI]; % | SE |
|------------|----------------------------|----|
| | | |

Wyniki dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU (przeprowadzonego na podstawie badania bezpośredniego) w odniesieniu do zmiany HbA1c na podstawie których określono wartość parametru „zmiana HbA1c” przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 31).

Tabela 31.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs DPP-4 (SITA) w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do kontroli glikemii

| CANA Dawka | Badanie | OI [tyg.] | CANA + MET + SU | | DPP-4 (SITA) + MET + SU | | Porównanie LSMD [95% CI] |
|------------|---------|-----------|-----------------|---------------|-------------------------|---------------|--------------------------|
| | | | N | LSM (±SE) [%] | N | LSM (±SE) [%] | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

3.2.3.2. Zmiana masy ciała / BMI

Średnie końcowe poziomy BMI dla CANA 100 i CANA 300 określone na podstawie badań w których raportowano te wartości wyniosły odpowiednio 32,6 kg/m² i 31,1 kg/m² (Tabela 32).

Tabela 32.
Średni końcowy poziom BMI w badaniach oceniających CANA – populacja trójlekowa (po 26 tygodniach)

| Badanie | Terapia | Liczba pacjentów | BMI [kg/m ²] |
|---------|---------|------------------|--------------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Wyniki porównania pośredniego CANA 100 + MET + SU oraz CANA 300 + MET + SU z komparatorami w odniesieniu do zmiany BMI na podstawie których określono wartości parametrów „zmiana BMI” przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 33, Tabela 34). Na podstawie danych dotyczących zmiany masy ciała obliczono średnią zmianę BMI (przy założeniu średniego wzrostu równego 1,67 cm, zgodnie z danymi z badań RCT dla kanagliflozyny).

Tabela 33.
Wyniki porównania pośredniego CANA 100 + MET + SU w odniesieniu do zmiany masy ciała

| Komparator | Zmiana masy ciała MD [95%CI]; kg | Zmiana BMI MD [95%CI]; kg/m ² | SE (BMI) |
|------------|----------------------------------|--|----------|
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██ |

Tabela 34.
Wyniki porównania pośredniego CANA 300 + MET + SU w odniesieniu do zmiany masy ciała

| Komparator | Zmiana masy ciała MD [95%CI]; kg | Zmiana BMI MD [95%CI]; kg/m ² | SE (BMI) |
|------------|----------------------------------|--|----------|
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██ |

Wyniki dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU (przeprowadzonego na podstawie badania bezpośredniego) w odniesieniu do zmiany BMI na podstawie których określono wartość parametru „zmiana BMI” przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 35, Tabela 36).

Tabela 35.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs DPP-4 (SITA) w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do zmiany masy ciała

| CANA Dawka | Badanie | OI [tyg.] | CANA + MET + SU | | DPP-4 (SITA) + MET + SU | | Porównanie LSMD [95% CI] |
|------------|------------|-----------|-----------------|----------------|-------------------------|----------------|--------------------------|
| | | | N | LSM (±SE) [kg] | N | LSM (±SE) [kg] | |
| ██ | ██████████ | ██ | ██ | ██████████ | ██ | ██████████ | ██ |
| | | ██ | ██ | ██████████ | ██ | ██████████ | ██████████ |

a) Obliczenia własne (brak możliwości wyliczenia 95%CI);
b) Różnica raportowana w badaniu.

Tabela 36.
Wyniki analizy klinicznej w populacji trójlekowej w odniesieniu do zmiany masy ciała uwzględnione w analizie (CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU)

| Porównanie | Masa ciała - średnia różnica LSMD | BMI - średnia różnica LSMD |
|------------|-----------------------------------|----------------------------|
| ██████████ | ██ | ██ |

3.2.3.3. Zmiana SBP

Średnie końcowe poziomy SBP dla CANA 100 i CANA 300 określone na podstawie badań w których raportowano te wartości wyniosły odpowiednio ██████████ (Tabela 37).

Tabela 37.
Średni końcowy poziom SBP w badaniach oceniających CANA – populacja trójlekowa (po 26 tygodniach)

| Badanie | Terapia | Liczba pacjentów | SBP [mmHg] |
|------------|------------|------------------|------------|
| ██████████ | ██████████ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██████████ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██████████ | ██ | ██ |
| ██████ | ██████████ | | ██ |
| | ██████████ | | ██ |

Wyniki porównania pośredniego CANA 100 + MET + SU oraz CANA 300 + MET + SU z komparatorami w odniesieniu do zmiany SBP na podstawie których określono wartości parametrów „zmiana SBP” przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 38, Tabela 39).

Tabela 38.
Wyniki porównania pośredniego CANA 100 + MET + SU w odniesieniu do zmiany SBP

| Komparator | Zmiana SBP MD [95%CI]; mmHg | SE |
|------------|-----------------------------|-----|
| ██████████ | ██████████ | ██7 |

Tabela 39.
Wyniki porównania pośredniego CANA 300 + MET + SU w odniesieniu do zmiany SBP

| Komparator | Zmiana SBP MD [95%CI]; mmHg | SE |
|------------|-----------------------------|----|
| ██████████ | ██████████ | ██ |

Wyniki dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU (przeprowadzonego na podstawie badania bezpośredniego) w odniesieniu do zmiany SBP na podstawie których określono wartość parametru „zmiana SBP” przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 40).

Tabela 40.
Zmiana SBP dla porównania CANA vs DPP-4 (SITA) w terapii trójlekowej dodanej do MET + SU w odniesieniu do zmiany SBP

| CANA Dawka | Badanie | OI [tyg.] | CANA + MET + SU | | DPP-4 (SITA) + MET + SU | | Porównanie LSMD [95% CI] |
|------------|------------|-----------|-----------------|------------------|-------------------------|------------------|--------------------------|
| | | | N | LSM (±SE) [mmHg] | N | LSM (±SE) [mmHg] | |
| ██ | ██████████ | ██ | ██ | ██████████ | ██ | ██████████ | ██ |
| | | ██ | ██ | ██████████ | ██ | ██████████ | ██████████ |

3.2.3.4. Zmiana parametrów lipidowych

W zakresie pozostałych surogatów (pomiar TC, HDL, LDL, TRIG), które mogłyby posłużyć ocenie efektywności kanagliflozyny w porównaniu z komparatorami, w nielicznej grupie badań, w której raportowano zmiany wartości tychże parametrów względem wartości początkowych, wykazywano

przeważnie brak istotnych statystycznie zmian lub zmiany o bardzo niskich wartościach. Z tego względu, w ramach niniejszej analizy przyjęto, że stosowanie rozważanych schematów terapeutycznych nie wpływa na zmianę omawianych parametrów.

3.2.3.5. Częstość hipoglikemii

Częstość hipoglikemii na 100 pacjento-lat wyznaczono na podstawie badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej raportujących odpowiednie dane oraz danych z metaanalizy otrzymanej od Zamawiającego [36]. Częstość hipoglikemii (ogółem / łagodnych) raportowano w 5 badaniach. Wartości dla ciężkich hipoglikemii przedstawiono w 9 pracach. Wyniki uwzględnionych badań zaprezentowano w Tabeli 41.

Częstość hipoglikemii określono jako średnią ważoną z częstości raportowanych w poszczególnych badaniach (zastosowano ważenie liczbą pacjentów w badaniu, bez odniesienia do czasu trwania badania). W przypadku, gdy w badaniu raportowano inny niż 1 rok okres odniesienia obserwacji, współczynniki zostały odpowiednio przeskalowane tak, by wszystkie parametry w obliczeniach dotyczyły wystąpień hipoglikemii u jednego pacjenta w okresie roku.

Tabela 41.
Hipoglikemia – częstość na 100 pacjento-lat

| Badanie | Porównanie | OI | Interwencja | | | | | | Komparator | | | | | |
|------------|------------|----|-------------|----------------|---------|--------------------------------|---------|---------|------------|----------------|---------|--------------------------------|---------|---------|
| | | | N | Liczba zdarzeń | | Częstość (na 100 pacjento-lat) | | | N | Liczba zdarzeń | | Częstość (na 100 pacjento-lat) | | |
| | | | | Ogółem | Ciężkie | Ogółem | Ciężkie | Łagodne | | Ogółem | Ciężkie | Ogółem | Ciężkie | Łagodne |
| ██████████ | ██████████ | ■ | ■ | | | | ■ | | ■ | | | ■ | | |
| ██████████ | ██████████ | ■ | ■ | | | | ■ | | ■ | | | ■ | | |
| ██████████ | ██████████ | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ |
| ██████████ | ██████████ | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ |
| ██████████ | ██████████ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ | ■ | | | | ■ | ■ |
| ██████████ | ██████████ | ■ | | | | | | | ■ | | | ■ | ■ | ■ |
| ██████████ | ██████████ | ■ | | | | | | | ■ | ■ | | ■ | ■ | ■ |
| ██████████ | ██████████ | ■ | | | | | | | ■ | | | | ■ | |
| ██████████ | ██████████ | ■ | | | | | | | ■ | | | | ■ | |
| ██████████ | ██████████ | ■ | | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

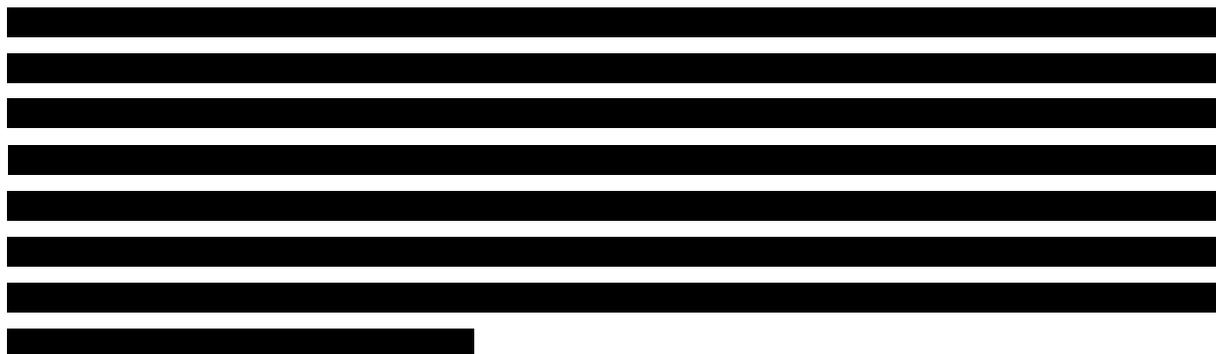


Tabela 42.
Odsetki pacjentów z hipoglikemiami łagodnymi w badaniu CANTATA-MSU

| Interwencja | Liczba pacjentów z co najmniej jednym epizodem łagodnej hipoglikemii | Liczba pacjentów | Odsetek pacjentów z co najmniej jednym epizodem łagodnej hipoglikemii |
|-------------|--|------------------|---|
| ██████████ | ■ | ■ | ████ |
| ██████████ | ■ | ■ | ████ |
| ██████ | ■ | ■ | ████ |

Porównanie kanagliflozyny ze schematem DPP-4 + MET + SU przeprowadzono na podstawie badania bezpośredniego (CANTATA-D2). W badaniu tym nie raportowano częstości hipoglikemii, a jedynie odsetek pacjentów z co najmniej jednym epizodem. Odsetki pacjentów z hipoglikemią oraz ciężką hipoglikemią były podobne dla analizowanych ramion, więc założono, że również w zakresie częstości hipoglikemii brak jest różnic między porównywanymi schematami.

Wartości przyjęte w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 43).

Tabela 43.
Częstość hipoglikemii na 100 pacjento-lat – średnie z badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej

| Interwencja/komparator | Hipoglikemia łagodna | Hipoglikemia ciężka |
|------------------------|----------------------|---------------------|
| ██████████ | ████ | ■ |
| ██████████ | ████ | ■ |
| ██████████ | ████ | ■ |
| ██████████ | ████ | ■ |
| ██████████ | ████ | ■ |
| ██████ | ████ | ■ |

| Interwencja | Parametry modelu (SE) – analiza podstawowa | Wartość minimalna | Wartość maksymalna |
|-------------|--|-------------------|--------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

3.3. Użyteczności stanów zdrowia

Występowanie cukrzycy typu 2 wiąże się z szeregiem możliwych powikłań, mających wpływ na jakość życia pacjentów. W modelu CORE uwzględniono występowanie następujących zdarzeń:

- powikłania sercowo naczyniowe:
 - zawał mięśnia sercowego (MI),
 - dławica piersiowa (AP),
 - zastoinowa niewydolność serca (CHF),
 - udar mózgu,
 - choroba naczyń obwodowych (PVD),
- schorzenia nerek:
 - nefropatia (mikroalbuminuria, proteinuria),
 - schyłkowa choroba nerek (ESRD),
 - przeszczep nerki,
- retinopatie i inne choroby narządu wzroku:
 - retinopatia cukrzycowa (i związany z nią cukrzycowy obrzęk płamki oraz utrata wzroku),
 - zaćma,
 - stopa cukrzycowa, amputacja kończyny dolnej,
 - obrzęki,
- inne:
 - kwasica ketonowa,
 - kwasica mleczanowa,
 - hipoglikemia,
 - neuropatia.

Badania, w których raportowano dane dotyczące jakości życia pacjentów z cukrzycą oraz uwzględnionymi w modelu powikłaniami zidentyfikowano w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego bazy danych MEDLINE (przez PubMed [45]). Zastosowaną strategię wyszukiwania doniesień naukowych wraz z wynikami przeszukania przedstawiono w Aneksie.

W wyniku zastosowanej strategii w bazie MEDLINE zidentyfikowano 1 330 wyników. Na podstawie lektury tytułów i abstraktów odnalezionych publikacji 71 prac przeznaczono do lektury w wersjach pełnotekstowych. Analizowano wyłącznie badania, w których jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Uwzględniając badania zidentyfikowane na podstawie referencji analiza pełnotekstowa objęła łącznie 75 publikacji.

Na etapie lektury pełnych tekstów publikacji badania włączano do dalszej analizy jeżeli spełniały następujące kryteria:

- populację objętą danym badaniem stanowili pacjenci z cukrzycą,
- oceniano jakość życia dla przynajmniej jednego z uwzględnionych w modelu powikłań lub dla cukrzycy bez powikłań,
- jakość życia mierzono kwestionariuszem EQ-5D (wykluczano badania prezentujące wyłącznie wyniki EQ-5D VAS).

W ten sposób wykluczono badania, w których raportowano użyteczność dla cukrzycy określonej ogólnie, tj. obejmującej zarówno pacjentów z poszczególnymi powikłaniami, jak i bez powikłań oraz badania, w których oceniano użyteczność dla poszczególnych powikłań w populacji ogólnej (nie zawężonej do populacji pacjentów z cukrzycą).

Łącznie w niniejszym opracowaniu opisano wyniki 28 publikacji (26 odnalezione poprzez zastosowaną strategię wyszukiwania i 2 z referencji). Charakterystyka i wyniki odnalezionych badań przedstawione zostały w kolejnych rozdziałach.

3.3.1. Odnalezione badania

W wyniku przeprowadzonego przeszukania bazy MEDLINE zidentyfikowano 28 prac (2 z nich na podstawie referencji) prezentujących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu CORE z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Ze względu na rodzaj raportowanych danych i sposób ich wykorzystania w analizie dokonano podziału odnalezionych badań na:

- oceniające użyteczności dla pacjentów z cukrzycą bez powikłań,
- oceniające użyteczności dla powikłań cukrzycy uwzględnionych w modelu:
 - raportujące użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia,
 - raportujące spadki użyteczności związane z występowaniem poszczególnych powikłań.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań uwzględnionych w analizie (Tabela 46).

Tabela 46.
Charakterystyka badań raportujących dane dotyczące użyteczności

| Publikacja | Państwo | Liczebność próby | Wiek (średnia) | Algorytm wyznaczania użyteczności | Raportowane wyniki | | |
|--------------------------|--|------------------|----------------|-----------------------------------|--------------------|-----|-----|
| | | | | | C | S | P |
| Alva 2013 [46] | Wielka Brytania | 3 380 | 67,7 | Dolan [47] | Tak | Nie | Tak |
| Dukes 2013 [48] | bd | 83 | 18–74 | Shaw [49] | Nie | Nie | Tak |
| Bagust 2005 [50] | Belgia, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja | 4 641 | 67 | | Nie | Tak | Nie |
| Clarke 2002 [51] | Wielka Brytania | 3 192 | 62 | | Tak | Tak | Nie |
| Clarke 2009 [52] | Australia, Nowa Zelandia | 7348 | 66 | Dolan [47] | Tak | Nie | Nie |
| Currie 2006 [53] | Wielka Brytania | 768 | 66 | | Tak | Tak | Tak |
| Davis 2005 [54] | Wielka Brytania | 272 | 51 | | Nie | Tak | Tak |
| Fenwick 2012 [55] | Australia | 577 | 66a | | Tak | Nie | Tak |
| Fu 2011 [56] | Stany Zjednoczone | 3178 | bd | Shaw [49] | Tak | Nie | Nie |
| Glasziou 2007 [57] | Australia | 975 | 67 | Dolan [47], Shaw [49] | Tak | Nie | Tak |
| Hunger 2012 [58] | Niemcy | 979 | 70 | Greiner [59] | Nie | Tak | Nie |
| Kontodimopolus 2012 [60] | Grecja | 319 | 65 | | Tak | Nie | Tak |
| Koopmanschap 2002 [61] | Belgia, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja | 4 189 | 66 | Dolan [47] | Tak | Nie | Nie |
| Lee 2012 [62] | Korea Południowa | 1072/858 | 57/58 | Jo [63] | Nie | Tak | Nie |
| Lloyd 2008 [64] | Wielka Brytania | 169 | 52/62 | | Tak | Nie | Tak |
| Loftus 2011 [65] | bd | 260 | 62 | Dolan [47] | Nie | Nie | Tak |
| Lucioni 2003 [66] | Włochy | 1 263 | 66 | | Tak | Nie | Nie |
| Marrett 2009 [67] | Stany Zjednoczone | 1 984 | 58 | | Tak | Tak | Tak |
| Marrett 2011 [68] | Stany Zjednoczone | 1 984 | 58 | Shaw [49] | Tak | Tak | Tak |
| O'Reilly 2011 [69] | Kanada | 1 143 | 64 | | Tak | Tak | Nie |
| Pettersson 2011 [70] | Szwecja | 412 | 69 | | Tak | Nie | Tak |
| Quah 2011 [71] | Singapur | 699 | 63 | | Tak | Nie | Tak |
| Ragnarson 2000 [72] | Szwecja | 310 | 67 | Dolan [47] | Nie | Tak | Tak |
| Redekop 2002 [73] | Holandia | 1136 | 65 | | Tak | Tak | Nie |
| Sakamaki 2006 [74] | Japonia | 220 | 63 | Tsuchiya [75] | Tak | Nie | Tak |

| Publikacja | Państwo | Liczebność próby | Wiek (średnia) | Algorytm wyznaczenia użyteczności | Raportowane wyniki | | |
|--------------------|-------------------|------------------|----------------|--------------------------------------|--------------------|-----|-----|
| | | | | | C | S | P |
| Sakthong 2008 [76] | Tajlandia | 303 | 62 | Dolan [47], Shaw [49], Tsuchiya [75] | Tak | Nie | Tak |
| Solli 2010 [77] | Norwegia | 356 | 64 | Dolan [47] | Tak | Tak | Nie |
| Sundaram 2009 [78] | Stany Zjednoczone | 385 | bd | Shaw [49] | Tak | Nie | Nie |

S – spadki użyteczności dla powikłań; C – użyteczności dla cukrzycy bez powikłań; P – użyteczności dla powikłań; a) mediana

3.3.1.1. Użyteczność dla cukrzycy bez powikłań

Użyteczność dla cukrzycy bez powikłań oceniana była w 19 spośród 28 uwzględnionych badań:

Celem badania Alva 2013 było oszacowanie wpływu powikłań związanych z cukrzycą (zawał mięśnia sercowego, choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, niewydolność serca, amputacja, pogorszenie ostrości wzroku) na jakość życia pacjentów. Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusze EQ-5D uzupełnione przez pacjentów uczestniczących w badaniu UKPDS w 1997 i 2007 roku. Ze względu na brak użyteczności z wyszczególnieniem powikłań (podano jedynie użyteczność dla stanu „cukrzyca z powikłaniami”) nie uwzględniono tejże pracy przy analizie użyteczności dla powikłań cukrzycy.

W badaniu Solli 2010 raportowano wyniki badania, w którym oceniano jakość życia chorych na cukrzycę oraz wpływ powikłań cukrzycowych na wskaźnik EQ-5D. Populacja licząca 1 000 osób z cukrzycą typu 1 i 2 w Norwegii otrzymała kwestionariusz zawierający pytania o cechy społeczno-demograficzne, korzystanie z opieki zdrowotnej, powikłania cukrzycy oraz kwestionariusz EQ-5D.

W publikacji Currie 2006 analizowano jakość życia pacjentów z cukrzycą związaną z występującymi u nich epizodami hipoglikemii. Jakość życia oceniana była z pośrednim wykorzystaniem skali HFS (*Hypoglycaemia Fear Survey*) – oszacowano zmiany w ocenie w skali HFS związane z występowaniem epizodów hipoglikemii oraz spadek użyteczności związany z jednostkową zmianą oceny w skali HFS.

Badanie Clarke 2009 raportowało zależność między użytecznościami uzyskanymi z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D oraz ryzykiem występowania przyszłych zdarzeń wieńcowych, innych powikłań i śmiertelności u osób z cukrzycą typu 2. Przeprowadzono pięcioletnie badanie kohortowe obejmujące 7 348 chorych z cukrzycą typu 2 w wieku pomiędzy 50. a 75. rokiem życia.

W badaniu Glasziou 2007 dokonano porównania użyteczności uzyskanych na podstawie różnych kwestionariuszy oceny jakości życia i różnych algorytmów przeliczania wyników kwestionariuszy na użyteczności w populacji chorych na cukrzycę typu 2. Do badania włączono pacjentów uczestniczących w badaniu ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation*).

W pracy Kontodimopoluos 2012 porównano czułość różnych narzędzi pomiaru jakości życia (EQ-5D, SF-6D i 15D) w ocenie skutków powikłań cukrzycy. Badanie przeprowadzono na podstawie danych uzyskanych od 319 chorych z cukrzycą typu 2 z występowaniem lub bez występowania chorób współistniejących i powikłań.

W publikacji Koopmanschap 2002 uwzględniono wyniki oceny jakości życia uzyskane od pacjentów uczestniczących w badaniu CODE-2 (*Cost of Diabetes in Europe – Type II study*), którego głównym celem była ocena kosztów leczenia cukrzycy w Europie. Badanie objęło 4 189 pacjentów. Wyniki badania CODE-2 przedstawione zostały również w 3 innych publikacjach opisanych w niniejszym dokumencie (Lucioni 2003, Redekop 2002 i Bagust 2005).

Celem badania Redekop 2012 była identyfikacja cech pacjentów z cukrzycą typu 2 mających związek z jakością życia i satysfakcją z leczenia. W publikacji wykorzystano wyniki holenderskiego ramienia badania CODE-2.

W badaniu Lucioni 2003 oszacowano koszty związane z cukrzycą typu 2 we Włoszech oraz dokonano oceny wpływu powikłań cukrzycy na jakość życia. Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki włoskiego ramienia badania CODE-2.

W pracy Clarke 2002 dokonano oceny wpływu powikłań związanych z cukrzycą na jakość życia pacjentów. Wykorzystano dane dotyczące pacjentów uczestniczących w badaniu UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), które przeprowadzone zostało w 1996 r.

Celem badania Marrett 2009 było zbadanie związku między działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz jakością życia pacjentów z cukrzycą typu 2. W internetowym badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wzięło udział łącznie 1 984 osoby.

W pracy Fu 2011 porównano jakość życia pacjentów z cukrzycą z występowaniem oraz bez występowania powikłań makronaczyniowych. Uwzględniono dane z badania ankietowego MEPS (*Medical Expenditure Panel Survey*) z lat 2001 i 2003.

Celem badania O'Reilly 2011 była analiza zależności między występowaniem powikłań związanych z cukrzycą typu 2 oraz spadkiem użyteczności. Uwzględniono 1 143 chorych z cukrzycą typu 2, a wyniki uzyskano przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

W badaniu Lloyd 2008 wyszczególniono 5 stanów zdrowia związanych z retinopatią cukrzycową (ostrość widzenia w określonych przedziałach oraz „widzenie ruchów ręki” i „zdolność liczenia palców”). Pomiaru jakości życia związanej ze zdrowiem dokonano m.in. z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Dodatkowo uwzględniono występowanie neuropatii i nefropatii cukrzycowej, dla których użyteczność podano jednak jedynie dla metody SG.

Badanie Pettersson 2011 było wielośrodowym badaniem, do którego włączono grupę osób rekrutowaną przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Dane dotyczące cech pacjentów i dane medyczne zebrane zostały *online*. Pacjenci wypełniali kwestionariusze dotyczące jakości życia (EQ-5D), a także niepokoju związanego z hipoglikemią w ciągu ostatnich 6 miesięcy, cech demograficznych i występowania epizodów hipoglikemii

W badaniu Sakamaki 2006 uwzględniono 220 pacjentów z cukrzycą typu 2. W celu zmierzenia jakości życia wykorzystano japońską wersję kwestionariusza EQ-5D. Zbadano również zależność pomiędzy stanem klinicznym a stanem zdrowia.

W pracy Sakthong 2008 zbadano różnice pomiędzy wskaźnikami EQ-5D w przypadku trzech różnych wag preferencji (dla populacji z Wielkiej Brytanii, Stanów Zjednoczonych i Japonii). Do badania włączono 303 osoby z cukrzycą typu 2 leczone ambulatoryjnie. Wyniki dla brytyjskich i japońskich wag preferencji nie różniły się między sobą, natomiast wartości użyteczności generowane z wykorzystaniem amerykańskich wag preferencji były wyższe niż użyteczności generowane z wykorzystaniem brytyjskich i japońskich wag preferencji.

W publikacji Quah 2011 przedstawiono wyniki badania przekrojowego przeprowadzonego wśród 699 pacjentów z cukrzycą. Badanie przeprowadzane zostało podczas rutynowych wizyt pacjentów. Pacjenci wypełniali kwestionariusz składający się z 2 części: części dotyczącej cech socjodemograficznych i występowania powikłań oraz kwestionariusza SF-36 i EQ-5D.

Celem badania Sundaram 2009 była ocena różnic pomiędzy ogólną jakością życia i jakością życia związaną ze zdrowiem u pacjentów z cukrzycą typu 2. W badaniu uwzględniono pacjentów klinik ambulatoryjnych, którzy wypełniali kwestionariusze na temat ogólnego stanu zdrowia. Pomiaru jakości życia związanej ze zdrowiem dokonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz drugiej wersji kwestionariusza SF-12.

Dane dotyczące użyteczności dla cukrzycy bez powikłań wykazują wyraźny rozrzut między badaniami (Tabela 47). Jedną z przyczyn różnic jest zapewne rozbieżność w definicji stanu „cukrzyca bez powikłań” pomiędzy publikacjami. Określenie stanu zdrowia jako „brak powikłań” we włączonych badaniach oznacza brak powikłań uwzględnionych w danym badaniu, co nie oznacza, że nie występowały inne powikłania uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 47.
Użyteczności dla cukrzycy bez powikłań

| Publikacja | Użyteczność |
|------------|-------------|
| ██████████ | ██ |
| ██████████ | ██ |
| ██████████ | ██ |
| ██████████ | ██ |
| ██████████ | ██ |

| Badanie | Stan | Zmiana użyteczności |
|------------|------------|---------------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] |

3.3.1.3. Użyteczności dla powikłań

Użyteczności dla powikłań cukrzycy raportowano w 14 spośród 28 uwzględnionych badań:

W badaniu Loftus 2011 dokonano porównania jakości życia oraz ostrości widzenia u pacjentów z cukrzycowym obrzękiem płamki leczonych pegaptanibem oraz placebo. Wyniki badania wskazują, że stosowanie pegaptanibu wpływa na poprawę ostrości widzenia i związanej z tym jakości życia.

| Badanie | Stan | Użyteczność |
|------------|------------|-------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | |

3.3.2. Dane uwzględnione w analizie

Wyjściowe wartości użyteczności dla pacjentów z cukrzycą bez powikłań są znacząco różne w poszczególnych badaniach (szczegóły w rozdziale 3.3.1.1). Dlatego w niniejszej analizie uwzględniono głównie badania, w których został oszacowany wpływ powikłań na wartość użyteczności wyrażony jako spadek użyteczności następujący w związku z jego wystąpieniem. Dzięki takiemu podejściu bez znaczenia w kontekście inkrementalnych wyników analizy pozostaje wyjściowa wartość użyteczności dla pacjentów z cukrzycą bez powikłań. Wyniki badań, w których szacowano tylko wartość użyteczności związaną z wystąpieniem powikłań wykorzystano wyłącznie w przypadku powikłań, dla których nie odnaleziono badań oceniających spadków użyteczności.

Niektóre odnalezione badania podają użyteczność u pacjentów z poszczególnymi powikłaniami, jak również bez tych powikłań. Mimo że wyniki takich badań pozwalają wyznaczyć spadek użyteczności związany z danym powikłaniem, oszacowana w ten sposób wartość cechuje się niższą wiarygodnością niż spadki użyteczności oszacowane bezpośrednio w badaniach. Oprócz wystąpienia danego powikłania uwzględnia ona potencjalnie również inne cechy pacjentów wpływające na różnice w uzyskanych wartościach użyteczności, np. wiek, czas trwania cukrzycy. W przypadku danych wykorzystywanych w niniejszej analizie cechy te nie powinny różnić się w populacjach pacjentów bez powikłań i z rozważanymi powikłaniami.

Podstawowym źródłem danych o użytecznościach stanów zdrowia w analizie jest badanie Clarke 2002. Oszacowano w nim spadki użyteczności dla 6 powikłań uwzględnionych w modelu CORE, a także uwzględniono użyteczność dla pacjentów z cukrzycą bez powikłań. W badaniu zostały ocenione spadki użyteczności u pacjentów z cukrzycą w zależności od czasu, jaki upłynął od momentu wystąpienia poszczególnych powikłań (mniej niż rok od wystąpienia powikłania / ponad rok od wystąpienia powikłania). Różnice pomiędzy oszacowanymi spadkami użyteczności dla różnych okresów od wystąpienia poszczególnych powikłań są nieistotne statystycznie, dlatego w analizie wykorzystano wyniki uzyskane w badaniu przy zastosowaniu modelu nieuwzględniającego czasu od wystąpienia poszczególnych powikłań. W analizie zostały wykorzystane wyniki uzyskane dla modelu statystycznego Tobit, który nie uwzględniał czynników innych niż powikłania (w przypadku modelu uwzględniającego czas od wystąpienia powikłań uwzględnione zostały oprócz powikłań wiek, płeć oraz czasu od diagnozy cukrzycy). Dane z badania Clarke 2002, które zostały wykorzystane w analizie, zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 50).

Tabela 50.
Dane dotyczące użyteczności z badania Clarke 2002 wykorzystane w analizie

| Stan | Użyteczność/zmiana użyteczności |
|------------|---------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Następnym źródłem danych wykorzystanym w analizie jest badanie Bagust 2005. W badaniu tym oceniano wpływ dziewięciu powikłań cukrzycy na jakość życia pacjentów. Trzy z tych powikłań zostały rozważone również w badaniu Clarke 2002 (SVL, amputacja, udar). Wartości spadku powikłań dla pozostałych sześciu powikłań uwzględniono w analizie. W modelu stworzonym w celu oszacowania wpływu powikłań na jakość życia pacjentów oprócz powikłań uwzględniono również wiek, płeć, czas od diagnozy cukrzycy oraz występowanie depresji. Zmienne wiek, płeć i czas od diagnozy cukrzycy nie mają wpływu na spadki użyteczności dla poszczególnych powikłań, jakie uwzględnione powinny zostać w niniejszej analizie (wiek, płeć i czas od diagnozy cukrzycy pozostają niezmiennymi w przypadku wystąpienia poszczególnych powikłań). Wystąpienie powikłań może wiązać się jednak z wystąpieniem depresji, które nie jest bezpośrednio uwzględnione w niniejszej analizie. Dlatego też w przypadku wykorzystania w analizie danych z badania Bagust 2005, oprócz spadku użyteczności oszacowanego w badaniu dla powikłań, należy uwzględnić także spadek użyteczności na skutek depresji, jeżeli pojawienie się depresji miało związek z wystąpieniem powikłania. Nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby oszacować wzrost częstości występowania depresji w związku z występowaniem powikłań uwzględnionych w badaniu Bagust 2005, dlatego czynnik ten nie został uwzględniony w analizie. Może się to wiązać z niedoszacowaniem wpływu powikłań na spadek użyteczności. Mając to na uwadze, w przypadku powikłań, dla których dane dostępne były zarówno w badaniu Bagust 2005 jak i Clarke 2002, w analizie wykorzystano dane z badania Clarke 2002. Spadki użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia, które zostały zaczerpnięte z badania Bagust 2005 zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 51).

W badaniu Bagust 2005 oceniano użyteczność dla ESRD (stan obejmujący pacjentów dializowanych oraz po przeszczepie nerki). W badaniu nie podano informacji odnośnie odsetków pacjentów oceniających użyteczność dla poszczególnych grup pacjentów z ESRD (dializa otrzewnowa, hemodializa, przeszczep nerki). Wyniki przeprowadzonej analizy danych dotyczących użyteczności dla pacjentów dializowanych i po przeszczepie nerki (analizie poddano badania oceniające użyteczność w wymienionych grupach pacjentów odnalezione dzięki zastosowaniu strategii

wyszukiwania przedstawionej w Aneksie – strategia identyczna jak ta wykorzystana w celu identyfikacji badań oceniających użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie) wskazują, że użyteczności dla hemodializ (HD) i dializ otrzewnowych (PD) są zbliżone, a użyteczność u pacjentów po przeszczepie nerki jest znacznie wyższa niż u pacjentów dializowanych.

[Redacted table content]

Tabela 51.
Dane dotyczące użyteczności z badania Bagust 2005 wykorzystane w analizie

| Stan | Zmiana użyteczności |
|------------|---------------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

Spadki użyteczności dla względnie dużej liczby powikłań uwzględnionych w analizie raportowane były również w badaniach Currie 2006, Lee 2012 i Solli 2010 (szczegóły w Tabela 48). W badaniu Solli 2010 uwzględniono dodatkowo kilka innych parametrów (m.in. opieka osób trzecich, ilość hospitalizacji w ciągu ostatnich 6 miesięcy, otrzymywanie świadczeń pieniężnych w związku z niepełnosprawnością). Uwzględnienie danych z badania w analizie wiązałoby się z koniecznością przeliczenia spadków dla poszczególnych powikłań z uwzględnieniem wspomnianych czynników. Badanie Lee 2012 przeprowadzono w Korei Południowej i zastosowano w nim koreański algorytm przeliczania wyników kwestionariusza EQ-5D na użyteczności. Celem badania Currie 2006 była ocena wpływu hipoglikemii na jakość życia pacjentów z cukrzycą. W związku z opisanymi spostrzeżeniami oraz ze znacznie mniejszymi populacjami pacjentów objętymi badaniami Solli 2010, Lee 2012 i Currie 2006 w porównaniu z badaniami Clarke 2002 i Bagust 2005 (szczegóły przedstawia Tabela 46) dane z opisywanych badań dla powikłań, dla których dostępne były dane w publikacjach Clarke 2002 i Bagust 2005 nie zostały uwzględnione w analizie.

Spadki użyteczności w przypadku hipoglikemii raportowane były w badaniach Currie 2006, Marrett 2011 (te same wyniki – w mniej szczegółowej formie – przedstawiono również w publikacji Marrett 2009) oraz Davis 2005.

W badaniu Currie 2006 dokonano pośredniego wykorzystania skali HFS (*Hypoglycaemia Fear Survey*) w celu oceny jakości życia pacjentów doświadczających hipoglikemii. Oszacowano spadek użyteczności związany z wystąpieniem ciężkiej hipoglikemii (wymagającej pomocy osób trzecich) oraz symptomatycznej hipoglikemii (łagodnej lub umiarkowanej hipoglikemii, niewymagającej pomocy osób trzecich). Użyteczności obliczone zostały jako iloczyny spadku użyteczności związanego ze zmianą o 1 pkt w skali HFS oraz wielkości zmiany HFS w przypadku wystąpienia rozważanych epizodów hipoglikemii w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Oszacowane spadki użyteczności odnosiły się do najcięższego z epizodów hipoglikemii odnotowanego w rozważanym okresie czasu.

W badaniu Marrett 2011 oszacowano wpływ hipoglikemii na jakość życia z uwzględnieniem 4 stopni ciężkości powikłania (łagodna, umiarkowana, ciężka, bardzo ciężka hipoglikemia). Przedstawione w publikacji wyniki dotyczą wpływu symptomów hipoglikemii na jakość życia w okresie 6 miesięcy przed przeprowadzeniem badania, bez względu na ilość epizodów hipoglikemii we wspomnianym okresie. Badanie nie przedstawia wyników dotyczących wpływu pojedynczego epizodu hipoglikemii na jakość życia pacjentów.

Badanie Davis 2005 zawiera wyniki oszacowania spadku użyteczności związanego z pojedynczym epizodem ciężkiej hipoglikemii dla pacjentów z cukrzycą typu 1. Nie przedstawiono szczegółowych informacji odnośnie sposobu wyznaczenia spadków użyteczności dla hipoglikemii (publikacja Davis 2005 dostępna wyłącznie w postaci abstraktu).

W analizie uwzględniono dane z badania Currie 2006. Badania Marrett 2011 i Davis 2005 zostały odrzucone ze względu na brak odpowiednich danych (Marrett 2011) i dane dla cukrzycy typu 1 oraz brak pełnego tekstu publikacji (Davis 2005). Ostatecznie przyjęto dane na podstawie badania Currie 2006.

Wartości zmian użyteczności dla hipoglikemii uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 52).

Tabela 52.
Spadek użyteczności dla hipoglikemii uwzględniony w analizie – Currie 2006

| Stan | Zmiana użyteczności |
|----------------------|---------------------|
| ████████████████████ | ████ |
| ████████████████████ | ████ |

W badaniu Bagust 2005 oprócz spadków użyteczności dla powikłań opisanych wyżej raportowano również spadek użyteczności związany z nadwagą. Założono, że wzrost BMI o każdy 1 kg/m² powyżej poziomu 25 kg/m² wiąże się z określonym spadkiem użyteczności. Dane dotyczące jakości życia pacjentów z nadwagą przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 53).

Tabela 53.
Zmiana użyteczności dla nadwagi uwzględniona w analizie – Bagust 2005

| Stan | Zmiana użyteczności |
|----------------------|---------------------|
| ████████████████████ | ████ |

W przypadku spadku użyteczności dla zaćmy uwzględniono dane z badania Lee 2012. Jest to jedyne odnalezione badanie zawierające spadek użyteczności związany z wystąpieniem zaćmy u pacjentów z cukrzycą. Dane pochodzące z tego badania wykorzystane w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 54).

Tabela 54.
Zmiana użyteczności dla zaćmy uwzględniona w analizie – Lee 2012

| Stan | Zmiana użyteczności |
|------|---------------------|
| ████ | ████ |

Zidentyfikowano jedną publikację raportującą spadek użyteczności związany z wystąpieniem retinopatii – Lee 2012. W żadnym z odnalezionych badań nie raportowano natomiast spadku użyteczności związanego z wystąpieniem cukrzycowego obrzęku płamki. W badaniu Lee 2012 przedstawiono tylko wartość spadku użyteczności dla retinopatii bez rozróżnienia na retinopatię nieproliferacyjną i retinopatię proliferacyjną. Dane dotyczące retinopatii nieproliferacyjnej, retinopatii grożącej utratą wzroku oraz cukrzycowego obrzęku płamki przedstawione były natomiast w publikacji Fenwick 2012. W badaniu tym nie oszacowano wprawdzie spadków użyteczności związanych z wystąpieniem wspomnianych powikłań, przedstawiono natomiast użyteczności dla pacjentów bez wymienionych powikłań oraz dla pacjentów, u których one występują. Ze względu na brak innych danych w analizie uwzględniono spadki użyteczności wyznaczone na podstawie wyników badania Fenwick 2012. Przyjęto, że spadek użyteczności dla retinopatii nieproliferacyjnej oraz cukrzycowego obrzęku płamki odpowiada spadkowi wyznaczonemu na podstawie wyników badania Fenwick 2012 dla umiarkowanej nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej i/lub umiarkowanego cukrzycowego obrzęku płamki. Dla retinopatii proliferacyjnej założono wartość uzyskaną na podstawie raportowanych w badaniu wyników dla retinopatii grożącej utratą wzroku (Tabela 55).

Tabela 55.
Spadki użyteczności dla retinopatii oraz cukrzycowego obrzęku płamki uwzględnione w analizie – Fenwick 2012

| Stan | Zmiana użyteczności |
|----------------------|---------------------|
| ████████████████████ | ████ |
| ████████████████████ | ████ |
| ████████████████████ | ████ |

Nie odnaleziono danych wskazujących, że występowanie mikroalbuminurii, kwasicy mleczanowej, kwasicy ketonowej oraz obrzęków wpływa na zmianę jakości życia pacjentów. Wprawdzie badanie

Redekop 2002 raportowało spadek użyteczności dla mikroalbuminurii, jednak uzyskany wynik był nieistotny statystycznie. Z tego względu dla wymienionych powikłań przyjęto użyteczności jak dla cukrzycy typu 2 bez powikłań.

W kolejnej tabeli (Tabela 56) zestawiono wszystkie wartości użyteczności / spadków użyteczności dla uwzględnionych w analizie stanów zdrowia. Wartości przedstawiono w postaci danych implementowanych do modelu CORE (część danych implementowanych jako użyteczności, pozostałe jako spadki użyteczności). Dodatkowo przedstawiono odchylenia standardowe dla poszczególnych parametrów wyznaczone na podstawie raportowanych w publikacjach przedziałów ufności (dane oszacowane na potrzeby PSA).

Tabela 56.
Wartości użyteczności przyjęte w analizie

| Stan | Użyteczność / zmiana użyteczności | SD | Źródło danych |
|------------|-----------------------------------|------------|---------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| Stan | Użyteczność / zmiana użyteczności | SD | Źródło danych |
|------------|-----------------------------------|------------|---------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Zestaw danych dotyczących użyteczności uwzględniony w niniejszej analizie w przypadku większości stanów zdrowia pokrywa się z parametrami przedstawionymi przez autorów najnowszego zidentyfikowanego przeglądu prac z zakresu użyteczności w cukrzycy typu 2, tj. przeglądu systematycznego Beaudet 2012 [79] (praca prezentowana na konferencji ISPOR w Berlinie w listopadzie 2012).

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Rozróżnienie implementowanych w modelu danych dotyczących użyteczności na wartości użyteczności (dla stanów przewlekłych) oraz spadki użyteczności (dla zdarzeń nagłych takich jak: zawał serca, udar, amputacja i hipoglikemia) jest istotne z punktu widzenia sposobu kalkulacji użyteczności będącej wypadkową wszystkich powikłań występujących u pacjenta w danym cyklu. W przypadku, gdy u pacjenta występuje w danym cyklu więcej niż jedno powikłanie przewlekłe, pacjentowi naliczana jest użyteczność odpowiadająca powikłaniu, dla którego przypisana jest najniższa wartość użyteczności. Występowanie zdarzeń nagłych, dla których naliczane są spadki użyteczności, wpływa natomiast na obniżenie wartości użyteczności wyznaczonej w sposób opisany powyżej o przypisany dla danego zdarzenia spadek użyteczności, przy czym obniżenie użyteczności naliczane jest wyłącznie w cyklu, w którym wystąpi zdarzenie. Przykładowo, jeżeli u pacjenta w danym cyklu występuje retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (użyteczność – 0,715) oraz niewydolność serca (użyteczność – 0,677) oraz w tym samym cyklu u pacjenta wystąpi udar mózgu (spadek użyteczności – 0,164), użyteczność opisanego stanu zdrowia wyniesie 0,513 (spadek użyteczności związany z udarem naliczony względem użyteczności dla stanu zdrowia charakteryzującego się niższą użytecznością, czyli w omawianym przypadku CHF).

3.4. Dawkowanie

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [3] zalecana dawka początkowa Invokany to 100 mg podawana raz na dobę. U pacjentów tolerujących dawkę 100 mg kanagliflozyny, którzy mają $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² lub $CrCl \geq 60$ ml/min i wymagają lepszej kontroli glikemii można zwiększyć dawkę do 300 mg.

Dawki insuliny wyznaczono w oparciu o badania uwzględnione w analizie efektywności klinicznej (badania włączone do analizy jakościowej, których okres nie przekraczał 30 tygodni) oraz dane z metaanalizy otrzymanej od Zamawiającego [36]. Łącznie uwzględniono 4 badania raportujące dawki końcowe rozważanych interwencji (IGlar, MIX). Ze względu na brak badań oceniających efektywność schematu NPH + MET + SU w analizie efektywności klinicznej oraz przeglądzie otrzymanym od Zamawiającego, w analizie założono, że dawkowanie insuliny NPH jest równoważne dawkowaniu dla IGlara. Dawkowanie i efektywność terapii schematami NPH + MET + SU i MIX + MET + SU zostały określone na podstawie tych samych badań klinicznych, zatem założenia dotyczące dawkowania odpowiadają efektywności interwencji założonej w analizie. Wyniki badań przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 57).

Tabela 57.
Dawki leków raportowane w badaniach, populacja trójlekowa

| Badanie | Porównanie | MIX | | IGlar | |
|------------------------|----------------|-----|-----------------------|-------|-----------------------|
| | | N | Dawka | N | Dawka |
| Heine 2005 [40] | EXE10 vs IGLar | - | - | 260 | 25 IU |
| Russel-Jones 2009 [39] | IGlar vs PLC | - | - | 232 | 24 IU |
| Strojek 2009 [37] | MIX vs IGLar | 225 | 26,44 ^a IU | 232 | 23,94 ^a IU |
| Kalra 2010 [38] | MIX vs IGLar | 76 | 29,89 ^a IU | 79 | 27,01 ^a IU |

a) w badaniu podano dawkę na kg masy ciała, masę ciała obliczono na podstawie BMI i podanego przyrostu wagi pacjentów w okresie badania przy założeniu wzrostu 1,67 m

3.4.1. Metformina i pochodne sulfonilomocznika

Na podstawie zdefiniowanych dawek dobowych (DDD) ustalono dawkowanie OAD. Rozważono trzy refundowane w Polsce preparaty SU: glimepiryd, gliklazyd i glipizyd (Tabela 58). Są to równocześnie jedyne pochodne sulfonilomocznika refundowane w Polsce.

Tabela 58.
Dobowe dawki MET i SU

| OAD | DDD / wielkość dawki w analizie |
|-----------------------|---------------------------------|
| MET | 2000 mg |
| SU: Glimepiryd | 2 mg |
| SU: Gliklazyd | 60 mg |
| SU: Glipizyd | 10 mg |

DDD – zdefiniowana dawka dobową

3.4.2. Leki z grupy DPP-4

Dawki leków z grupy DPP-4 wyznaczono w oparciu o wyniki 5 badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej (badania włączone do analizy ilościowej). Efektywność terapii dla porównań z lekami z grupy DPP-4 została określona na podstawie badań bezpośrednich porównujących kanagliflozynę z sitagliptyną. Jednak porównanie przeprowadzono z całą klasą leków DPP-4. Z tego względu koszt klasy DPP-4 określono jako średni koszt leków z tej grupy.

W analizie uwzględniono dobową dawkę SITA 100 mg, SAX 5 mg oraz VLD 100 mg (Tabela 59).

Tabela 59.
Dobowe dawki DPP-4

| Interwencja | Badanie | N | Dawka |
|-------------|-----------------------|-----|---------------------------|
| SITA | Hermansen 2007 [80] | 115 | 100 mg |
| | CANTATA-D2 [34] | 378 | 100 mg |
| | CANTATA-D [32] | 366 | 100 mg |
| | Średnia | | 100 mg |
| SAX | Moses 2013 [41] | 129 | 5 mg |
| VLD | Lukashevich 2012 [42] | 158 | 100 mg^a |

a) dawkowanie dwa razy dziennie po 50 mg

3.4.3. Insuliny

Średnią lub końcową dawkę insuliny w schemacie z OAD raportowano w 4 uwzględnionych badaniach. Średnie dawki insuliny (IGlar i MIX) obliczono jako średnią dawek z badań ważoną liczebnością badanych grup.

Dawkowanie IGLar przedstawiono w 4 pracach (łącznie IGLar stosowało 805 osób). Dawkowanie mieszanek insuliny wyznaczono w oparciu o 2 badania raportujące wyniki łącznie dla 301 osób. Nie uwzględniono danych z badania Bergenstal 2009 (włączonego do metaanalizy otrzymanej od Zamawiającego) ze względu na wyraźnie odbiegającą populację włączoną do badania (średnie początkowe HbA1c powyżej 10%) i co za tym idzie konieczność zastosowania znacząco wyższych

dawkę insulin. Średnie dawki wyznaczone na podstawie powyższych badań wynosiły 25 IU dla IGlär oraz 27 IU dla mieszanek insulin (Tabela 60).

Tabela 60.
Dobowe dawki insulin, populacja trójlekowa

| Interwencja | Badanie | N | Dawka | Średnia dawka |
|-------------|------------------------|-----|----------|---------------|
| IGlär | Heine 2005 [40] | 260 | 25 IU | 25 IU |
| | Russel-Jones 2009 [39] | 232 | 24 IU | |
| | Strojek 2009 [37] | 232 | 23,94 IU | |
| | Kalra 2010 [38] | 79 | 27,01 IU | |
| MIX | Strojek 2009 [37] | 225 | 26,44 IU | 27 IU |
| | Kalra 2010 [38] | 76 | 29,89 IU | |

3.5. Koszty terapii

3.5.1. Cena kanagliflozyny

Cenę kanagliflozyny (Invokana, 30 x 100 mg i Invokana, 30 x 300 mg) ustalono na podstawie danych uzyskanych od Zamawiającego. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] (Tabela 61).

Tabela 61.
Ceny kanagliflozyny – [redacted]

| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] (Tabela 62).

Tabela 62.
Ceny kanagliflozyny - [REDACTED]

| | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

3.5.2. Ceny preparatów insulin i leków przeciwcukrzycowych

3.5.2.1. Preparaty refundowane

Ceny preparatów insulin

Ceny preparatów insulin ustalono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 [4]. W zestawieniu wyróżniono mieszanki insulin oraz insulinę NPH. Zaprezentowane w poniższej tabeli ceny są średnimi cenami insulin ważone sprzedażą poszczególnych preparatów z danej grupy w 2013 roku (Tabela 63). Szczegółowe zestawienie cen poszczególnych preparatów przedstawiono w Aneksie.

Tabela 63.
Ceny insulin na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku [zł]

| Rodzaj insuliny | Odpłatność NFZ za 100 IU | Odpłatność pacjenta za 100 IU | NFZ + Pacjent za 100 IU |
|-----------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| NPH | 6,24 | 0,46 | 6,70 |
| MIX | 6,24 | 1,34 | 7,58 |

Ceny OAD

Ceny doustnych leków przeciwcukrzycowych wyznaczono w oparciu o obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku [4]. Przeciętne koszty terapii OAD dla danej substancji oszacowano uśredniając koszty terapii poszczególnymi preparatami – średnia ważona zużyciem leków w 2013 roku (dane na podstawie właściwego komunikatu NFZ [81]) (Tabela 64).

Tabela 64.
Ceny OAD

| Substancja czynna | Odpłatność NFZ za 1g | Odpłatność pacjenta za 1g |
|-------------------|----------------------|---------------------------|
| Metformina | 0,15 zł | 0,18 zł |
| Glimepiryd | 80,21 zł | 76,49 zł |
| Gliklazyd | 2,57 zł | 9,76 zł |
| Glipizyd | 6,13 zł | 40,00 zł |

3.5.2.2. Preparaty nierefundowane

| |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

Tabela 65.
Ceny nierefundowanych preparatów przeciwcukrzycowych z grupy DPP-4

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

3.5.3. Ceny testów paskowych

Na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku [4] wyznaczono ceny testów paskowych w podziale pomiędzy grupy pacjentów korzystających z odpowiednich poziomów dofinansowania. Zużycie testów paskowych określono na podstawie właściwego komunikatu NFZ [81] dla dwóch możliwych opcji odpłatności (ryczałt, dopłata 30%). Wyznaczone ceny zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 66).

Tabela 66.
Koszty testów paskowych

| Rozważana grupa pacjentów | Kategoria kosztowa | Koszt testu paskowego | | |
|---------------------------|------------------------------------|-----------------------|---------|---------------|
| | | NFZ | Pacjent | NFZ + Pacjent |
| Grupa z dopłatą 30% | Koszt opakowania | 27,84 | 12,63 | 40,47 |
| | Koszt pojedynczego testu paskowego | 0,56 | 0,25 | 0,81 |
| Grupa na ryczałcie | Koszt opakowania | 36,56 | 3,91 | 40,47 |
| | Koszt pojedynczego testu paskowego | 0,73 | 0,08 | 0,81 |

3.5.4. Roczne koszty terapii

W oparciu o średnie dawki leków z badań randomizowanych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej oraz cen jednostkowych leków przedstawionych w poprzedniej części rozdziału wyznaczono roczne koszty terapii dla schematów uwzględnionych w analizie. Konsekwentnie, w przypadku dawek raportowanych w badaniach RCT w schematach +/- OAD, przyjęto założenie, że prezentowane dawki dotyczą schematu z OAD, w związku z czym w każdym ze schematów w skojarzeniu z OAD dodano roczne koszty SU i MET.

W przypadku gdy grupa leków (np. mieszanki insulinowe) obejmowała wiele preparatów, średnią cenę jednostkową wyznaczono biorąc pod uwagę udziały w rynku poszczególnych preparatów. Założono, że leki przyjmowane są przez pacjentów średnio przez 365,25 dni w roku. Zestawienie rocznych kosztów terapii w rozważanych schematach przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 67).

W zestawieniu przedstawione zostały całkowite koszty prowadzenia terapii – z uwzględnieniem głównego leku dla przeprowadzanego porównania, doustnych leków przeciwcukrzycowych (pochodne sulfonilomocznika i metformina) oraz koszty zużytych testów paskowych. Roczny koszt pochodnych sulfonilomocznika wyznaczono na podstawie kosztów pochodnych sulfonilomocznika refundowanych w Polsce (glimepiryd, gliklazyd, glipizyd), poszczególne koszty ważono udziałami DDD w rynku poszczególnych substancji. Ponadto przyjęto założenie, że pacjenci w schematach bez insuliny zużywają 1 pasek dziennie, natomiast pacjenci leczeni schematem z insuliną zużywają 2 testy paskowe w ciągu dnia. Z powodu braku refundacji, w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów igieł do wstrzykiwaczy.

Roczne koszty terapii przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 67).

Tabela 67.
Roczne koszty terapii

| | [Redacted] | | [Redacted] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

3.5.5. Koszty działań niepożądanych

Wyniki analizy efektywności klinicznej wskazują, że różnice w częstości występowania większości działań niepożądanych związanych ze stosowanymi terapiami są nieistotne statystycznie. Istotne statystycznie różnice stwierdzono dla następujących zdarzeń niepożądanych:

- zakażenia dróg moczowych,
- zakażenia grzybicze pochwy i sromu,
- grzybica narządów płciowych mężczyzn.

Zestawienie kosztów działań niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 68). Szczegółową analizę kosztów działań niepożądanych przedstawiono w Aneksie. Koszty działań niepożądanych nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie ze względu na brak możliwości implementacji w modelu oraz potencjalnie niewielki wpływ na wyniki analizy.

Tabela 68.
Koszty działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kanagliflozyny

| Działanie niepożądane | Koszty | |
|-----------------------|-----------------|---------------------------|
| | Perspektywa NFZ | Perspektywa NFZ + pacjent |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

3.6. Koszty stanów uwzględnionych w modelu CORE

W niniejszym rozdziale przedstawiono przyjęte w analizie założenia odnośnie kosztów stanów uwzględnionych w modelu CORE (por. rozdz. 2.2), który wykorzystany został w celu przeprowadzenia analizy w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2. Oszacowano koszty związane z profilaktyką chorób układu krążenia oraz koszty następujących powikłań cukrzycy:

- Dusznicza bolesna,
- Zawał serca i stan po zawale,
- Niewydolność serca,
- Choroba naczyń obwodowych,
- Udar mózgu,
- Schyłkowa niewydolność nerek,
- Amputacja kończyny,
- Leczenie zgorzeli i owrzodzeń,
- Neuropatia,

- Zaburzenia widzenia,
- Hipoglikemia,
- Kwasica ketonowa / mleczanowa.

Szczegółowa lista stanów dla których konieczne było oszacowanie kosztów, wraz z przypisanymi im wartościami, została przedstawiona w podsumowaniu niniejszego rozdziału (Tabela 70).

Ceny punktów rozliczeniowych określono na podstawie informatora o zawartych umowach – zgodnie z przeciętną wyceną właściwą dla roku 2014. [84] Przyjęte w obliczeniach ceny punktów dla kategorii uwzględnionych w ocenie kosztów zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 69).

Tabela 69.
Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w obliczeniach

| Kategoria świadczeń | Cena punktu |
|---|-------------|
| Świadczenia szpitalne | 52,0 zł |
| Świadczenia w opiece ambulatoryjnej | 10,0 zł |
| Rehabilitacja | 1,1 zł |
| Dializoterapia otrzewnowa | 12,2 zł |
| Hemodializoterapia | 414,0 zł |
| Badania rezonansu magnetycznego | 9,0 zł |
| Kompleksowa ambulatoryjna opieka specjalistyczna - cukrzyca | 53,0 zł |

W przypadku określania kosztów hospitalizacji w obliczeniach zastosowano średnią wycenę dla poszczególnych grup katalogu JGP, określoną na podstawie danych o średnich kosztach poszczególnych grup w roku 2012 [85] i wycenie punktu w leczeniu szpitalnym w roku 2014 (52 zł) [84]. Uśredniono w ten sposób koszty dla pacjentów, których pobyt w szpitalu rozliczany jest z zastosowaniem różnych opcji właściwych dla danej grupy (hospitalizacja, hospitalizacja jednodniowa, pobyt ponad limit rozliczany grupą itp.).

Koszty leków stosowanych w terapii poszczególnych powikłań określono zgodnie z właściwym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [86]. Dobbowe zużycie poszczególnych preparatów określano każdorazowo na podstawie charakterystyk produktów leczniczych preparatów z danej grupy lub w oparciu o DDD, w sytuacji, gdy zakres dawkowania w charakterystyce produktu leczniczego był bardzo szeroki. Przeciętne koszty terapii lekami z danej grupy oszacowano uśredniając koszty terapii poszczególnymi preparatami – średnia ważona zużyciem leków od stycznia do listopada 2013 roku (dane na podstawie właściwego komunikatu NFZ [87]). W sytuacji, gdy zastosowano odmienne założenia (np. wybierając konkretny preparat) – zostało to zaznaczone w opisie przeprowadzanych obliczeń.

Ze względu na mnogość czynników składających się na wycenę kosztów w niniejszej analizie, nie przeprowadzono analizy wrażliwości na poszczególne założenia, a tylko na całkowite koszty powikłań.

4. WYNIKI

4.1. Analiza kosztów-konsekwencji

W niniejszym rozdziale zaprezentowano analizę kosztów-konsekwencji dla dwóch schematów leczenia – terapii dwulekowej oraz trójlekowej. Konsekwencje uwzględnione w analizie obejmują QALY. Koszty przedstawiono dla perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów (Tabela 72-Tabela 75). Wyniki przedstawione w poniższych tabelach to wartości średnie uzyskane w analizie deterministycznej.

| [Redacted] | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | | | [Redacted] | |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| [Redacted] | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | | | [Redacted] | |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted Table]

[Redacted Table]

4.2. Analiza kosztów-użyteczności: terapia dwulekowa

4.2.1. Wyniki kliniczne dla porównania CANA vs SU

[Redacted Text]

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

4.2.2. Wyniki kliniczne dla porównania CANA vs DPP-4

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text]

Tabela 79. Współczynniki ICUR – porównanie CANA + MET vs SU + MET, perspektywa płatnika publicznego

| [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

4.2.3.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

[Redacted text]

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

4.2.3.3. Ceny progowe

Ceny progowe, czyli ceny zbytu netto opakowania preparatu Invokana 100 mg (CANA 100) i Invokana 300 mg (CANA 300), przy których dodatkowy koszt uzyskania dodatkowego QALY zrównuje się dla poszczególnych porównań z progiem opłacalności, przedstawiono w kolejnych tabelach (Tabela 82, Tabela 83).

[REDACTED]

Tabela 82.

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Tabela 83.

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

4.2.4.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

a) koszty powikłań oraz koszty monitorowania terapii

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

4.2.4.3. Ceny progowe

Ceny progowe, czyli ceny zbytu netto opakowania preparatu Invokana 100 mg (CANA 100) i Invokana 300 mg (CANA 300), przy których dodatkowy koszt uzyskania dodatkowego QALY zrównuje się dla poszczególnych porównań z progiem opłacalności, przedstawiono w kolejnych tabelach (Tabela 82, Tabela 83).

[Redacted text]

Tabela 88.

[Redacted table content]

Tabela 89.

[Redacted table content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

(Tabela 90).

Tabela 90.

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

4.3.2. Wyniki kliniczne dla CANA vs DPP-4

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | | | |
|------------|--|--|--|--|
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |
| [REDACTED] | | | | |

Tabela 96.

| | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

4.3.4.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

4.3.4.3. Ceny progowe

Ceny progowe, czyli ceny zbytu netto opakowania preparatu Invokana 300 mg (CANA 300), przy których dodatkowy koszt uzyskania dodatkowego QALY zrównuje się dla poszczególnych porównań z progiem opłacalności, przedstawiono w kolejnych tabelach (Tabela 102, Tabela 103).

Tabela 102.

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Tabela 103.

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Niepewność wyników analizy ekonomicznej zbadano w ramach analizy wrażliwości. Przeprowadzono:

- Probabilistyczną analizę wrażliwości (rozdz. 5.1), w której oszacowano niepewność wyników deterministycznych wynikającą z niepewności parametrów modelu; w ramach tej analizy parametry losowane są z odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa a graficzne przedstawienie wyników umożliwia przeanalizowanie opłacalności dla różnych wartości parametrów zmieniających się w granicach określonych 95% przedziałami ufności; analiza probabilistyczna może być w tym rozumieniu interpretowana jako wielokierunkowa analiza wrażliwości.
- Jednokierunkową analizę wrażliwości (rozdz. 4) ze względu na zmienne, których oszacowanie związane było z największą niepewnością oraz takie, które różnicują porównywane schematy leczenia; dla zmiennych przyjmowano wartości alternatywne (odmienne założenia) bądź też wartości skrajne. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [23] analiza wrażliwości zawiera:
 - określenie zakresów zmienności wartości wykorzystywanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt. 5 Rozporządzenia;
 - uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w powyższym punkcie;
 - oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, Rozporządzenia uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa powyżej, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

5.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości została przeprowadzona w modelu CORE. Wyniki PSA uzyskano jako rezultat przeprowadzenia 1000 symulacji Monte Carlo 2 rzędu dla 1000 pacjentów w każdej symulacji. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zaprezentowano na płaszczyźnie opłacalności, na poziomej osi zaznaczając różnicę w QALY, a na pionowej osi – różnicę w kosztach. Ponadto przedstawiono krzywe opłacalności prezentujące prawdopodobieństwo opłacalności (oś pionowa) w zależności od prognozy opłacalności (oś pozioma).

■ [Redacted]

■ [Redacted]

■ [Redacted]

■ [Redacted]

- [Redacted]

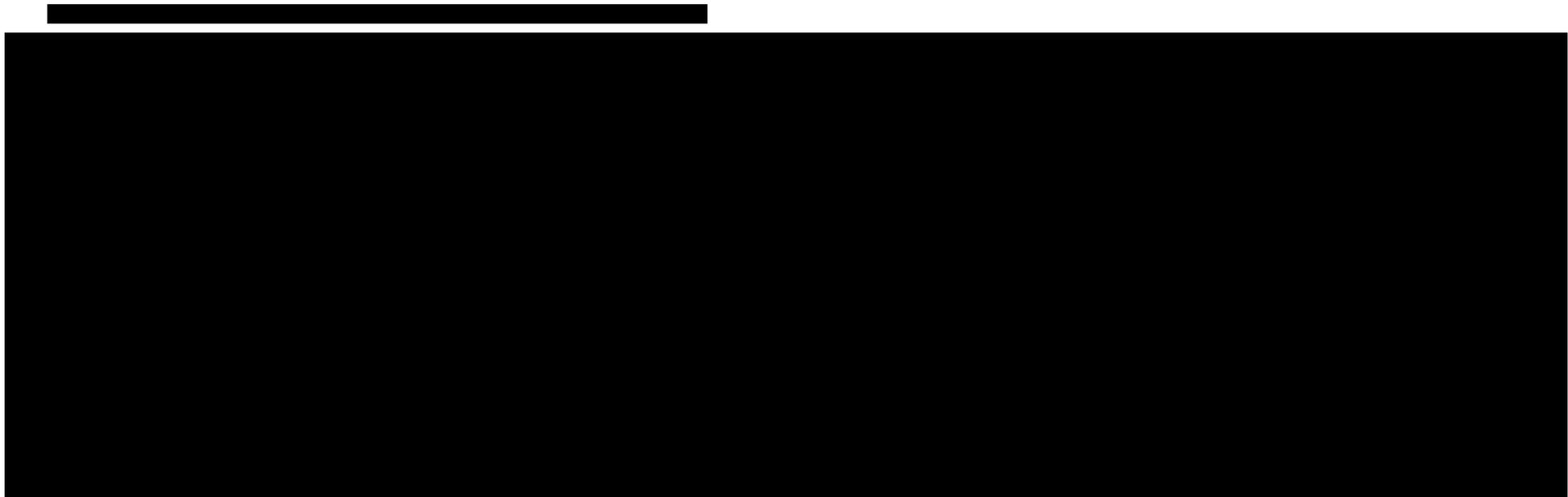
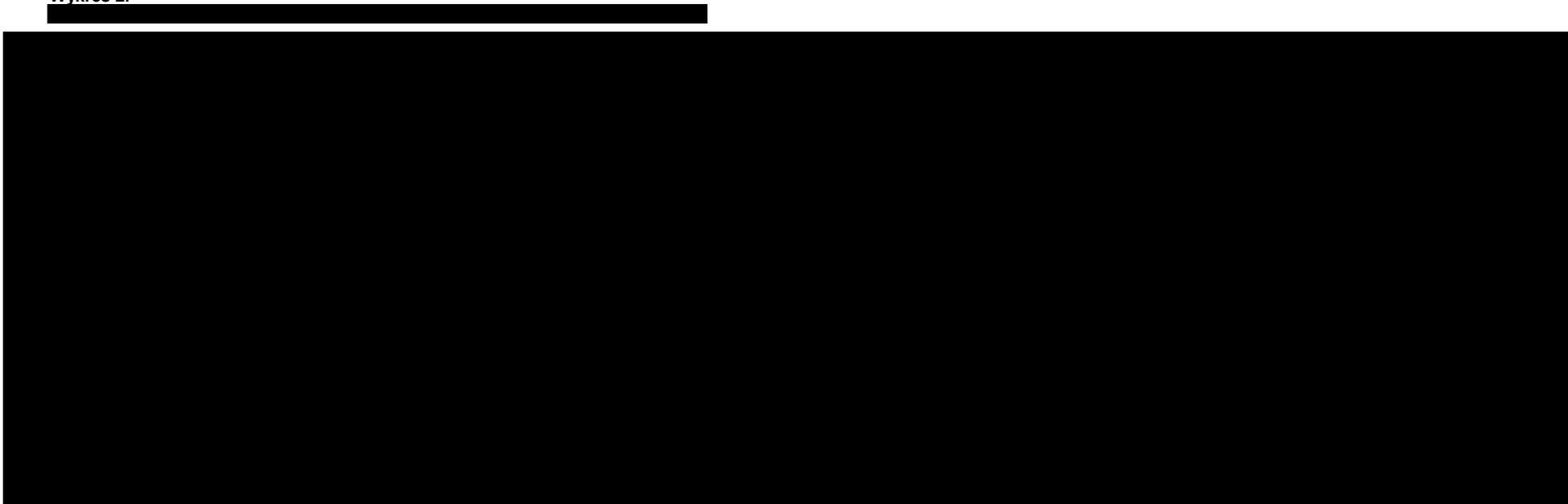
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]

Wykres 2.



5.1.1.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

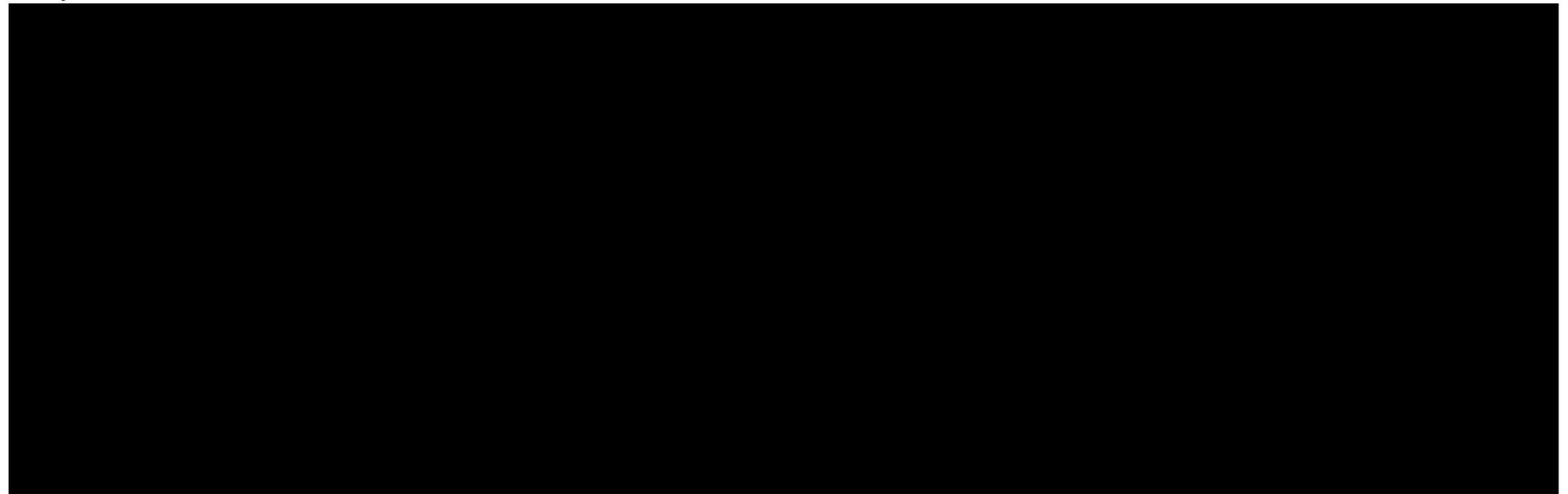
[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

Wykres 4.



Wykres 5.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

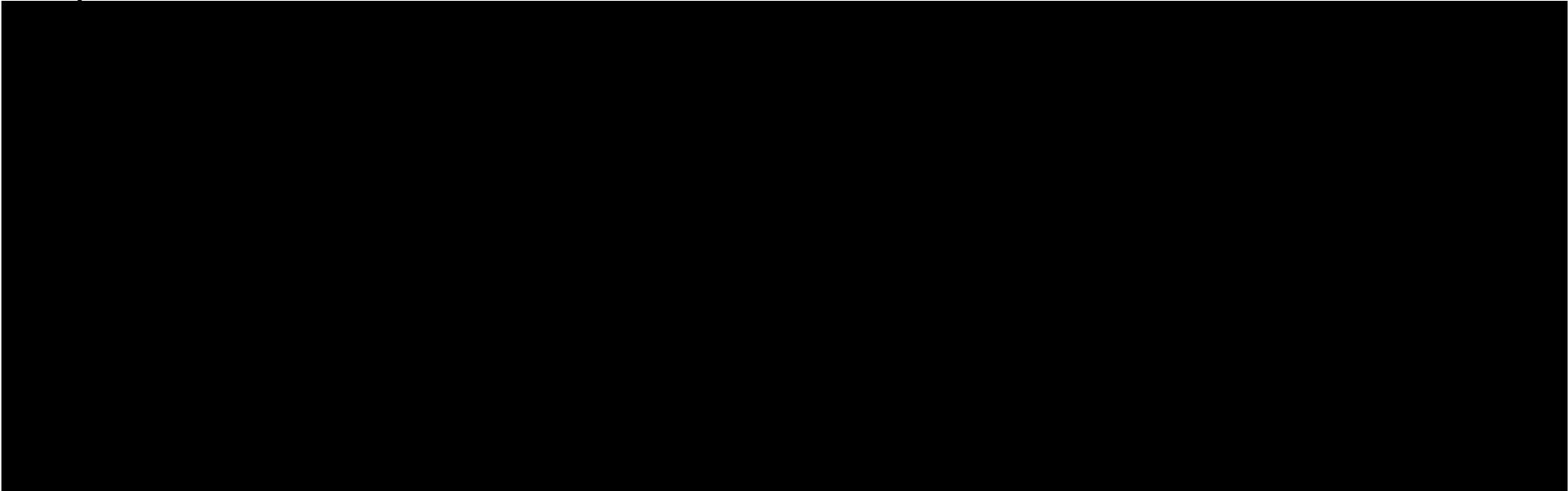
[REDACTED]

[REDACTED]

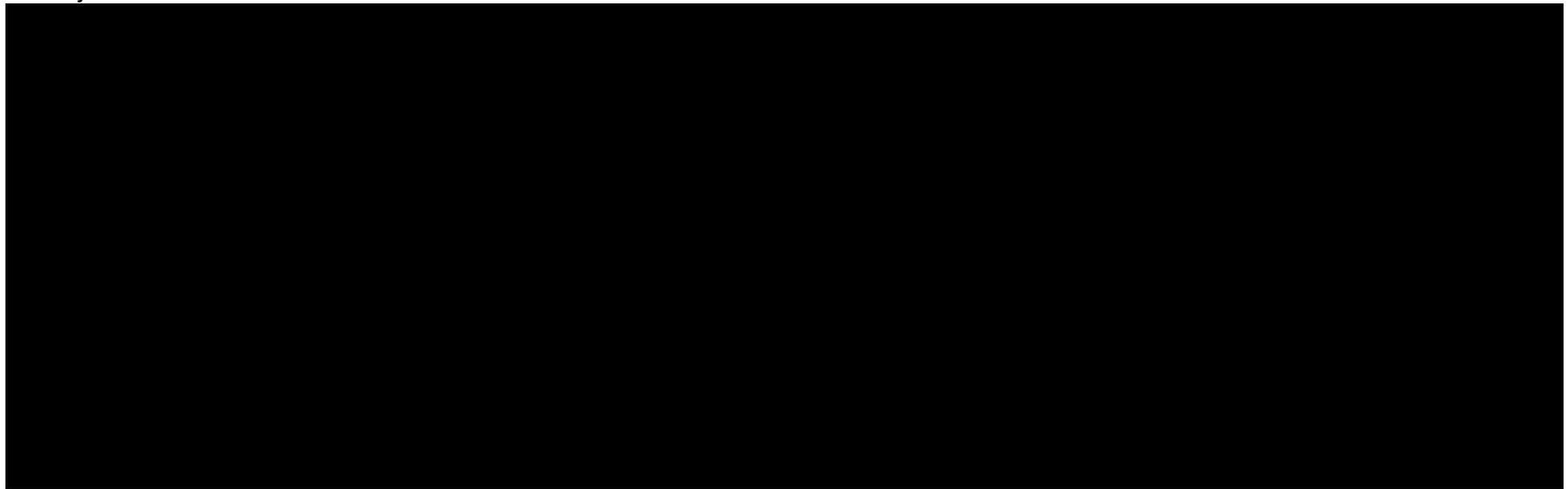
[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Wykres 6.



Wykres 7.



[Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]
- [Redacted text]

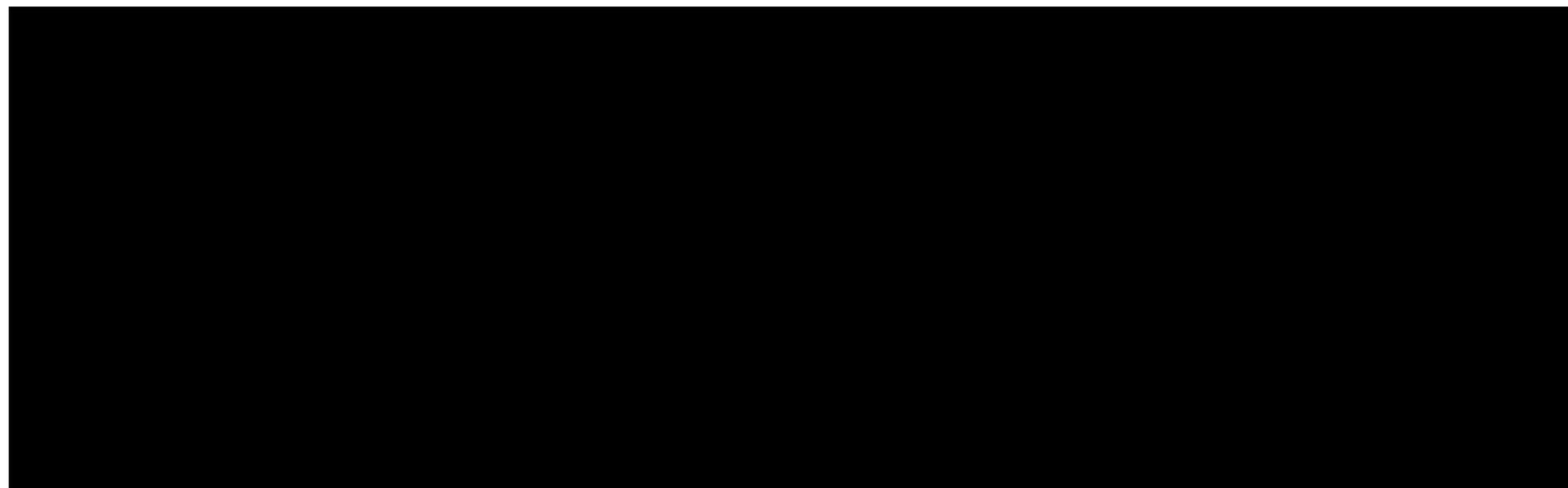
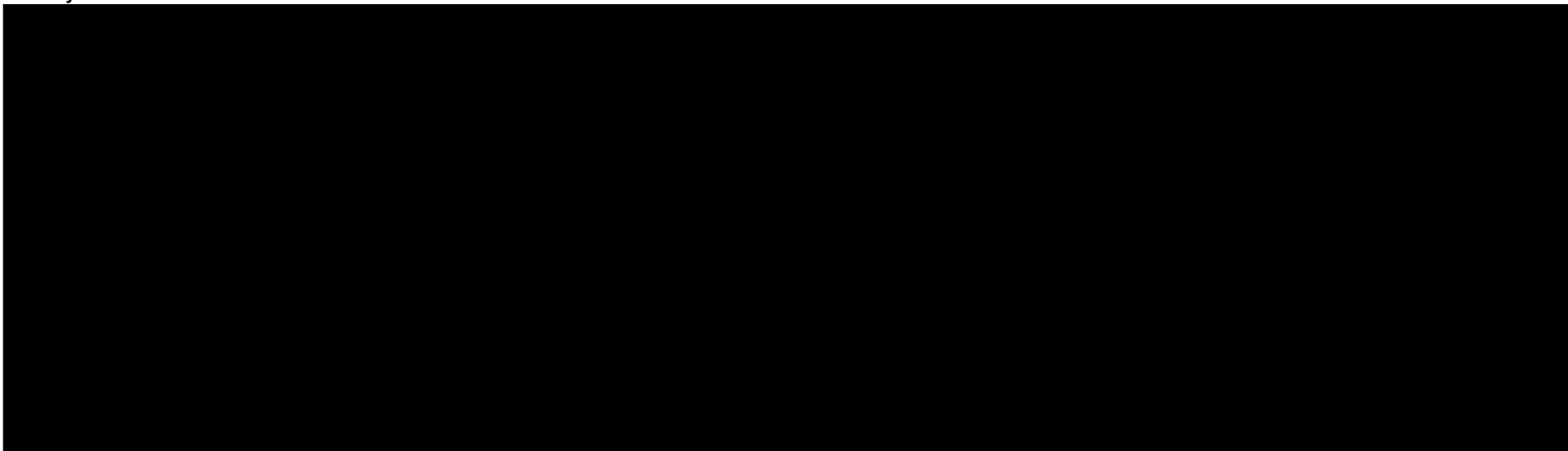
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]
- [Redacted text]

Wykres 8.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

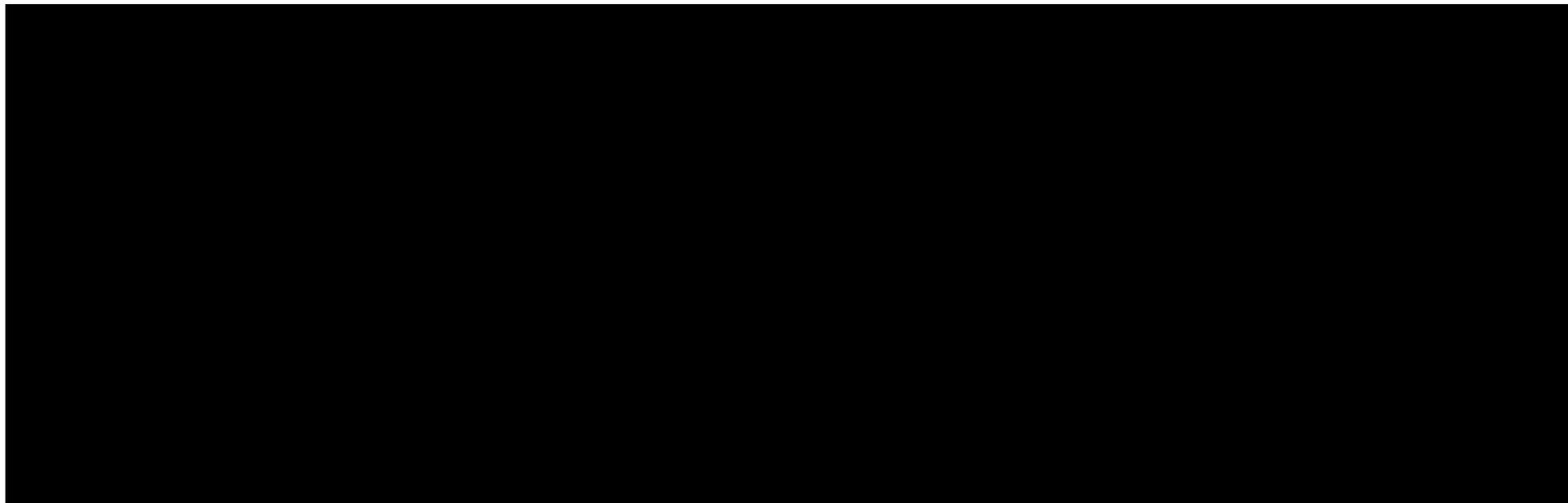
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

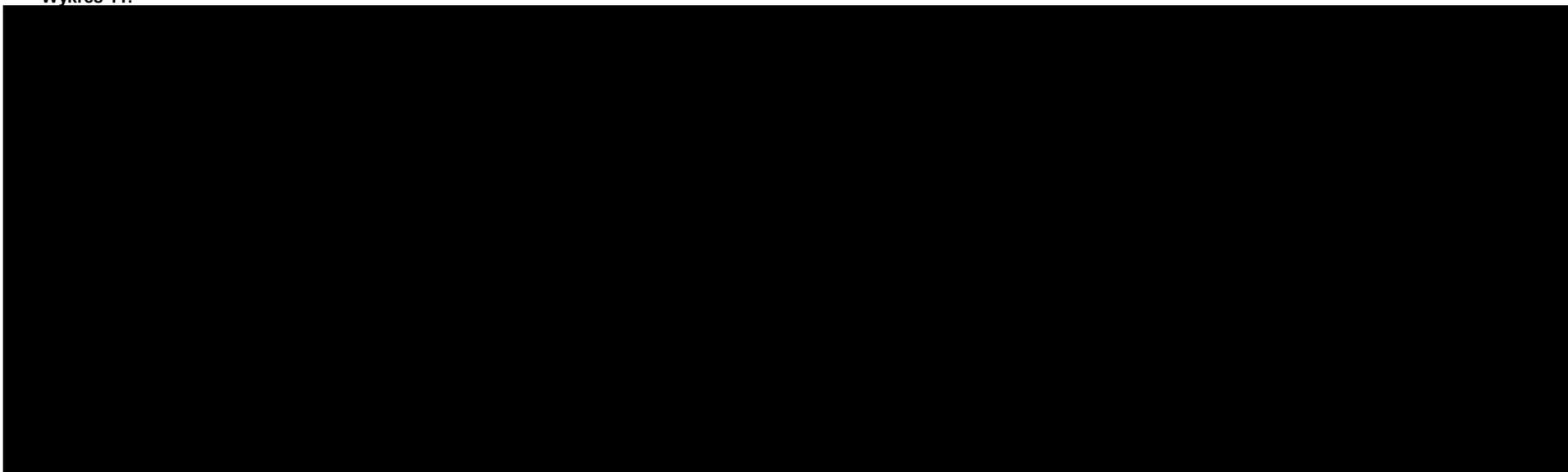
[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]



Wykres 11.



[Redacted text]

[Redacted text]

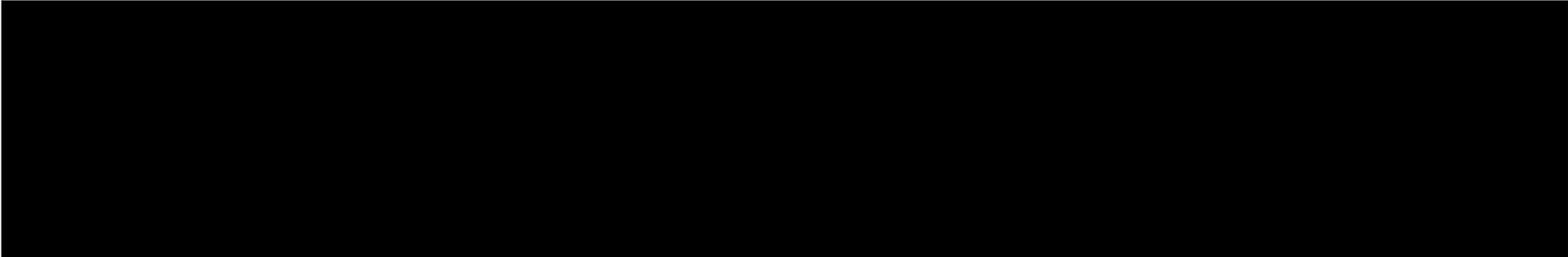
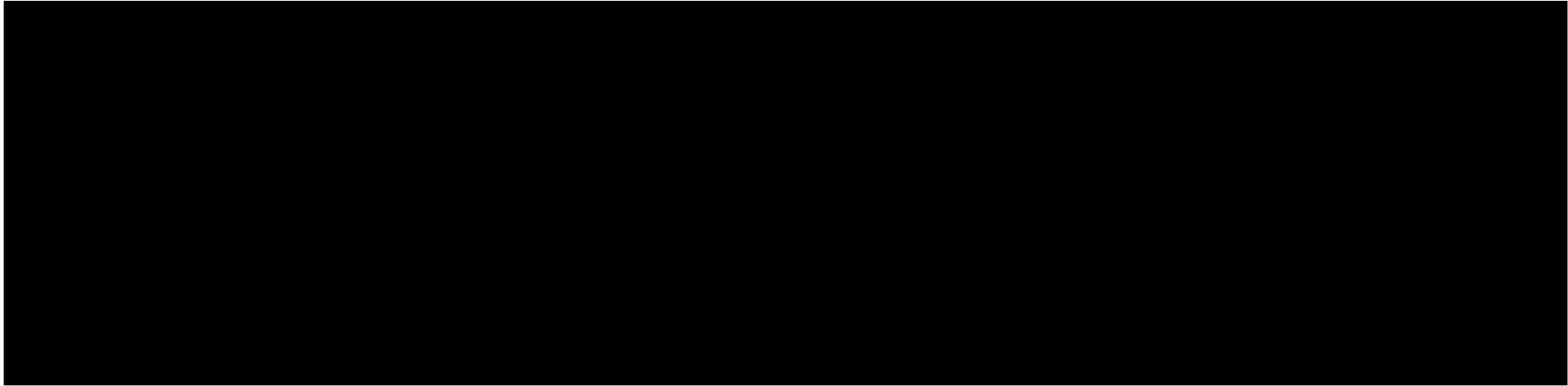
- [Redacted text]
- [Redacted text]

[Redacted text]

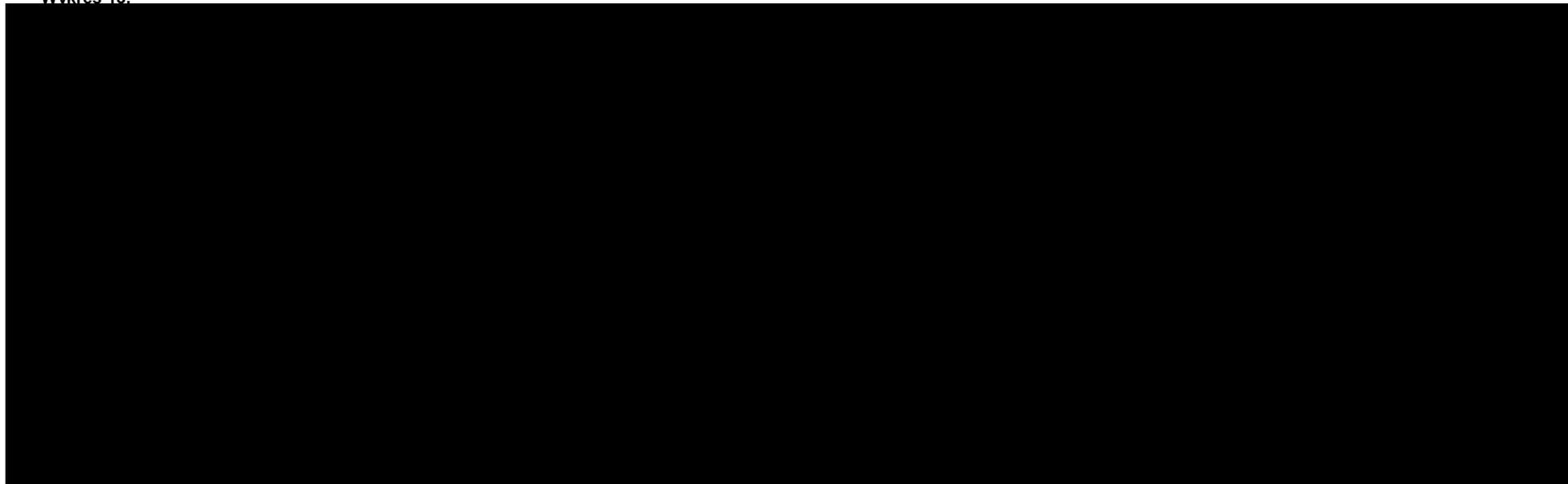
[Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]
- [Redacted text]



Wykres 13.



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

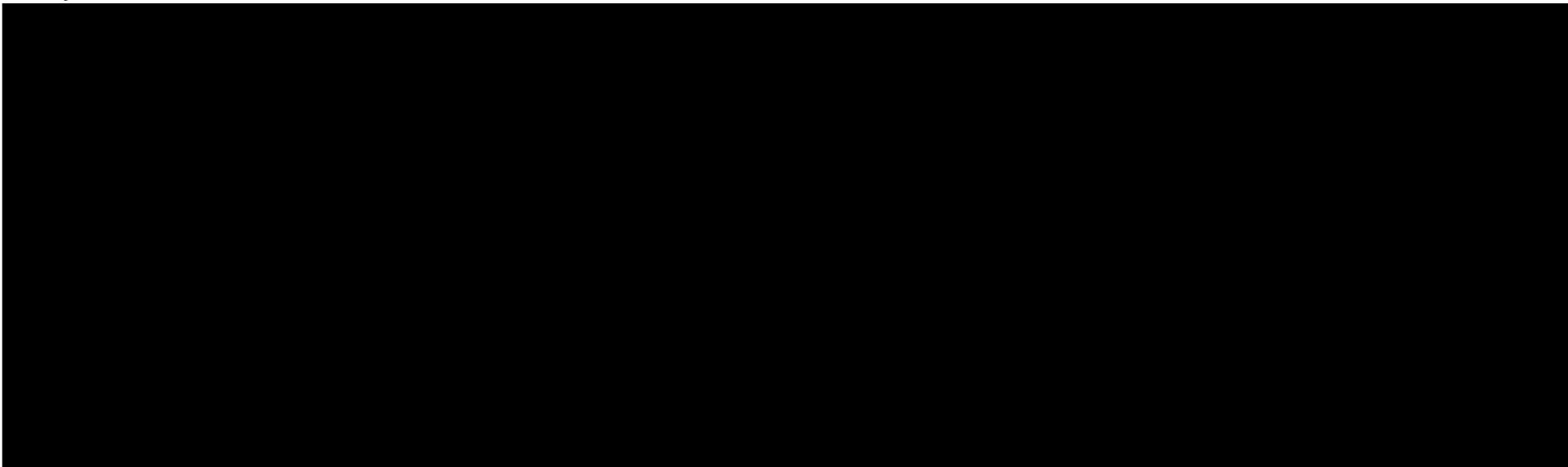
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]

Wykres 14.



[Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted list item]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

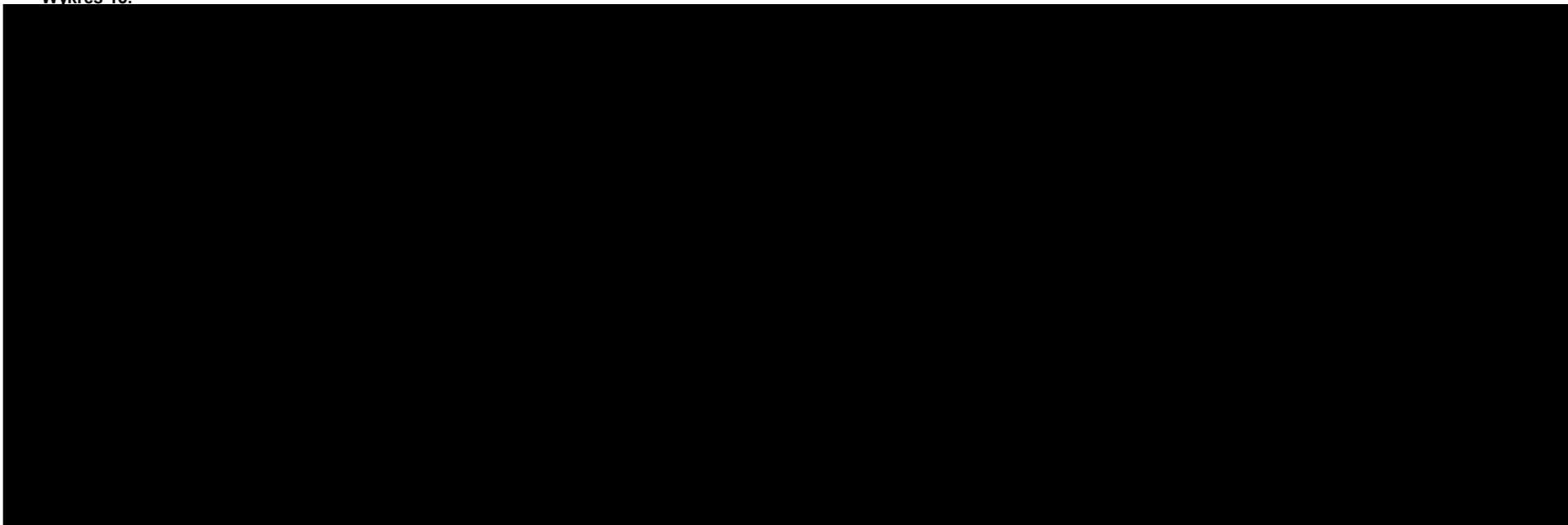
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted list item]

Wykres 15.



5.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowych analizach wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- stopy dyskontowe,
- koszty powikłań,
- spadek HbA1c,
- spadek BMI,
- spadek SBP.

Szczegółowe zestawienie powyższych parametrów, określenie zakresów zmienności wraz z uzasadnieniem przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 104).

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, obejmujące zestawienie kosztów i konsekwencji, różnice w wynikach, inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności oraz ceny progowe przedstawiono w postaci tabelarycznej w kolejnych podrozdziałach. Pełne wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, z uwzględnieniem bardziej szczegółowych kategorii, dostępne są bezpośrednio on-line z użyciem konta, na którym przeprowadzane były symulacje w modelu CORE (dostęp po zalogowaniu użytkownika).

Tabela 104.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

| ■ | | | | |
|---|--|--|---|--|
| ■ | | | " | |
| ■ | | | | |
| ■ | | | | |
| ■ | | | | |
| ■ | | | | |
| ■ | | | | |
| ■ | | | | |
| ■ | | | | |

| S | | | | |
|---|--|--|--|--|
| ■ | | | | |
| ■ | | | | |
| ■ | | | | |
| ■ | | | | |
| ■ | | | | |
| | | | | |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | '' | '' | '' | '' | [Redacted] | '' | '' | '' | '' | '' | '' | '' | '' | '' |
| [Redacted] | '' | '' | '' | '' | [Redacted] | '' | '' | '' | '' | '' | '' | '' | '' | '' |
| [Redacted] | '' | '' | '' | '' | [Redacted] | '' | '' | '' | '' | '' | '' | '' | '' | '' |

[Redacted]

5.2.1.2. CANA 300

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

5.2.2.1. CANA 100

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Tabela 115.

Tabela 116.

| [REDACTED] | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

5.2.2.2. CANA 300

Tabela 117.

| [REDACTED] | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [Redacted] | [Redacted] | | | | | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Tabela 120.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – ceny progowe, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

| [Redacted] | [Redacted] | | | | | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

5.2.3. Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 121.
Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych dla CANA 100

Tabela 122.
Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych dla CANA 300

6. WALIDACJA

6.1. Walidacja wewnętrzna

Analizę przeprowadzono w oparciu o powszechnie stosowany i walidowany model cukrzycowy CORE Diabetes Model. Szczegółowy opis modelu można znaleźć w dokumencie *The IMS CORE Diabetes Model User Guide* [18], oraz w publikacjach Palmer 2004 [16] i Palmer 2004 [17], specyfikacji modelu [19–21] oraz analizach ekonomicznych przeprowadzonych z jego wykorzystaniem i przedłożonych do brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych (NICE) [11–15].

6.2. Walidacja konwergencji

Przeszukano bazy danych medycznych w celu odnalezienia analiz ekonomicznych, w których porównywano opłacalność kanagliflozyny z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w populacji T2DM (strategię wyszukiwania wraz z liczbą uzyskanych wyników przedstawiono w Aneksie). Ostatecznie odnaleziono 3 analizy ekonomiczne, których wyniki uwzględniono w walidacji konwergencji.

Zestawienie wartości QALY uzyskanych w niniejszym opracowaniu (CUA Invokana) oraz w uwzględnionych analizach wraz z wartościami parametrów takich jak horyzont czasowy i stopa dyskontowa przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 123, Tabela 124). Prezentowaną ocenę spójności wyników analiz przeprowadzono dla rozróżnionych schematów stosowania poszczególnych interwencji: terapii dwulekowej oraz trójlekowej.

Tabela 123.
Zestawienie QALY z odnalezionych analiz ekonomicznych porównujących CANA w schemacie terapii dwulekowej

Tabela 124.
Zestawienie QALY z odnalezionych analiz ekonomicznych porównujących CANA w schemacie terapii trójlekowej

Niniejsza analiza została przeprowadzona przy założeniu najdłuższego horyzontu spośród wszystkich porównywanych opracowań (50 lat).

[The content of this table is completely redacted with black bars.]

6.3. Walidacja zewnętrzna

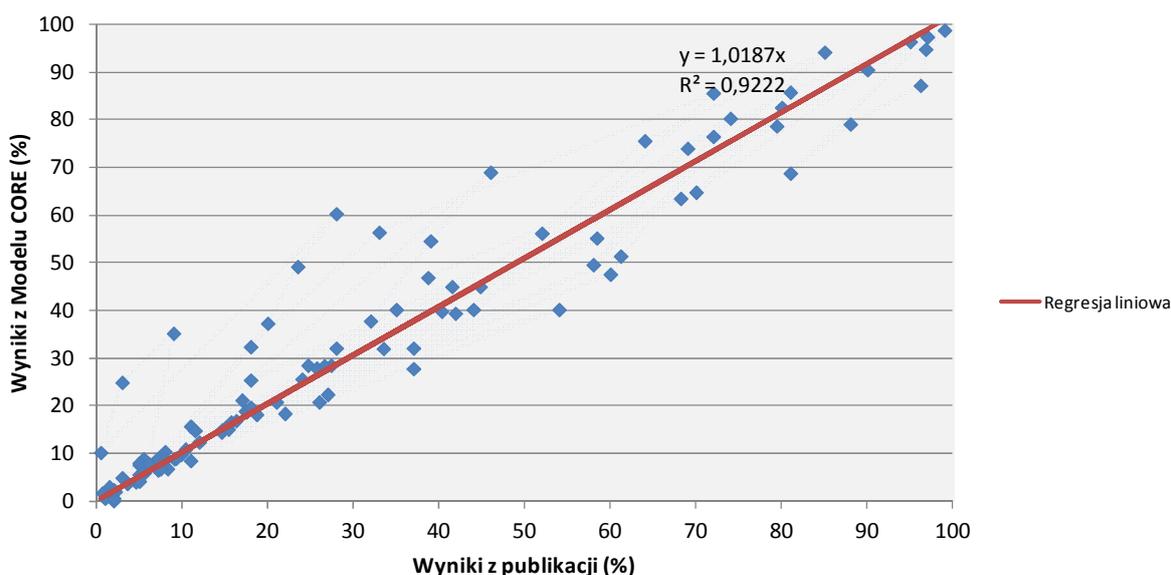
Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

Model CORE został poddany szerokiej walidacji, której wyniki opisano w publikacjach Palmer 2004 [17], Foos 2012 [95], Waugh 2011 [11] Mount Hood 4 [96] i Palmer 2013 [97].

W ramach walidacji modelu przeprowadzono 66 analiz porównujących wyniki uzyskane w modelu z wynikami z odnalezionych badań epidemiologicznych i klinicznych. Wśród uwzględnionych badania były zarówno te, które stanowiły źródło danych dla modelu jak i inne publikacje. W ramach każdej z analiz symulowano rozwój choroby w kohorcie pacjentów opisanej w badaniu, przy czym wartości parametrów modelu ekonomicznego dostosowywano w taki sposób, aby były zgodne z parametrami z analizowanych badań.

Po przeprowadzeniu symulacji porównano wyniki dotyczące występowania modelowanych zdarzeń, w tym występowanie powikłań i przeżywalność w zróżnicowanych populacjach chorych z cukrzycą typu 1 lub typu 2. Uzyskane wyniki przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 16), na którym wyznaczono również linię regresji odzwierciedlającą jakość dopasowania wyników. Nachylenie prostej jest bliskie 1, a współczynnik dopasowania wynosi $R^2 = 0,92$, co świadczy o dobrym odzwierciedleniu przez model CORE wyników przeprowadzonych badań. Równie precyzyjne dopasowania otrzymano osobno dla cukrzycy typu 1 i typu 2 (odpowiednio $R^2 = 0,98$ i $R^2 = 0,89$) oraz osobno dla badań, które stanowiły źródło danych dla modelu i dla pozostałych (odpowiednio $R^2 = 0,96$ i $R^2 = 0,90$).

Wykres 16.
Porównanie wyników z odnalezionych publikacji i modelu CORE



Zaobserwowane różnice między uzyskanymi wynikami wynikają prawdopodobnie z braku niektórych charakterystyk oraz danych dotyczących schematów leczenia w opublikowanych badaniach. W konsekwencji konieczne było przyjęcie niektórych danych potrzebnych do symulacji na podstawie innych badań pochodzących z tego samego okresu i informacji o stosowanych wówczas wytycznych leczenia i występujących powikłaniach. Największą rozbieżność wyników zaobserwowano dla porównania wyników w grupie chorych z cukrzycą typu 2 dla występowania nefropatii.

Wynik przeprowadzonej walidacji wskazują, że model dobrze odzwierciedla wyniki zdrowotne związane z modelowanymi powikłaniami. Nie wszystkie powikłania zostały jednak uwzględnione w analizie. Jest to konsekwencją faktu, że na wyniki dotyczące niektórych zdarzeń, jak np. diagnostyka dławicy, czy odsetek wykonanych zabiegów pomostowania aortalno-wieńcowego często wpływ ma lokalna praktyka charakterystyczna dla danego rejonu, stąd walidacja takich wyników przyniosłaby wątpliwe rezultaty. Nie przeprowadzono zatem porównania wyników dotyczących występowania dławicy piersiowej ani niewydolności serca. Jeśli są dostępne odpowiednie dane, wówczas model CORE może zostać wykorzystany również do zbadania lokalnych praktyk.

Przeprowadzona walidacja może również sugerować, że model CORE wykazuje tendencję do przeszacowywania przeżycia chorych, szczególnie w ciągu pierwszych 10-15 lat modelowania, należy jednak zaznaczyć, że ta część walidacji została przeprowadzona na kohorcie japońskich pacjentów.

Podobną metodykę walidacji przedstawiono w publikacji Foos 2012. W ramach walidacji wykorzystano dziewięć badań dotyczących T1DM i T2DM. Po uwzględnieniu wyników wszystkich włączonych badań uzyskano współczynnik $R^2 = 0,90$. Dla wyników z badań przeprowadzonych w dłuższym horyzoncie czasowym uzyskano $R^2 = 0,67$ i $R^2 = 0,98$, odpowiednio dla T1DM w 30-letnim horyzoncie i T2DM w 20-letnim horyzoncie. Dla badań przeprowadzonych w krótszym horyzoncie (maksymalnie 5 lat) uzyskano $R^2 = 0,90$ dla T1DM i $R^2 = 0,88$ dla T2DM.

Modele cukrzycowe są testowane w ramach „zawodów” *Mount Hood Challenge*. Model CORE brał udział w czwartej, piątej i szóstej edycji „zawodów”, przy czym wyniki szóstej edycji nie zostały jeszcze opublikowane.

W czwartej edycji [96] celem było oszacowanie wyników badania CARDS, którego przedmiotem były interwencje obniżające stężenie lipidów. Wyniki uzyskane przez model CORE, podobnie jak wyniki uzyskane przez większość pozostałych ocenianych modeli były przeszacowane pod względem częstości występowania ostrych zespołów wieńcowych (Tabela 125). Jedną z potencjalnych przyczyn niezgodności wyników mógł być fakt włączenia do badania CARDS wyselekcjonowanej grupy pacjentów o niskim ryzyku zgonu oraz bez wcześniejszych chorób układu krążenia i innych poważnych schorzeń.

Tabela 125.
Wyniki czwartej edycji Mount Hood Challenge

| Model/badanie | Ostre zespoły wieńcowe | | Udary | |
|--------------------------|------------------------|-------------|-----------------|-------------|
| | Grupa kontrolna | Interwencja | Grupa kontrolna | Interwencja |
| CARDS | 5,1 | 3,2 | 3,2 | 1,4 |
| Walidowane modele | | | | |
| CDC/RTI | 6,4 | 4,3 | 1,7 | 1,5 |
| EAGLE | 3,9 | - | 0,8 | - |
| CARDIFF | 6,7 | 4,5 | 2,5 | 2,2 |
| UKPDS | 5,3 | 3,6 | 2,3 | 2,0 |
| CORE | 6,4 | 4,5 | 2,0 | 1,7 |

W piątej edycji Mount Hood Challenge [97] przeprowadzonej w 2010 roku, zadaniem było przeprowadzenie symulacji na podstawie czterech badań, których przedmiotem były:

- interwencja obniżająca stężenie lipidów (*The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*, ASPEN),
- interwencja obniżająca poziom glukozy we krwi (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*, ADVANCE),
- interwencja obniżająca ciśnienie tętnicze (*Cardiovascular Risk in Diabetes*, ACCORD),
- interwencja obniżająca poziom glukozy we krwi (ACCORD).

Celem symulacji, podobnie jak we wcześniejszej edycji, było oszacowanie częstości występowania punktów końcowych raportowanych w badaniach.

Wyniki oszacowań były bardziej precyzyjne dla ryzyk względnych niż dla efektów poszczególnych interwencji (Tabela 126, Tabela 127, Tabela 128, Tabela 129). Przyczyny rozbieżności obejmowały m.in. różne definicje punktów końcowych przyjęte w badaniach i modelach oraz nieuwzględnienie w modelach częstości występowania niektórych powikłań z podziałem na przypadki śmiertelne i pozostałe (np. w przypadku zawału mięśnia sercowego).

Tabela 126.
Wyniki piątej edycji Mount Hood Challenge – ASPEN

| Punkt końcowy | Grupa | ASPEN | CORE | Pozostałe modele |
|--|-----------------|-------|-------------|------------------|
| Śmiertelność spowodowana chorobami układu krążenia | Grupa kontrolna | 3,1% | 3,9% | 4,1%-5,5% |
| | Interwencja | 3,1% | 3,4% | 4,1%-5,0% |
| | RR | 1,00 | 0,88 | 0,87-1,00 |
| Śmiertelność z innych przyczyn | Grupa kontrolna | 2,6% | 5,7% | 2,3%-7,4% |
| | Interwencja | 2,6% | 5,5% | 2,8%-7,0% |
| | RR | 1,00 | 0,91 | 0,95-1,00 |

| Punkt końcowy | Grupa | ASPEN | CORE | Pozostałe modele |
|-------------------------|-----------------|-------|-------------|------------------|
| Zawał mięśnia sercowego | Grupa kontrolna | 5,5% | 5,8% | 3,9%-9,4% |
| | Interwencja | 4,0% | 4,5% | 5,2%-8,1% |
| | RR | 0,73 | 0,77 | 0,64-0,86 |
| Udar mózgu | Grupa kontrolna | 3,1% | 2,5% | 2,8% |
| | Interwencja | 3,0% | 2,0% | 2,5% |
| | RR | 0,97 | 0,77 | 0,91 |

RR – ryzyko względne

Tabela 127.
Wyniki piątej edycji Mount Hood Challenge – ADVANCE (pierwszorzędowe punkty końcowe)

| Punkt końcowy | Grupa | ADVANCE | CORE | Pozostałe modele |
|--|-----------------|---------|--------------|------------------|
| Śmiertelność spowodowana chorobami układu krążenia | Interwencja | 4,5% | 4,2% | 2,2%-11,0% |
| | Grupa kontrolna | 5,2% | 4,6% | 2,4%-11,4% |
| | RR | 0,87 | 0,92 | 0,89-0,98 |
| Poważne zdarzenia mikro-/makronaczyniowe | Interwencja | 18,1% | 15,7% | 24,1%-56,1% |
| | Grupa kontrolna | 20,0% | 17,5% | 29,5%-55,9% |
| | RR | 0,91 | 0,90 | 0,80-1,00 |
| Poważne zdarzenia makronaczyniowe | Interwencja | 10,0% | 11,3% | 10,5%-17,8% |
| | Grupa kontrolna | 10,6% | 12,2% | 11,4%-19,2% |
| | RR | 0,94 | 0,93 | 0,90-0,98 |
| Zawał mięśnia sercowego (nie zakończony zgonem) | Interwencja | 2,7% | 4,6% | 2,2%-7,4% |
| | Grupa kontrolna | 2,8% | 4,9% | 2,1%-7,9% |
| | RR | 0,96 | 0,94 | 0,91-1,03 |
| Udar mózgu (nie zakończony zgonem) | Interwencja | 3,8% | 2,6% | 1,6%-4,7% |
| | Grupa kontrolna | 3,8% | 2,7% | 1,6%-4,7% |
| | RR | 1,00 | 0,93 | 0,87-0,99 |
| Poważne zdarzenia mikronaczyniowe | Interwencja | 9,4% | 4,4% | 8,2%-46,6% |
| | Grupa kontrolna | 10,9% | 5,4% | 10,3%-46,0% |
| | RR | 0,86 | 0,82 | 0,80-1,01 |
| Nefropatia | Interwencja | 4,1% | 2,3% | 2,4%-26,3% |
| | Grupa kontrolna | 5,2% | 2,8% | 3,2%-25,8% |
| | RR | 0,79 | 0,84 | 0,64-1,02 |
| Retinopatia | Interwencja | 6,0% | 2,1% | 5,8%-27,8% |
| | Grupa kontrolna | 6,3% | 2,6% | 7,1%-27,4% |
| | RR | 0,95 | 0,81 | 0,64-1,01 |

RR – ryzyko względne

Tabela 128.
Wyniki piątej edycji Mount Hood Challenge – ACCORD (obniżanie SBP)

| Punkt końcowy | Grupa | ACCORD | CORE | Pozostałe modele |
|--|-----------------|--------|-------------|------------------|
| Pierwszorzędowy punkt końcowy | Interwencja | 1,9% | 1,0% | 1,0%-2,3% |
| | Grupa kontrolna | 2,1% | 1,2% | 1,1%-2,8% |
| | RR | 0,88 | 0,85 | 0,84-0,97 |
| Zgon | Interwencja | 1,3% | 2,6% | 1,2%-2,9% |
| | Grupa kontrolna | 1,2% | 2,7% | 1,1%-2,9% |
| | RR | 1,07 | 0,98 | 0,96-1,00 |
| Śmiertelność spowodowana chorobami układu krążenia | Interwencja | 0,5% | 0,4% | 0,4%-1,5% |
| | Grupa kontrolna | 0,5% | 0,4% | 0,4%-1,6% |
| | RR | 1,06 | 0,91 | 0,90-1,02 |
| Poważne zdarzenia wieńcowe | Interwencja | 2,3% | 0,9% | 1,8%-2,0% |
| | Grupa kontrolna | 2,4% | 0,9% | 2,0%-2,4% |
| | RR | 0,94 | 0,90 | 0,86-1,00 |
| Zawał mięśnia sercowego (nie zakończony zgonem) | Interwencja | 1,1% | 0,4% | 0,4%-1,0% |
| | Grupa kontrolna | 1,3% | 0,5% | 0,4%-1,3% |
| | RR | 0,87 | 0,90 | 0,80-1,04 |
| Udar mózgu | Interwencja | 0,3% | 0,2% | 0,3%-0,7% |
| | Grupa kontrolna | 0,5% | 0,3% | 0,4%-0,9% |
| | RR | 0,59 | 0,69 | 0,60-0,85 |
| Niewydolność serca | Interwencja | 0,7% | 0,5% | 0,2%-0,6% |
| | Grupa kontrolna | 0,8% | 0,6% | 0,2%-0,7% |
| | RR | 0,94 | 0,91 | 0,85-1,04 |

RR – ryzyko względne

Tabela 129.
Wyniki piątej edycji Mount Hood Challenge – ACCORD (obniżanie poziomu glukozy)

| Punkt końcowy | Grupa | ACCORD | CORE | Pozostałe modele |
|--|-----------------|--------|--------------|------------------|
| Śmiertelność (ogółem) | Interwencja | 5,0% | 10,1% | 4,8%-17,3% |
| | Grupa kontrolna | 4,0% | 10,2% | 4,8%-12,4% |
| | RR | 1,25 | 0,99 | 0,96-1,39 |
| Śmiertelność spowodowana chorobami układu krążenia | Interwencja | 1,7% | 1,5% | 1,1%-5,9% |
| | Grupa kontrolna | 1,3% | 1,9% | 1,3%-6,1% |
| | RR | 1,31 | 0,79 | 0,84-0,97 |
| Zawał mięśnia sercowego (nie zakończony zgonem) | Interwencja | 3,6% | 1,9% | 1,6%-3,5% |
| | Grupa kontrolna | 4,6% | 2,2% | 1,7%-4,5% |
| | RR | 0,78 | 0,87 | 0,74-0,96 |

| Punkt końcowy | Grupa | ACCORD | CORE | Pozostałe modele |
|---|------------------------|---------------|-------------|-------------------------|
| Udar mózgu (nie zakończony zgonem) | Interwencja | 1,3% | 0,9% | 0,8%-1,6% |
| | Grupa kontrolna | 1,2% | 1,0% | 0,9%-1,8% |
| | RR | 1,08 | 0,83 | 0,88-0,90 |

RR – ryzyko względne

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

7.1. Populacja dwulekowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.3. Wnioski

[Redacted text block]

8. OGRANICZENIA

- Analiza ekonomiczna przeprowadzona została w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej. Wszystkie ograniczenia analizy klinicznej przenoszą się zatem na ograniczenia analizy ekonomicznej w szczególności brak pełnej zgodności populacji docelowej z odnalezionymi badaniami RCT oceniającymi efektywność kanagliflozyny i jej komparatorów.
- W analizie wykorzystano model CORE. Wszelkie ograniczenia tego modelu są również ograniczeniami niniejszej analizy, w szczególności założono, że niektóre efekty uzyskane w wyniku stosowania terapii ocenione w określonym w badaniach klinicznych horyzoncie czasowym będą się utrzymywać również w horyzoncie dłuższym (np. zmiana masy ciała, częstość hipoglikemii).
- Przyjęto, że pacjenci leczeni są porównywanymi schematami leczenia w sposób niezmienny przez 5 lat, a następnie wszyscy niezależnie od odpowiedzi otrzymują drugą linię terapii, która jest stosowana do końca życia chorego w sposób niezmienny. W rzeczywistości leczenie T2DM jest procesem dynamicznym, tzn. modyfikowane są dawki i schematy leczenia. Przyjęte założenie może skutkować заниzeniem wyników klinicznych uzyskanych w modelu ze względu na brak dopasowania odpowiedniej terapii w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- W obliczeniach kosztów terapii schematów z zastosowaniem mieszanek insulinowych zastosowano średnie koszty leków bez uwzględniania podziału na mieszanki insulin ludzkie i mieszanki analogów insulin. Założenie to może się wiązać z nieznacznym niedoszacowaniem kosztów insulinoterapii – w większości badań uwzględnionych w analizie pacjenci stosowali mieszanki analogów insulin (droższe niż preparaty klasyczne). Wpływ przyjętego uproszczenia wydaje się być niewielki i dotyczy w podobnym zakresie wszystkich schematów w populacji trójlekowej.
- Ze względu na brak jednoznacznych danych o cenach leków z grupy DPP-4 spowodowany brakiem refundacji tych preparatów, koszty terapii DPP-4 zostały określone na podstawie projektu rozporządzenia Ministerstwa Zdrowia z dnia 8 grudnia 2011 roku.

- Schematy leczenia poszczególnych powikłań cukrzycy oraz prowadzenia profilaktyki chorób układu krążenia określono częściowo arbitralnie jako, że nie dla wszystkich parametrów charakteryzujących terapię poszczególnych stanów zdrowia możliwe było szczegółowe określenie rzeczywistej praktyki postępowania w warunkach polskich. W rzeczywistości schematy leczenia mogą w związku z powyższym w mniejszym lub większym stopniu odbiegać od schematów określonych dla celów analizy kosztów powikłań. Szczególnie utrudnione było określenie rzeczywistych zasad postępowania terapeutycznego w neuropatii cukrzycowej, stopie cukrzycowej oraz owrzodzeniach ze względu na zindywidualizowanie praktyki klinicznej dla tych powikłań oraz ich częstego współwystępowania. Ograniczenia związane z określeniem postępowania terapeutycznego mają wpływ na niepewność oszacowań kosztów leczenia powikłań i profilaktyki chorób układu krążenia. Aspekt ten jest istotnym ograniczeniem niniejszej analizy, jednak ze względu na relatywnie niewielkie różnice w zakresie kosztów powikłań dla poszczególnych schematów terapii, wpływ niepewności parametrów kosztowych na wyniki analizy jest niewielki.
- Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, za wyjątkiem hipoglikemii (brak różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami lub relatywnie niskie koszty leczenia działań niepożądanych).

9. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności kanagliflozyny w dawkach 100 mg i 300 mg w populacji: [REDACTED]

[REDACTED]

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej, w ramach których dokonano wyboru komparatorów oraz oceniono ich skuteczność i bezpieczeństwo. Na podstawie wyników analizy klinicznej określono ponadto metodykę niniejszej analizy. W celu oceny opłacalności kanagliflozyny w terapii pacjentów z cukrzycą typu 2 względem komparatorów, zastosowano analizę kosztów-użyteczności opartą na modelowaniu wyników zdrowotnych i ekonomicznych w dożywotnim horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

Modelowanie przebiegu cukrzycy typu 2 zostało przeprowadzone w modelu *CORE Diabetes Model*, przy czym zachowano domyślne wartości parametrów modelu dotyczące prawdopodobieństw przejść i dynamik zmian charakterystyk pacjentów. Parametry te określone zostały na podstawie opublikowanej literatury (m.in. wyniki badań UKPDS i DCCT) i są na bieżąco aktualizowane. Na potrzeby dostosowania analizy do polskich warunków oraz specyfiki analizowanej populacji do modelu wprowadzono odpowiednie dane dotyczące charakterystyk populacji, śmiertelności ogólnej, kosztów terapii i użyteczności. Model CORE jest popularnym narzędziem wykorzystywanym często w procesie oceny technologii medycznych m.in. w analizach przedłożonych w brytyjskiej agencji NICE [98, 99]. Ponadto model został poddany szerokiej walidacji wewnętrznej i zewnętrznej, co wzmacnia twierdzenie o wiarygodności tego narzędzia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przewlekły charakter cukrzycy i jej powikłań wskazuje na konieczność kompleksowej oceny jakości życia. W ramach niniejszej analizy jakość życia pacjentów z cukrzycą została wyrażona poprzez wartości użyteczności przypisane poszczególnym stanom zdrowia uwzględnionym w modelu. Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie wyników badań, w których raportowano spadki użyteczności związane z występowaniem uwzględnionych powikłań. Wyjątkiem są użyteczności dla retinopatii cukrzycowej i obrzęku plamki, dla których spadki wyznaczone zostały w oparciu o dane dotyczące użyteczności dla pacjentów bez oraz z wymienionymi powikłaniami. Zastosowanie takiego podejścia sprawia, że bez znaczenia w kontekście inkrementalnych wyników analizy pozostaje przyjęta w analizie wyjściowa wartość użyteczności dla pacjentów z cukrzycą bez powikłań, która znacząco różni się między badaniami.

Nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla użyteczności związanych z występowaniem większości uwzględnionych w analizie powikłań. Ze względu na relatywnie niewielkie różnice w częstości ich występowania w przypadku stosowania porównywanych leków, bez względu na przyjętą wartość spadku użyteczności, wyniki inkrementalne analizy nie ulegałyby istotnym zmianom.

W celu oszacowania kosztów leczenia powikłań cukrzycy konieczne było określenie schematów postępowania terapeutycznego dla tych powikłań. Ze względu na brak wiarygodnych danych o standardach postępowania terapeutycznego dla niektórych powikłań, w takich przypadkach konieczne było przyjmowanie częściowo arbitralnych założeń dotyczących schematów leczenia pacjentów – na przykład odsetka osób poddawanych poszczególnym badaniom diagnostycznym czy czasu trwania rehabilitacji. Pomimo, że założenia te starano się przeprowadzać w sposób możliwie ostrożny i w oparciu o najlepsze dostępne dane, to niepewność oszacowań kosztowych w przypadku części stanów zdrowia może być znacząca. W szczególności dotyczy to stanów zdrowia związanych z chorobą naczyń obwodowych, neuropatią, owrzodzeniami czy stopą cukrzycową). Trudno w sposób ścisły zdefiniować poszczególne stany z wymienionego zakresu, ponadto u wielu pacjentów powikłania te współwystępują lub przechodzą w czasie pomiędzy poszczególnymi poziomami zaburzeń krążenia i przewodzenia. Brak jasnych definicji stanów zdrowia prowadzi do możliwych błędów w oszacowaniu kosztów związanych z tymi stanami.

[Redacted text block]

Trudności w jednoznacznym określeniu oceny efektywności kosztowej poszczególnych terapii mogą sugerować zasadność uwzględnienia dodatkowo innych, niż wyróżnione w obrębie analizy, kryteriów oceny. Wydaje się, że takiej sytuacji właściwe może być ujęcie w procesie decyzyjnym także samej możliwości indywidualnego doboru terapii dla pacjenta – zgodnie z jego unikalną odpowiedzią na leczenie i preferencjami w zakresie przyjmowania leków.

[Redacted text block]

10. BIBLIOGRAFIA

1. IMS Core Diabetes Model. <http://www.core-diabetes.com/> (18.4.2014).
2. Wojciechowski P, Małowicka M, Dziewońska M, i in. Analiza kliniczna. Kanagliflozyna w terapii cukrzycy typu 2. HTA Consulting 2014.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Invokana (canagliflozin). http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131115127004/anx_127004_pl.pdf (3.12.2013).
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-23-kwietnia-2014-r.> (24.4.2014).
5. Wojciechowski P, Małowicka M, Dziewońska M, i in. Analiza problemu decyzyjnego. Perspektywy finansowania kanagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM). HTA Consulting 2014.
6. UKPDS Outcomes Model : Home page. <http://www.dtu.ox.ac.uk/outcomesmodel/index.php> (8.5.2013).
7. Diseases in the Model | Archimedes Incorporated | Healthcare Modeling. <http://archimedesmodel.com/diseases> (8.5.2013).
8. UKPDS Risk Engine : Home page. <http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/index.php> (8.5.2013).
9. Validation of the CDC-RTI Diabetes Cost-Effectiveness Model. <http://www.rti.org/pubs/mr-0013-0909-hoerger.pdf>.
10. IMS Health. <http://www.imshealth.com/portal/site/ims/> (8.5.2013).
11. Waugh, N., Cummins, E., Shyangdan, D., Court, R., Mohiuddin, S., Long-acting exenatide in the management of type 2 diabetes A Single Technology Appraisal. Warwick Evidence, 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12966/56742/56742.pdf> (8.5.2013).
12. Exenatide once-weekly (BYDUREON®) for the treatment of type 2 diabetes: single technology appraisal. Eli Lilly 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12966/56744/56744.pdf> (8.5.2013).
13. STA on Exenatide once-weekly in type 2 diabetes Lilly response to clarification questions 27th July 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12966/56747/56747.pdf> (8.5.2013).
14. Cummins C, Royle P, Shyangdan D, Waugh N. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes: a single technology appraisal. Aberdeen HTA Group 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11895/47393/47393.pdf> (8.5.2013).
15. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes: single technology appraisal. Novo Nordisk 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11895/47397/47397.pdf> (8.5.2013).
16. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, i in. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Current medical research and opinion*. 2004; 20 Suppl 1:S5–26.
17. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, i in. Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Current medical research and opinion*. 2004; 20 Suppl 1:S27–40.
18. The IMS CORE Diabetes Model. User Guide 2012.
19. CORE Diabetes Model. Reference Manual.
20. IMS Core Diabetes Model. Outline of 2009 Updates (Version 7.0).
21. IMS Core Diabetes Model: 2011 Update (Version 8.0).
22. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii Medycznych. Warszawa 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (26.10.2012).
23. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf (21.5.2012).
24. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes: single technology appraisal. Novo Nordisk 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11895/47397/47397.pdf> (10.11.2012).
25. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (9.5.2013).

26. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_14807_PLK_HTML.htm (10.1.2014).
27. Mały rocznik statystyczny Polski 2013. Główny Urząd Statystyczny. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/RS_maly_rocznik_statystyczny_2013.pdf (10.1.2014).
28. Andel M, Grzeszczak W, Michalek J, i in. A multinational, multi-centre, observational, cross-sectional survey assessing diabetes secondary care in Central and Eastern Europe (DEPAC Survey). *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2008; 25(10):1195–1203.
29. Witek P. Algorytmy postępowania w neuropatii cukrzycowej. *Diabetologia Praktyczna*. 2009; 10(5):186–195.
30. Jankowski M, Bała MM, Płaczkiwicz-Jankowska E, i in. Specialty outpatient care of diabetic patients in Poland--are we far from treatment targets? Rationale, design, and preliminary results of the OPTIMO study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2011; 121(11):375–378.
31. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon K-H, i in. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013; 382(9896):941–950.
32. Lavallo-González FJ, Januszewicz A, Davidson J, i in. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia*. 2013; 56(12):2582–2592.
33. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, i in. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2012; 35(6):1232–1238.
34. Scherthaner G, Gross JL, Rosenstock J, i in. Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulphonylurea: a 52-week randomized trial. *Diabetes care*. 2013; 36(9):2508–2515.
35. Wilding JPH, Charpentier G, Hollander P, i in. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial. *International journal of clinical practice*. 2013; 67(12):1267–1282.
36. Systematic literature review and meta-analysis of treatments of type 2 diabetes. Janssen A/S.
37. Strojek K, Bebakar WMW, Khutsoane DT, i in. Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. *Current medical research and opinion*. 2009; 25(12):2887–2894.
38. Kalra S, Plata-Que T, Kumar D, i in. Initiation with once-daily BIAsp 30 results in superior outcome compared to insulin glargine in Asians with type 2 diabetes inadequately controlled by oral anti-diabetic drugs. *Diabetes research and clinical practice*. 2010; 88(3):282–288.
39. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, i in. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009; 52(10):2046–2055.
40. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, i in. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2005; 143(8):559–569.
41. Moses RG, Kalra S, Brook D, i in. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin plus a sulphonylurea. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014; 16(5):443–450.
42. Lukashevich V, Prato SD, Araga M, i in. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014; 16(5):403–409.
43. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, i in. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control Over 30 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Metformin and a Sulphonylurea. *Diabetes Care*. 2005; 28(5):1083–1091.
44. Apovian CM, Bergenstal RM, Cuddihy RM, i in. Effects of Exenatide Combined with Lifestyle Modification in Patients with Type 2 Diabetes. *The American Journal of Medicine*. 2010; 123(5):468.e9–468.e17.
45. Home - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (8.5.2013).
46. Alva M, Gray A, Mihaylova B, i in. The effect of diabetes complications on health-related quality of life: the importance of longitudinal data to address patient heterogeneity: diabetes complications and quality of life. *Health Economics*. 2014; 23(4):487–500.
47. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical Care*. 1997; 35(11):1095–1108.
48. Dukes JL, Seelam S, Lentine KL, i in. Health-related quality of life in kidney transplant patients with diabetes. *Clinical transplantation*. 2013; 27(5):E554–562.
49. Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. *Medical Care*. 2005; 43(3):203–220.

50. Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Economics*. 2005; 14(3):217–230.
51. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Medical decision making: an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2002; 22(4):340–349.
52. Clarke PM, Hayes AJ, Glasziou PG, i in. Using the EQ-5D Index Score as a Predictor of Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. *Medical Care*. 2009; 47(1):61–68.
53. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, i in. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Current Medical Research and Opinion*. 2006; 22(8):1523–1534.
54. Davis, Wittrup-Jensen. The impact on health-related quality of life (EQ-5D) in people with type 1 diabetes who experience severe hypoglycaemia.A292.
55. Fenwick EK, Xie J, Ratcliffe J, i in. The impact of diabetic retinopathy and diabetic macular edema on health-related quality of life in type 1 and type 2 diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012; 53(2):677–684.
56. Fu AZ, Qiu Y, Radican L, i in. Marginal differences in health-related quality of life of diabetic patients with and without macrovascular comorbid conditions in the United States. *Quality of Life Research*. 2010; 20(6):825–832.
57. Glasziou P, Alexander J, Beller E, i in. Which health-related quality of life score? A comparison of alternative utility measures in patients with Type 2 diabetes in the ADVANCE trial. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2007; 5(1):21.
58. Hunger M, Schunk M, Meisinger C, i in. Estimation of the relationship between body mass index and EQ-5D health utilities in individuals with type 2 diabetes: Evidence from the population-based KORA studies. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2012; 26(5):413–418.
59. Greiner W, Claes C, Busschbach JJV, i in. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*. 2005; 6(2):124–130.
60. Kontodimopoulos N, Pappa E, Chadjiapostolou Z, i in. Comparing the sensitivity of EQ-5D, SF-6D and 15D utilities to the specific effect of diabetic complications. *The European Journal of Health Economics*. 2010; 13(1):111–120.
61. Koopmanschap M. Coping with Type II diabetes: the patient's perspective. *Diabetologia*. 2002; 45(7):S18–22.
62. Lee WJ, Song K-H, Noh JH, i in. Health-related quality of life using the EuroQol 5D questionnaire in Korean patients with type 2 diabetes. *Journal of Korean Medical Science*. 2012; 27(3):255–260.
63. Jo M-W, Yun S-C, Lee S-I. Estimating quality weights for EQ-5D health states with the time trade-off method in South Korea. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2008; 11(7):1186–1189.
64. Lloyd A, Nafees B, Gavriel S, i in. Health utility values associated with diabetic retinopathy. *Diabetic Medicine*. 2008; 25(5):618–624.
65. Loftus JV, Sultan MB, Pleil AM, i in. Changes in Vision- and Health-Related Quality of Life in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Pegaptanib Sodium or Sham. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011; 52(10):7498–7505.
66. Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M, i in. The costs of type 2 diabetes mellitus in Italy: a CODE-2 sub-study. *Treatments in Endocrinology*. 2003; 2(2):121–133.
67. Marrett E, Stargardt T, Mavros P, i in. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009; 11(12):1138–1144.
68. Marrett E, Radican L, Davies MJ, i in. Assessment of severity and frequency of self-reported hypoglycemia on quality of life in patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents: A survey study. *BMC Research Notes*. 2011; 4(1):251.
69. O'Reilly DJ, Xie F, Pullenayegum E, i in. Estimation of the impact of diabetes-related complications on health utilities for patients with type 2 diabetes in Ontario, Canada. *Quality of Life Research*. 2011; 20(6):939–943.
70. Pettersson B, Rosenqvist U, Deleskog A, i in. Self-reported experience of hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus (Exhype). *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011; 92(1):19–25.
71. Quah JHM, Luo N, Ng WY, i in. Health-related quality of life is associated with diabetic complications, but not with short-term diabetic control in primary care. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2011; 40(6):276–286.
72. Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J. Health-related quality of life in patients with diabetes mellitus and foot ulcers. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2000; 14(5):235–241.
73. Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, i in. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25(3):458–463.

74. Sakamaki H, Ikeda S, Ikegami N, i in. Measurement of HRQL using EQ-5D in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2006; 9(1):47–53.
75. Tsuchiya A, Ikeda S, Ikegami N, i in. Estimating an EQ-5D population value set: the case of Japan. *Health Economics*. 2002; 11(4):341–353.
76. Sakthong P, Charoenvisuthiwongs R, Shabunthom R. A comparison of EQ-5D index scores using the UK, US, and Japan preference weights in a Thai sample with type 2 diabetes. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2008; 6(1):71.
77. Solli O, Stavem K, Kristiansen I. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010; 8(1):18.
78. Sundaram M, Kavookjian J, Patrick JH. Health-related quality of life and quality of life in type 2 diabetes: relationships in a cross-sectional study. *The Patient*. 2009; 2(2):121–133.
79. Beaudet A, Clegg JP, Lloyd A. PDB54 Systematic Literature Review of Utility Values Associated With Type 2 Diabetes-Related Complications. *Value in Health*. 2012; 15(7):A503.
80. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, i in. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2007; 9(5):733–745.
81. Komunikat DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-wrzesień 2013). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5850> (2.1.2014).
82. LekInfo24 Baza informacji o lekach refundowanych, nierefundowanych i OTC. <http://lekinfo24.pl/Lekarz/files/MediCodex.html> (18.6.2013).
83. Projekt do rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu cen urzędowych hurtowych i detalicznych produktów leczniczych i wyrobów medycznych. <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=18886> (1.7.2013).
84. Informator o zawartych umowach - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (14.5.2013).
85. Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyka JGP. <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (13.5.2013).
86. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=33240> (7.3.2014).
87. DGL. Komunikat DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych i chemioterapii, narastająco od początku roku do listopada 2013 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5951> (7.3.2014).
88. Gutzwiller FS, Schwenkglenks M, Blank PR, i in. Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK. *European journal of heart failure*. 2012; 14(7):782–790.
89. Min JK, Gilmore A, Budoff MJ, i in. Cost-effectiveness of coronary CT angiography versus myocardial perfusion SPECT for evaluation of patients with chest pain and no known coronary artery disease. *Radiology*. 2010; 254(3):801–808.
90. Rely K, Galindo-Suarez R, Alexandre P, i in. Cost Utility of Sirolimus versus Tacrolimus for the Primary Prevention of Graft Rejection in Renal Transplant Recipients in Mexico. *Value in Health Regional Issues*. 2012; 1(2):211–217.
91. Arias A, Masson W, Bluro I, i in. Cost-Effectiveness Analysis of Alternative Strategies for the Management of Patients with Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *Rev Argent Cardiol*. 2011; 79:337–343.
92. Neslusan C, Teschemaker A, Johansen P, i in. A Health Economic Analysis of the Long-term Benefits and Associated Cost Offsets of Canagliflozin Dual Therapy in Mexico. 2013.
93. Girod I, Willis M, Johansen P, i in. Sources of Long-Term Quality Adjusted Life Year (QALY) Gains for Canagliflozin (CAN) Versus Glimepiride (GLIM) in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in the UK Setting. 2013.
94. Willis M, Johansen P, Schroeder M, i in. Sources of Long-Term Quality Adjusted Life (QALY) Gains For Canagliflozin (CAN) Versus Sitagliptin (SITA) in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in the UK Setting. 2013.
95. Foos V, Palmer JL, Grant D, i in. Long-Term Validation of the IMS CORE Diabetes Model in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Value in Health*. 2012; 15(7):A470–A470.
96. Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes care*. 2007; 30(6):1638–1646.
97. Palmer AJ, The Mount Hood 5 Modeling Group. Computer Modeling of Diabetes and Its Complications: A Report on the Fifth Mount Hood Challenge Meeting. *Value in Health*. 2013; 16(4):670–685.

98. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes - liraglutide: appraisal consultation document. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&o=47379> (12.11.2012).
99. National Institute for Health and Clinical Excellence. TA151 - Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. <http://publications.nice.org.uk/continuous-subcutaneous-insulin-infusion-for-the-treatment-of-diabetes-mellitus-ta151/evidence-and-interpretation> (12.11.2012).
100. Home - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (8.5.2013).
101. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. <http://www.ispor.org/> (9.5.2013).
102. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/> (9.5.2013).
103. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://cadth.ca/> (9.5.2013).
104. Strona Główna | AOTM. <http://www.aotm.gov.pl/> (9.5.2013).
105. Department of Health and Ageing - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1> (9.5.2013).
106. Scottish Medicines Consortium Home. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (9.5.2013).
107. CEA Registry Website > Home - Blog. <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> (9.5.2013).
108. Centre for Reviews and Dissemination - Home page. <http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm> (9.5.2013).
109. Begg S, Australian Institute of Health and Welfare. *The burden of disease and injury in Australia 2003*. Canberra 2007.
110. Holmes J, McGill S, Kind P, i in. Health-related quality of life in type 2 diabetes (TARDIS-2). *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2000; 3 Suppl 1:47–51.
111. Hunger M, Thorand B, Schunk M, i in. Multimorbidity and health-related quality of life in the older population: results from the German KORA-Age study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2011; 9(1):53.
112. Mcgrath C, Rofail D, Gargon E, i in. Using qualitative methods to inform the trade-off between content validity and consistency in utility assessment: the example of type 2 diabetes and Alzheimer's Disease. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010; 8(1):23.
113. Sharma S, Brown GC, Brown MM, i in. The cost-effectiveness of grid laser photocoagulation for the treatment of diabetic macular edema: results of a patient-based cost-utility analysis. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2000; 11(3):175–179.
114. Tarride J-E, Hopkins R, Blackhouse G, i in. A review of methods used in long-term cost-effectiveness models of diabetes mellitus treatment. *PharmacoEconomics*. 2010; 28(4):255–277.
115. Tengs TO, Wallace A. One thousand health-related quality-of-life estimates. *Medical Care*. 2000; 38(6):583–637.
116. Wang H-M, Beyer M, Gensichen J, i in. Health-related quality of life among general practice patients with differing chronic diseases in Germany: Cross sectional survey. *BMC Public Health*. 2008; 8(1):246.
117. Williams SA, Shi L, Brennehan SK, i in. The burden of hypoglycemia on healthcare utilization, costs, and quality of life among type 2 diabetes mellitus patients. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2012; 26(5):399–406.
118. Zhang Q, Zhang N, Hu H-L, i in. Effect of intensive blood glucose control on quality of life in elderly patients with type 2 diabetes in Anhui Province. *Chinese medical journal*. 2011; 124(11):1616–1622.
119. Javanbakht M, Abolhasani F, Mashayekhi A, i in. Health Related Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Iran: A National Survey. *PLoS ONE*. 2012; 7(8):e44526.
120. Oliva J, Fernandez-Bolanos A, Hidalgo A. Health- related quality of life in diabetic people with different vascular risk. *BMC Public Health*. 2012; 12(1):812.
121. Wyld M, Morton RL, Hayen A, i in. A Systematic Review and Meta-Analysis of Utility-Based Quality of Life in Chronic Kidney Disease Treatments. *PLoS Medicine*. 2012; 9(9):e1001307.
122. Lloyd AJ, Loftus J, Turner M, i in. Psychometric validation of the visual function questionnaire-25 in patients with diabetic macular edema. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2013; 11(1):10.
123. Siersma V, Thorsen H, Holstein PE, i in. Health-related quality of life predicts major amputation and death, but not healing, in people with diabetes presenting with foot ulcers: the eurodiale study. *Diabetes care*. 2014; 37(3):694–700.
124. Arne M, Janson C, Janson S, i in. Physical activity and quality of life in subjects with chronic disease: Chronic obstructive pulmonary disease compared with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2009; 27(3):141–147.
125. Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001; 10(7):621–635.

126. Choi YJ, Lee MS, An SY, i in. The Relationship between Diabetes Mellitus and Health-Related Quality of Life in Korean Adults: The Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2007-2009). *Diabetes & metabolism journal*. 2011; 35(6):587–594.
127. Heyworth IT, Hazell ML, Linehan MF, i in. How do common chronic conditions affect health-related quality of life? *British Journal of General Practice*. 2009; 59(568):353–358.
128. Kang E-J, Ko S-K. A catalogue of EQ-5D utility weights for chronic diseases among noninstitutionalized community residents in Korea. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2009; 12 Suppl 3:S114–117.
129. Stafford M, Soljak M, Pledge V, i in. Socio-economic differences in the health-related quality of life impact of cardiovascular conditions. *The European Journal of Public Health*. 2011; 22(3):301–305.
130. Lee VW, Pang KK, Hui KC, i in. Medication adherence: Is it a hidden drug-related problem in hidden elderly? *Geriatrics & Gerontology International*. 2013;n/a–n/a.
131. Wasem J, Bramlage P, Gitt AK, i in. Co-morbidity but not dysglycaemia reduces quality of life in patients with type-2 diabetes treated with oral mono- or dual combination therapy – an analysis of the DiaRegis registry. *Cardiovascular Diabetology*. 2013; 12(1):47.
132. Chancellor J, Aballéa S, Lawrence A, i in. Preferences of patients with diabetes mellitus for inhaled versus injectable insulin regimens. *PharmacoEconomics*. 2008; 26(3):217–234.
133. Ismail K, Maissi E, Thomas S, i in. A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy and motivational interviewing for people with Type 1 diabetes mellitus with persistent sub-optimal glycaemic control: a Diabetes and Psychological Therapies (ADaPT) study. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2010; 14(22):1–101, iii–iv.
134. Patel A, Maissi E, Chang H-C, i in. Motivational enhancement therapy with and without cognitive behaviour therapy for Type 1 diabetes: economic evaluation from a randomized controlled trial. *Diabetic Medicine*. 2011; 28(4):470–479.
135. Bebakar WMW, Lim-Abraham MA, Jain AB, i in. Safety and effectiveness of insulin aspart in type 2 diabetic patients: results from the ASEAN cohort of the A₁chieve study. *Diabetes research and clinical practice*. 2013; 100 Suppl 1:S17–23.
136. Belhadj M, Dahaoui A, Jamoussi H, i in. Exploring insulin analogue safety and effectiveness in a Maghrebian cohort with type 2 diabetes: results from the A₁chieve study. *Diabetes research and clinical practice*. 2013; 101 Suppl 1:S4–14.
137. Chraïbi A, Ajdi F, Belkhadir J, i in. Safety and effectiveness of insulin analogues in Moroccan patients with type 2 diabetes: a sub-analysis of the A₁chieve study. *Diabetes research and clinical practice*. 2013; 101 Suppl 1:S27–36.
138. Hussein Z, Lim-Abraham MA, Jain AB, i in. Switching from biphasic human insulin to biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes: results from the ASEAN subgroup of the A₁chieve study. *Diabetes research and clinical practice*. 2013; 100 Suppl 1:S24–29.
139. Latif ZA, Pathan MF, Siddiqui MNI, i in. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in a Bangladeshi subgroup of type 2 diabetic patients switched from biphasic human insulin 30: a sub-analysis of the A₁chieve study. *Diabetes research and clinical practice*. 2013; 100 Suppl 1:S30–34.
140. Lim-Abraham MA, Jain AB, Bebakar WMW, i in. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes: results from the ASEAN cohort of the A₁chieve study. *Diabetes research and clinical practice*. 2013; 100 Suppl 1:S3–9.
141. Malek R, Arbouche Z, Dahaoui A, i in. Safety and effectiveness of insulin analogues in type 2 diabetic patients from Algeria: a sub-analysis of the A₁chieve study. *Diabetes research and clinical practice*. 2013; 101 Suppl 1:S15–26.
142. Hosseini Nejhadi Z, Molavi Vardanjani H, Abolhasani F, i in. Relative effect of socio-economic status on the health-related quality of life in type 2 diabetic patients in Iran. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2013; 7(4):187–190.
143. Donk M, Griffin SJ, Stellato RK, i in. Effect of early intensive multifactorial therapy compared with routine care on self-reported health status, general well-being, diabetes-specific quality of life and treatment satisfaction in screen-detected type 2 diabetes mellitus patients (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Diabetologia*. 2013; 56(11):2367–2377.
144. Mitchell BD, Vietri J, Zagar A, i in. Hypoglycaemic events in patients with type 2 diabetes in the United Kingdom: associations with patient-reported outcomes and self-reported HbA_{1c}. *BMC Endocrine Disorders*. 2013; 13(1):59.
145. Kim SS, Won JC, Kwon HS, i in. Prevalence and clinical implications of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: Results from a nationwide hospital-based study of diabetic neuropathy in Korea. *Diabetes research and clinical practice*. 2013;
146. Poku E, Brazier J, Carlton J, i in. Health state utilities in patients with diabetic retinopathy, diabetic macular oedema and age-related macular degeneration: a systematic review. *BMC ophthalmology*. 2013; 13:74.

147. Peters M, Crocker H, Jenkinson C, i in. The routine collection of patient-reported outcome measures (PROMs) for long-term conditions in primary care: a cohort survey. *BMJ open*. 2014; 4(2):e003968.
148. Depablos-Velasco P, Salguero-Chaves E, Mata-Poyo J, i in. Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes: results in Spain of the PANORAMA study. *Endocrinología y nutrición: órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*. 2014; 61(1):18–26.
149. Beaudet A, Palmer JL, Timlin L, i in. Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK. *Journal of Medical Economics*. 2011; 14(3):357–366.
150. Mills T, Law SK, Walt J, i in. Quality of life in glaucoma and three other chronic diseases: a systematic literature review. *Drugs & Aging*. 2009; 26(11):933–950.
151. Samyshkin Y, Guillermin A-L, Best JH, i in. Long-term cost-utility analysis of exenatide once weekly versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes patients in the US. *Journal of Medical Economics*. 2012;1–8.
152. Tarride J-E, Burke N, Bischof M, i in. A review of health utilities across conditions common in paediatric and adult populations. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010; 8(1):12.
153. Lee AJ, Morgan CL, Conway P, i in. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Current Medical Research and Opinion*. 2005; 21(11):1777–1783.
154. Sennfält K, Magnusson M, Carlsson P. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis—a cost-utility analysis. *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2002; 22(1):39–47.
155. Wasserfallen J-B, Halabi G, Saudan P, i in. Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004; 19(6):1594–1599.
156. Manns B, Johnson JA, Taub K, i in. Quality of life in patients treated with hemodialysis or peritoneal dialysis: what are the important determinants? *Clinical Nephrology*. 2003; 60(5):341–351.
157. Roderick P, Nicholson T, Armitage A, i in. An evaluation of the costs, effectiveness and quality of renal replacement therapy provision in renal satellite units in England and Wales. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2005; 9(24):1–178.
158. Manns BJ, Walsh MW, Culleton BF, i in. Nocturnal hemodialysis does not improve overall measures of quality of life compared to conventional hemodialysis. *Kidney international*. 2009; 75(5):542–549.
159. Sakthong P, Kasemsup V. Health Utility Measured with EQ-5D in Thai Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Value in Health*. 2012; 15(1):S79–S84.
160. Cleemput I, Kesteloot K, Moons P, i in. The construct and concurrent validity of the EQ-5D in a renal transplant population. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2004; 7(4):499–509.
161. Greiner W, Obermann K, Schulenburg. Socio-economic evaluation of kidney transplantation in Germany. *Archives of Hellenic Medicine*. 2001; 18(2):147–155.
162. Neri L, Dukes J, Brennan DC, i in. Impaired renal function is associated with worse self-reported outcomes after kidney transplantation. *Quality of Life Research*. 2011; 20(10):1689–1698.
163. Ortega T, Valdés C, Rebollo P, i in. Evaluation of Reliability and Validity of Spanish Version of the End-Stage Renal Disease Symptom Checklist–Transplantation Module. *Transplantation*. 2007; 84(11):1428–1435.
164. Bała MM, Płaczkiwicz-Jankowska E, Topór-Mądry R, i in. Is newly diagnosed type 2 diabetes treated according to the guidelines? Results of the Polish ARETAEUS1 study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2011; 121(1-2):7–17.
165. Bała MM, Leśniak W, Płaczkiwicz-Jankowska E, i in. Cardiovascular risk factors control in Polish patients with type 2 diabetes within the first two years of diagnosis: results of the ARETAEUS1 study. *Kardiologia Polska*. 2011; 69(12):1249–1257.
166. Pietrasik A, Starczewska ME, Głównyńska R, i in. Leczenie choroby wieńcowej – polska rzeczywistość w świetle wyników badania POLKARD-SPOK. *Przewodnik Lekarza*. 2006; (6):52–58.
167. Wassel A, Nowakowska E, Bryl W, i in. Koszty bezpośrednie leczenia nadciśnienia tętniczego - badanie pilotażowe. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2011; 14(6):460–473.
168. Główny Urząd Statystyczny. *Podstawowe dane z zakresu ochrony zdrowia w 2009 r.* 2011.
169. Główny Urząd Statystyczny. *Zdrowie i ochrona zdrowia w 2010 r.* 2012.
170. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_658_PLK_HTML.htm (14.5.2013).
171. Szyguła-Jurkiewicz B, Wasilewski J, Wilczek K, i in. 12-miesięczna obserwacja 658 chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi bez przetrwałego uniesienia odcinka ST, poddanych wczesnej strategii inwazyjnej. *Wiadomości Lekarskie*. 2006; 59(7-8):497–501.
172. Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych PL-ACS. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/logos/p3_mg_orw_28032011.pdf.
173. Janion-Sadowska A, Sielski J, Gierlotka M, i in. Gender-related differences in clinical course, therapeutic approach and prognosis in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. *Kardiologia Polska*. 2011; 69(8):784–792.

174. Wołkanin-Bartnik J, Pogorzelska H. Występowanie czynników ryzyka miażdżycy i skuteczność profilaktyki wtórnej u pacjentów po 60. roku życia po ostrym zespole wieńcowym. *Postępy Nauk Medycznych*. 2010; (2):167–173.
175. Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, i in. Koszty HF w Polsce z punktu widzenia płatnika. Program oceny diagnostyki, leczenia i kosztów u chorych z HF w losowo wybranych jednostkach leczenia otwartego i zamkniętego na poziomie podstawowym, wojewódzkim i specjalistycznym: POLKARD. *Kardiologia Polska*. 2013; 71(3):224–232.
176. Dziekiewicz M, Koźmińska M, Kozaryn R, i in. Klasyfikacja obrazowania naczyń u chorych z miażdżycą tętnic obwodowych — część 1. *Chirurgia Polska*. 2012; 13(2):142–148.
177. Ruszkiewicz CB. Profilaktyka, rozpoznawanie i leczenie zachowawcze przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. *Wiadomości Lekarskie*. 2005; LVIII(1-2):88–94.
178. Spannbaauer A, Jaworek J, Mika P, i in. Czy chorzy z chromaniem przestankowym znają zasady leczenia 33 treningiem marszowym? *Przewodnik Lekarza*. 2012; 15(2):33–38.
179. Golec K, Szewczyk MT, Stodolska A, i in. Ocena stopnia realizacji standardu w opiece okołoperacyjnej nad chorym z miażdżycą tętnic kończyn dolnych. *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne*. 2007; (2):69–76.
180. Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5843> (3.1.2014).
181. Norgren L, Hiatt WR, Nehler MR, i in. Konsensus dotyczący postępowania w chorobie tętnic obwodowych (TASC II). *Acta Angiologica*. 2007; 13(supl D):D1–D80.
182. Grochulska A, Jastrzębska M. Poprawa stanu funkcjonalnego osób po przebyłym udarze mózgu - rola pielęgniarki. *Problemy Pielęgniarstwa*. 2012; 20(3):300–309.
183. Skibicka I, Niewada M, Skowrońska M, i in. Opieka nad pacjentem po udarze mózgu. Wyniki dwuletniego prospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w województwie mazowieckim w Polsce. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2010; 44(3):231–237.
184. Opara JA, Langhorne P, Larsen T, i in. Facilities of early rehabilitation after stroke in Poland 2010. *International Journal of Rehabilitation Research. Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung. Revue internationale de recherches de readaptation*. 2012;
185. Fudala M, Broła W, Stoiński J, i in. Profilaktyka wtórna udaru mózgu – ocena po pięciu latach od zachorowania. *Studia Medyczne*. 2008; 9:15–19.
186. Zarządzenie Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5849> (3.1.2014).
187. Antoszkiewicz K, Czerwiński J. Pobieranie i przeszczepianie narządów w Polsce w 2011 r. *Poltransplant. Biuletyn Informacyjny*. 2012; 20(1):20–33.
188. Rutkowski B, Lichodziejewska-Nimierko M, Grenda R, i in. *Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2008*. Gdańsk 2010.
189. Departament Gospodarki Lekami NFZ. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-grudzień 2012). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5371> (28.5.2013).
190. Uchwała Nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=5357> (28.5.2013).
191. Biała A. Sposoby chłodzenia i przechowywania organów przeznaczonych do przeszczepu. Część I. *Technika Chłodnicza i Klimatyzacyjna*. 2012; XIX(3):126–130.
192. Poltransplant, Statystyka 2012. Pacjenci żyjący z czynną przeszczepioną nerką w różnych regionach Polski - stan na 31 marca 2012. http://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2012.html.
193. Nazim A. Częstość amputacji kończyn dolnych u chorych na cukrzycę. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2001; 106(3):829–838.
194. Graczyk M, Krajnik M, Malec-Milewska M. Ból fantomowy - wyzwanie terapeutyczne. *Medycyna Paliatywna w Praktyce*. 2010; 4(2):66–73.
195. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=033031> (7.1.2014).
196. Dudek NL, Marks MB, Marshall SC. Skin problems in an amputee clinic. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2006; 85(5):424–429.
197. Korzon-Burakowska A. Wybrane problemy w cukrzycy typu 2. Zespół stopy cukrzycowej. http://www.merckserono.viamedica.pl/zeszyty/article/5516/chapter_3.html (26.10.2012).

198. Hryniewicz W, Kulig J, Ozorowski T, i in. *Stosowanie antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich*. Warszawa 2012.
199. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.
<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=26&ma=033091> (2.1.2014).
200. Chudzik W, Kaczorowska B, Przybyła M, i in. Neuropatia cukrzycowa. *Polski Merkurusz Lekarski*. 2007; XXII(127):
201. Hans-Wytrychowska A, Wytrychowski K, Sapilak BJ. Neuropatia cukrzycowa w praktyce lekarza rodzinnego - neuropatie somatyczne. *Terapia*. 2009; 2(221):54–57.
202. Chudzik W, Kaczorowska B, Przybyła M, i in. Neuropatia cukrzycowa. *Polski Merkurusz Lekarski*. 2007; XXII(127):
203. O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *PharmacoEconomics*. 2009; 27(2):95–112.
204. Tölle T, Xu X, Sadosky AB. Painful diabetic neuropathy: a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *Journal of diabetes and its complications*. 2006; 20(1):26–33.
205. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. *Diabetologia Kliniczna*. 2012; 1(Supl A):1–52.
206. Jamrozy-Witkowska A, Grabska-Liberek I. Laseroterapia w retinopatii cukrzycowej. *Postępy Nauk Medycznych*. 2009; (6):433–437.
207. Finger PT, Kurli M. Laser photocoagulation for radiation retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *The British Journal of Ophthalmology*. 2005; 89(6):730–738.
208. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 1995; 18(11):1415–1427.
209. Nowosielski K. Drożdżakowe zapalenie pochwy i sromu. *Praktyka Lekarska*. 2011; (79):21–22.
210. Sobczuk A. Pacjentka chora na cukrzycę w gabinecie ginekologicznym – najczęstsze problemy kliniczne. *Przegląd Menopauzalny*. 2013; 1:43–51.
211. IKAR pro. <http://www.ikarpro.pl/> (12.5.2014).
212. Duława J, Holecki M. Zakażenia dróg moczowych u chorych na cukrzycę. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii*. 2009; 5(1):36–39.
213. Kuczerowski R. Zakażenia u chorych z cukrzycą. *Gabinet Prywatny*. 2004; (7/8):99–106.
214. Czekański S. Zakażenie układu moczowego – ostre, nawracające, przewlekłe, powikłane. *Przewodnik Lekarza*. 2010; (2):46–53.
215. Łatkiewicz M. Zakażenia układu moczowego (ZUM) - przyczyny, objawy, leczenie ambulatoryjne. *Essentia Medica*. 2007; (9):34–39.
216. McDonald HI, Nitsch D, Millett ERC, i in. New estimates of the burden of acute community-acquired infections among older people with diabetes mellitus: a retrospective cohort study using linked electronic health records. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2014; 31(5):606–614.
217. 2008 UK National Guideline on the Management of Balanoposthitis. <http://www.bashh.org/documents/2062.pdf> (12.5.2014).

11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

| | | |
|------------|---|----|
| Tabela 1. | Charakterystyki początkowe pacjentów uwzględnione w modelu CORE | 39 |
| Tabela 2. | Średnie wartości charakterystyk początkowych pacjentów w badaniach RCT dla kanagliflozyny..... | 40 |
| Tabela 3. | Średnie wartości pomiarów parametrów z zakresu czynników ryzyka według badań obserwacyjnych i badań RCT..... | 42 |
| Tabela 4. | Częstość występowania powikłań T2DM według odnalezionych badań | 43 |
| Tabela 5. | Średni końcowy poziom HbA1c w badaniach oceniających CANA – populacja dwulekowa (po 52 tygodniach) | 46 |
| Tabela 6. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SU w terapii dodanej do MET w odniesieniu do kontroli glikemii..... | 47 |
| Tabela 7. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs DPP-4 (SITA) w terapii dodanej do MET w odniesieniu do kontroli glikemii | 47 |
| Tabela 8. | Wyniki analizy klinicznej w populacji dwulekowej w odniesieniu do kontroli glikemii uwzględnione w analizie | 48 |
| Tabela 9. | Średni końcowy poziom BMI w badaniach oceniających CANA – populacja dwulekowa (po 52 tygodniach)..... | 48 |
| Tabela 10. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SU w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany masy ciała..... | 48 |
| Tabela 11. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs DPP-4 (SITA) w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany masy ciała..... | 49 |
| Tabela 12. | Wyniki analizy klinicznej w populacji dwulekowej w odniesieniu do zmiany masy ciała uwzględnione w analizie | 49 |
| Tabela 13. | Wyniki analizy klinicznej w populacji dwulekowej w odniesieniu do zmiany BMI uwzględnione w analizie | 49 |
| Tabela 14. | Średni końcowy poziom SBP w badaniach oceniających CANA – populacja dwulekowa (po 52 tygodniach) | 50 |
| Tabela 15. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs SU w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany SBP..... | 50 |
| Tabela 16. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs DPP-4 (SITA) w terapii dodanej do MET w odniesieniu do zmiany SBP | 50 |
| Tabela 17. | Wyniki analizy klinicznej w populacji dwulekowej w odniesieniu do zmiany SBP uwzględnione w analizie | 51 |
| Tabela 18. | Porównanie efektywności terapii – zmiana HDL [mg/dl], populacja dwulekowa | 51 |
| Tabela 19. | Porównanie efektywności terapii – zmiana LDL [mg/dl], populacja dwulekowa..... | 51 |
| Tabela 20. | Porównanie efektywności terapii – zmiana TRIG [mg/dl], populacja dwulekowa..... | 52 |
| Tabela 21. | Porównanie efektywności terapii – zmiana non-HDL [mg/dl], populacja dwulekowa..... | 52 |
| Tabela 22. | Zmiana parametrów lipidowych – wartości uwzględnione w analizie, populacja dwulekowa..... | 52 |
| Tabela 23. | Częstość hipoglikemii w badaniu CANTATA-SU..... | 53 |
| Tabela 24. | Podsumowanie wartości parametrów dot. efektywności dla CANA 100 w populacji dwulekowej..... | 53 |
| Tabela 25. | Częstość hipoglikemii dla CANA 100 w populacji dwulekowej | 54 |
| Tabela 26. | Podsumowanie wartości parametrów dot. efektywności dla CANA 300 w populacji dwulekowej..... | 54 |
| Tabela 27. | Częstość hipoglikemii dla CANA 300 w populacji dwulekowej | 55 |
| Tabela 28. | Średni końcowy poziom HbA1c w badaniach oceniających CANA – populacja trójlekowa (po 26 tygodniach) | 56 |
| Tabela 29. | Wyniki porównania pośredniego CANA 100 + MET + SU w odniesieniu do zmiany HbA1c | 56 |
| Tabela 30. | Wyniki porównania pośredniego CANA 300 + MET + SU w odniesieniu do zmiany HbA1c | 57 |

| | | |
|------------|---|----|
| Tabela 31. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs DPP-4 (SITA) w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do kontroli glikemii | 57 |
| Tabela 32. | Średni końcowy poziom BMI w badaniach oceniających CANA – populacja trójlekowa (po 26 tygodniach)..... | 57 |
| Tabela 33. | Wyniki porównania pośredniego CANA 100 + MET + SU w odniesieniu do zmiany masy ciała..... | 58 |
| Tabela 34. | Wyniki porównania pośredniego CANA 300 + MET + SU w odniesieniu do zmiany masy ciała..... | 58 |
| Tabela 35. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania CANA vs DPP-4 (SITA) w terapii dodanej do MET + SU w odniesieniu do zmiany masy ciała..... | 58 |
| Tabela 36. | Wyniki analizy klinicznej w populacji trójlekowej w odniesieniu do zmiany masy ciała uwzględnione w analizie (CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU)..... | 58 |
| Tabela 37. | Średni końcowy poziom SBP w badaniach oceniających CANA – populacja trójlekowa (po 26 tygodniach)..... | 59 |
| Tabela 38. | Wyniki porównania pośredniego CANA 100 + MET + SU w odniesieniu do zmiany SBP | 59 |
| Tabela 39. | Wyniki porównania pośredniego CANA 300 + MET + SU w odniesieniu do zmiany SBP | 59 |
| Tabela 40. | Zmiana SBP dla porównania CANA vs DPP-4 (SITA) w terapii trójlekowej dodanej do MET + SU w odniesieniu do zmiany SBP | 59 |
| Tabela 41. | Hipoglikemia – częstość na 100 pacjento-lat..... | 61 |
| Tabela 42. | Odsetki pacjentów z hipoglikemiami łagodnymi w badaniu CANTATA-MSU | 62 |
| Tabela 43. | Częstość hipoglikemii na 100 pacjento-lat – średnie z badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej | 62 |
| Tabela 44. | Podsumowanie wartości parametrów dot. efektywności dla CANA 100 w populacji trójlekowej | 63 |
| Tabela 45. | Podsumowanie wartości parametrów dot. efektywności dla CANA 300 w populacji trójlekowej | 63 |
| Tabela 46. | Charakterystyka badań raportujących dane dotyczące użyteczności..... | 66 |
| Tabela 47. | Użyteczności dla cukrzycy bez powikłań | 69 |
| Tabela 48. | Spadki użyteczności związane z występowaniem powikłań cukrzycy | 71 |
| Tabela 49. | Użyteczności związane z występowaniem powikłań cukrzycy | 73 |
| Tabela 50. | Dane dotyczące użyteczności z badania Clarke 2002 wykorzystane w analizie | 76 |
| Tabela 51. | Dane dotyczące użyteczności z badania Bagust 2005 wykorzystane w analizie | 77 |
| Tabela 52. | Spadek użyteczności dla hipoglikemii uwzględniony w analizie – Currie 2006 | 78 |
| Tabela 53. | Zmiana użyteczności dla nadwagi uwzględniona w analizie – Bagust 2005 | 79 |
| Tabela 54. | Zmiana użyteczności dla zaćmy uwzględniona w analizie – Lee 2012 | 79 |
| Tabela 55. | Spadki użyteczności dla retinopatii oraz cukrzycowego obrzęku płamki uwzględnione w analizie – Fenwick 2012..... | 79 |
| Tabela 56. | Wartości użyteczności przyjęte w analizie..... | 80 |
| Tabela 57. | Dawki leków raportowane w badaniach, populacja trójlekowa | 82 |
| Tabela 58. | Dobowe dawki MET i SU..... | 83 |
| Tabela 59. | Dobowe dawki DPP-4..... | 83 |
| Tabela 60. | Dobowe dawki insuliny, populacja trójlekowa..... | 84 |
| Tabela 61. | Ceny kanagliflozyny – [REDACTED] | 84 |
| Tabela 62. | Ceny kanagliflozyny [REDACTED] | 85 |
| Tabela 63. | Ceny insuliny na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku [zł] | 85 |
| Tabela 64. | Ceny OAD | 85 |
| Tabela 65. | Ceny nier refundowanych preparatów przeciwcukrzycowych z grupy DPP-4 | 86 |
| Tabela 66. | Koszty testów paskowych..... | 86 |
| Tabela 67. | Roczne koszty terapii | 87 |
| Tabela 68. | Koszty działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kanagliflozyny..... | 88 |
| Tabela 69. | Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w obliczeniach..... | 89 |
| Tabela 70. | Koszty powikłań i świadczeń profilaktycznych w modelu – podsumowanie | 90 |
| Tabela 71. | Koszty powikłań i świadczeń profilaktycznych przyjęte w analizie wrażliwości..... | 91 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| Tabela 72. | Analiza kosztów-konsekwencji dla schematu terapii dwulekowej dla porównania CANA + MET vs SU + MET | 93 |
| Tabela 73. | Analiza kosztów-konsekwencji dla schematu terapii dwulekowej dla porównania CANA + MET vs DPP-4 + MET | 93 |
| Tabela 74. | Analiza kosztów-konsekwencji dla schematu terapii trójlekowej dla porównania CANA + MET + SU vs NPH + MET + SU | 94 |
| Tabela 75. | Analiza kosztów-konsekwencji dla schematu terapii trójlekowej dla porównania CANA + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU | 94 |
| Tabela 76. | Wyniki kliniczne – porównanie CANA + MET vs SU + MET | 95 |
| Tabela 77. | Wyniki kliniczne – porównanie CANA + MET vs DPP-4 + MET | 95 |
| Tabela 78. | Wyniki ekonomiczne – porównanie CANA + MET vs SU + MET, perspektywa płatnika publicznego | 96 |
| Tabela 79. | Współczynniki ICUR – porównanie CANA + MET vs SU + MET, perspektywa płatnika publicznego | 96 |
| Tabela 80. | Wyniki ekonomiczne – porównanie CANA + MET vs SU + MET, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów | 97 |
| Tabela 81. | Współczynniki ICUR – porównanie CANA + MET vs SU + MET, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów | 97 |
| Tabela 82. | | 97 |
| Tabela 83. | | 98 |
| Tabela 84. | Wyniki ekonomiczne – porównanie CANA + MET vs DPP-4 + MET, perspektywa płatnika publicznego | 98 |
| Tabela 85. | Współczynniki ICUR – porównanie CANA + MET vs DPP-4 + MET, perspektywa płatnika publicznego | 99 |
| Tabela 86. | Wyniki ekonomiczne – porównanie CANA + MET vs DPP-4 + MET, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów | 99 |
| Tabela 87. | Współczynniki ICUR – porównanie CANA + MET vs DPP-4 + MET, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów | 99 |
| Tabela 88. | | 100 |
| Tabela 89. | | 100 |
| Tabela 90. | Wyniki kliniczne – porównanie CANA + MET + SU vs NPH + MET + SU | 101 |
| Tabela 91. | Wyniki kliniczne – porównanie CANA + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU | 101 |
| Tabela 92. | Wyniki ekonomiczne – porównanie CANA + MET + SU vs NPH + MET + SU, perspektywa płatnika publicznego | 102 |
| Tabela 93. | Współczynniki ICUR – porównanie CANA + MET + SU vs NPH + MET + SU, perspektywa płatnika publicznego | 102 |
| Tabela 94. | Wyniki ekonomiczne – porównanie CANA + MET + SU vs NPH + MET + SU, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów | 103 |
| Tabela 95. | Współczynniki ICUR – porównanie CANA + MET + SU vs NPH + MET + SU, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów | 103 |
| Tabela 96. | | 104 |
| Tabela 97. | | 104 |
| Tabela 98. | Wyniki ekonomiczne – porównanie CANA + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU, perspektywa płatnika publicznego | 104 |
| Tabela 99. | Współczynniki ICUR – porównanie CANA + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU, perspektywa płatnika publicznego | 105 |
| Tabela 100. | Wyniki ekonomiczne – porównanie CANA + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów | 105 |
| Tabela 101. | Współczynniki ICUR – porównanie CANA + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów | 105 |
| Tabela 102. | | 106 |

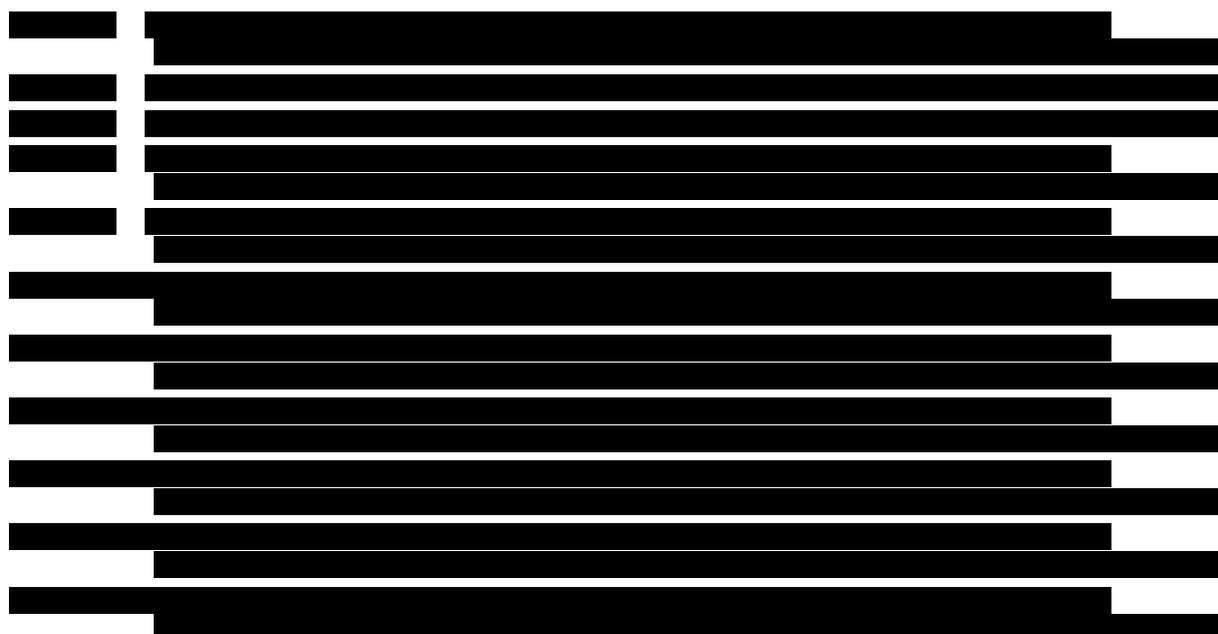
| | |
|--|-----|
| Tabela 135. Strategia wyszukiwania publikacji zastosowana w GBL | 179 |
| Tabela 136. Użyteczności dla pacjentów dializowanych i po przeszczepie nerki | 180 |
| Tabela 137. Odnalezione analizy ekonomiczne dla canagliflozyny | 181 |
| Tabela 138. Profilaktyka pierwotna i wtórna chorób układu krążenia – odsetki pacjentów stosujących statyny i ACE-I | 183 |
| Tabela 139. Profilaktyka pierwotna i wtórna chorób układu krążenia – koszty leków w okresie roku | 183 |
| Tabela 140. Statystyki JGP – powikłania kardiologiczne (wycena i liczba wystąpień) | 184 |
| Tabela 141. Wycena hospitalizacji – stany w modelu | 185 |
| Tabela 142. Specjalistyczne porady ambulatoryjne – powikłania kardiologiczne | 186 |
| Tabela 143. Średni koszt konsultacji kardiologicznej w modelu | 186 |
| Tabela 144. Średni koszt hospitalizacji kardiologicznej – dusznica bolesna | 187 |
| Tabela 145. Liczba osób z chorobą niedokrwienną serca – dane GUS za rok 2009 | 187 |
| Tabela 146. Przeciętna liczba hospitalizacji na pacjenta z dusznicą bolesną – obliczenia | 187 |
| Tabela 147. Podstawowa opieka kardiologiczna – badanie POLKARD-SPOK | 188 |
| Tabela 148. Koszty związane z dławicą piersiową – podsumowanie | 188 |
| Tabela 149. Średni koszt hospitalizacji kardiologicznej – zawał serca, stan po zawale | 190 |
| Tabela 150. Świadczenia opieki zdrowotnej w populacji pacjentów po zawale serca (Szyguła-Jurkiewicz 2006 [77]) | 190 |
| Tabela 151. Przeciętna liczba hospitalizacji kardiologicznych – pacjent po zawale serca | 191 |
| Tabela 152. Farmakoterapia pacjentów z zawałem serca w ramach opieki standardowej – koszt dzienny | 192 |
| Tabela 153. Koszty związane z zawałem serca – rok zdarzenia oraz kolejne lata po zdarzeniu – podsumowanie | 192 |
| Tabela 154. Koszty związane z niewydolnością serca | 194 |
| Tabela 155. Zabiegi na naczyniach – choroba naczyń obwodowych | 195 |
| Tabela 156. Opieka ambulatoryjna – świadczenia z zakresu neurologii | 195 |
| Tabela 157. Koszty związane z chorobą naczyń obwodowych – podsumowanie | 196 |
| Tabela 158. Statystyki JGP – udar mózgu | 197 |
| Tabela 159. Koszty hospitalizacji – udar mózgu | 197 |
| Tabela 160. Odsetki pacjentów korzystających z rehabilitacji po udarze | 198 |
| Tabela 161. Rehabilitacja neurologiczna – koszt jednostkowy | 199 |
| Tabela 162. Koszty prowadzenia rehabilitacji po udarze mózgu | 199 |
| Tabela 163. Farmakoterapia – koszt dzienny – pacjenci po udarze | 200 |
| Tabela 164. Opieka ambulatoryjna – świadczenia z zakresu neurologii | 200 |
| Tabela 165. Koszty związane z udarem mózgu – rok zdarzenia oraz kolejne lata po zdarzeniu – podsumowanie | 200 |
| Tabela 166. Koszty dializoterapii – pacjenci z ESRD | 201 |
| Tabela 167. Kwalifikacja do zabiegu przeszczepienia nerki – koszty jednostkowe | 202 |
| Tabela 168. Powikłania schyłkowej niewydolności nerek – leczenie szpitalne | 202 |
| Tabela 169. Powikłania schyłkowej niewydolności nerek – leczenie szpitalne | 203 |
| Tabela 170. Powikłania schyłkowej niewydolności nerek – program leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc | 203 |
| Tabela 171. Transplantacja nerki – koszty jednostkowe | 204 |
| Tabela 172. Transplantacja nerki – powikłania przeszczepu - koszty jednostkowe | 204 |
| Tabela 173. Hospitalizacja pacjentów z powikłaniami po przeszczepie nerki | 205 |
| Tabela 174. Koszty terapii powikłań po przeszczepie nerki – koszty średnie na pacjenta | 205 |
| Tabela 175. Leczenie immunosupresyjne – koszt roczny | 206 |
| Tabela 176. Monitorowanie pacjenta po przeszczepie – opieka ambulatoryjna | 207 |
| Tabela 177. Koszty terapii schyłkowej niewydolności nerek – podsumowanie | 207 |
| Tabela 178. Amputacja – rozkład zabiegów | 208 |
| Tabela 179. Koszt hospitalizacji – amputacja | 209 |
| Tabela 180. Koszt hospitalizacji – amputacja | 209 |
| Tabela 181. Koszty protez i wyposażenia dodatkowego | 210 |
| Tabela 182. Koszt leczenia powikłań po protezowaniu | 211 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 183. Koszty rehabilitacji – amputacja | 211 |
| Tabela 184. Koszty związane z amputacją – podsumowanie | 212 |
| Tabela 185. Koszt hospitalizacji – leczenie zgorzeli i owrzodzeń..... | 212 |
| Tabela 186. Koszt hospitalizacji – leczenie zgorzeli i owrzodzeń..... | 213 |
| Tabela 187. Koszt farmakoterapii – leczenie zgorzeli i owrzodzeń | 213 |
| Tabela 188. Koszt plastrów bioaktywnych – leczenie zgorzeli i owrzodzeń | 214 |
| Tabela 189. Koszty terapii – zgorzele i owrzodzenia – podsumowanie..... | 214 |
| Tabela 190. Koszt hospitalizacji – neuropatia | 215 |
| Tabela 191. Koszty jednostkowe – opieka ambulatoryjna w neuropatii..... | 215 |
| Tabela 192. Farmakoterapia pacjentów z neuropatią..... | 216 |
| Tabela 193. Koszty terapii – neuropatia – podsumowanie | 217 |
| Tabela 194. Laseroterapia – koszty jednostkowe | 218 |
| Tabela 195. Koszty laseroterapii | 218 |
| Tabela 196. Operacja usunięcia zaćmy – rozkład zabiegów..... | 218 |
| Tabela 197. Koszt zabiegu usunięcia zaćmy | 219 |
| Tabela 198. Koszt operacji usunięcia zaćmy – wizyta u specjalisty | 219 |
| Tabela 199. Farmakoterapia pacjentów po operacji usunięcia zaćmy | 219 |
| Tabela 200. Operacja usunięcia zaćmy – koszty terapii – podsumowanie..... | 220 |
| Tabela 201. Koszt wizyty u specjalisty i hospitalizacji – utrata wzroku..... | 220 |
| Tabela 202. Koszty sprzętu medycznego – utrata wzroku | 221 |
| Tabela 203. Koszty rehabilitacji – utrata wzroku | 221 |
| Tabela 204. Koszty związane z utratą wzroku – podsumowanie | 221 |
| Tabela 205. Koszt hospitalizacji – hipoglikemia | 222 |
| Tabela 206. Koszt farmakoterapii – hipoglikemia | 222 |
| Tabela 207. Koszty związane z hipoglikemią – podsumowanie | 222 |
| Tabela 208. Koszt hospitalizacji – kwasica ketonowa lub mleczanowa | 223 |
| Tabela 209. Opieka ambulatoryjna – zakażenia grzybicze pochwy i sromu..... | 223 |
| Tabela 210. Farmakoterapia pacjentów z zakażeniami grzybiczymi pochwy i sromu – koszt całkowity | 223 |
| Tabela 211. Koszty leczenia zakażeń grzybiczych pochwy i sromu..... | 224 |
| Tabela 212. Opieka ambulatoryjna – zakażenia dróg moczowych..... | 224 |
| Tabela 213. Farmakoterapia pacjentów z zakażeniami dróg moczowych – koszt całkowity | 225 |
| Tabela 214. Koszty hospitalizacji pacjentów z ZDM..... | 225 |
| Tabela 215. Koszty leczenia zakażeń dróg moczowych | 226 |
| Tabela 216. Opieka ambulatoryjna – grzybica narządów płciowych mężczyzn | 226 |
| Tabela 217. Farmakoterapia pacjentów z grzybicą narządów płciowych mężczyzn – koszt całkowity | 226 |
| Tabela 218. Koszty leczenia grzybicy narządów płciowych mężczyzn | 227 |
| Tabela 219. Ceny insuliny na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku [zł] | 228 |
| Tabela 220. Ceny OAD na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku [zł] | 231 |
| Tabela 221. Lista symulacji modelu CORE na podstawie których opracowano wyniki analizy ekonomicznej..... | 240 |

Spis wykresów

| | |
|---|----|
| Wykres 1. Liczba osób chorych na cukrzycę w Polsce. Prognozowane dane na lata 2013 i 2035 [2] | 16 |
|---|----|





Wykres 16. Porównanie wyników z odnalezionych publikacji i modelu CORE.....141

Spis rysunków

| | |
|--|-----|
| Rysunek 1. Uproszczony schemat modelu CORE | 31 |
| Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM..... | 176 |
| Rysunek 3. Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia..... | 178 |

12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 130.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

| Wymaganie | Rozdział / Strona / Tabela |
|---|--|
| § 2. | |
| Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. | Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w maju 2014 roku (rozdziały 3.5 i 3.5.5); skuteczność i bezpieczeństwo ocenione na podstawie analizy efektywności klinicznej aktualnej na dzień złożenia wniosku [2] |
| § 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera: | |
| 1. analizę podstawową | Wyniki analizy podstawowej – rozdział 4 |
| 2. analizę wrażliwości | Wyniki analizy wrażliwości – rozdział 5 |
| 3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...) | Aneks |
| § 5.2 Analiza podstawowa zawiera: | |
| 1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...) | |
| 2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią | |
| 3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2; | Rozdział 4 |
| 4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy; | |
| 5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) | Rozdział 3 |
| 6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) | Rozdział 2–3 |
| 7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...) | Załącznik do analizy oraz login i hasło dostępu do modelu CORE |
| § 5.3 | |
| W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...) | Nie dotyczy |
| § 5.4 | |
| Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4. | Nie dotyczy |

| Wymaganie | Rozdział / Strona / Tabela |
|---|---|
| █ | |
| <p>█</p> <p>█</p> | █ |
| <p>█</p> <p>█</p> | █ |
| § 5.6 | |
| <p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. <p style="text-align: right;">Nie dotyczy</p> |
| § 5.7 | |
| <p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p> | Rozdział 2.9 |
| § 5.8 | |
| <p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p> | Rozdział 3.3, Aneks |
| § 5.9 Analiza wrażliwości zawiera: | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań 2. uzasadnienie zakresów zmienności 3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej | <p>W rozdziale 5 zostały zawarte informacje dotyczące zakresów zmienności, uzasadnienia zakresów oraz wyników analizy wrażliwości</p> |
| § 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach: | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | <p>Założenia dotyczące przyjętej perspektywy znajdują się w rozdziale 2.5. Wyniki analizy uwzględniające obie perspektywy – rozdział 4</p> |
| § 5.11 | |
| <p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p> | Rozdział 2.6 |

| Wymaganie | Rozdział / Strona / Tabela |
|---|----------------------------|
| § 5.12 | |
| Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4. | Aneks |
| § 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać: | |
| 1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; | Rozdział 10 |
| 2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. | Rozdział 10 |

13. ANEKS

13.1. Strategie wyszukiwania

13.1.1. Analizy ekonomiczne

Przeegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania cangliflozyny z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w rozważanej populacji, przeprowadzono przeszukując następujące bazy danych medycznych:

- MEDLINE (przez Pubmed [100]),
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [101],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [102],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [103],
- AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [104],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [105],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [106],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [107],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [108].

Przeszukanie przeprowadzono w sposób systematyczny w dniu 14 kwietnia 2014. Zaimplementowane strategie zawierały słowa klucze określające rozważane interwencje. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 1, Tabela 2).

Kryteria selekcji analiz ekonomicznych obejmowały:

- Typ analizy: analiza kosztów-użyteczności, analiza kosztów-efektywności,
- Populacja: cukrzyca typu 2,
- Oceniana interwencja: kanagliflozyna w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Tabela 131.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE

| Lp. | Zapytanie / słowo kluczowe | Wyniki |
|--|--|---------|
| #1 | economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markow model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models" | 857 995 |
| #2 | canagliflozine OR invokana | 94 |
| #3 | #1 AND #2 | 4 |
| Data przeszukania: 14 kwietnia 2014 | | |

Tabela 132.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznych

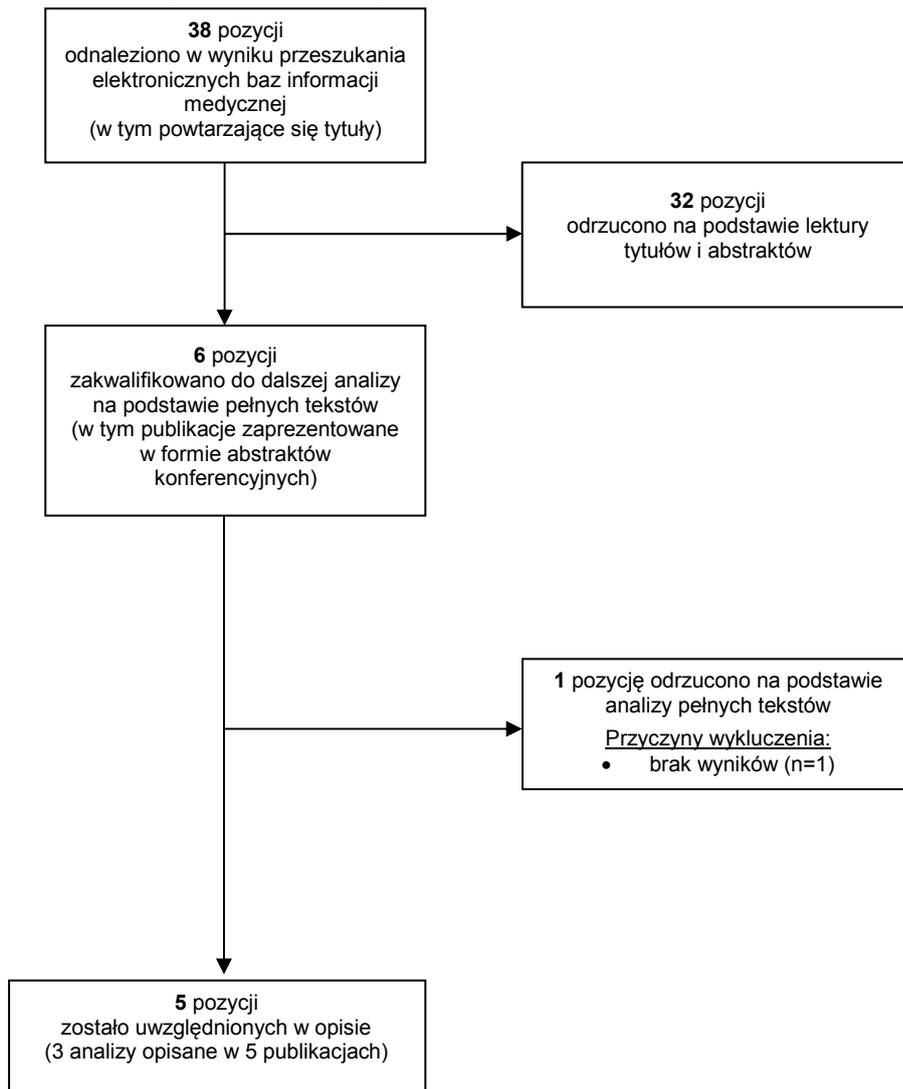
| Lp. | Zapytanie / słowo kluczowe | Wyniki ^{a,b} | | | | | | | |
|--------------------------|----------------------------|-------------------------|------|-------------------|------|------------------|-------|------|------|
| | | ISPOR | PBAC | DARE ^c | CEAR | SMC ^d | CADTH | AOTM | NICE |
| 1 | Invokana | 0 | 6 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 |
| 2 | canagliflozin | 0 | 15 | 3 | 0 | 1 | 2 | 0 | 7 |
| Data przeszukania | | 14 kwietnia 2014 | | | | | | | |

a) tabela zawiera zestawienie wszystkich wyników, które pojawiły się po wpisaniu słowa kluczowego w wyszukiwarki umożliwiające przeszukiwanie odpowiednich baz danych; b) sumaryczna liczba wyników wraz z ewentualnymi powtórzeniami, c) przeszukiwanie przeprowadzono w bazach DARE, NHS EED oraz HTA; d) SMC Advice Directory

W wyniku przeszukania bazy MEDLINE odnaleziono 4 analizy. W pozostałych bazach danych po wpisaniu słów kluczowych pojawiło się łącznie 34 wyników. W sumie, wraz z ewentualnymi powtórzeniami, odnaleziono 38 rekordów. Po przeprowadzeniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie uwzględniono także analizy zidentyfikowane poprzez referencje zamieszczone w odnalezionych publikacjach, nieodnalezione we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie do analizy pełnotekstowej zakwalifikowano 6 prac.

Spośród 6 badań ostatecznie zidentyfikowano 5 prac spełniające kryteria przeprowadzonego przeglądu systematycznego, w których opisano 3 analizy ekonomiczne. Wśród nich 3 analizy były dostępne jedynie w postaci abstraktów i posterów. Na poniższym diagramie przedstawiono graficznie proces selekcji odnalezionych publikacji (Rysunek 1).

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM



Charakterystyka publikacji włączonych do przeglądu przedstawiona została w rozdziale 4.

13.1.2. Użyteczności

Tabela 133.

Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia (MEDLINE)

| Indeks | Zapytanie | Liczba wyników |
|--|--|----------------|
| #1 | (utility OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QLY) AND ((eq AND 5d) OR eq-5d OR euroqol OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR cost-utility) | 6 530 |
| #2 | diabetes OR myocardial infarction OR MI OR coronary artery disease OR CAD OR angina OR AP OR heart failure OR HF OR CHF OR stroke OR Peripheral vascular disease OR PVD OR nephropathy OR microalbuminuria OR proteinuria OR end-stage renal disease OR ESRD OR hemodialysis OR dialysis OR ((renal OR kidney) AND (transplant OR transplantation)) OR retinopathy OR BDR or PDR OR severe visual loss OR SVL OR cataract OR neuropathy OR ulcer OR amputation OR hypoglycemic OR hypoglycemia OR ketoacidosis OR lactic acidosis OR edema | 3 339 385 |
| #3 | #1 AND #2 | 1 340 |
| Data przeszukania: 14 kwietnia 2014 | | |

Rysunek 3.
Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia

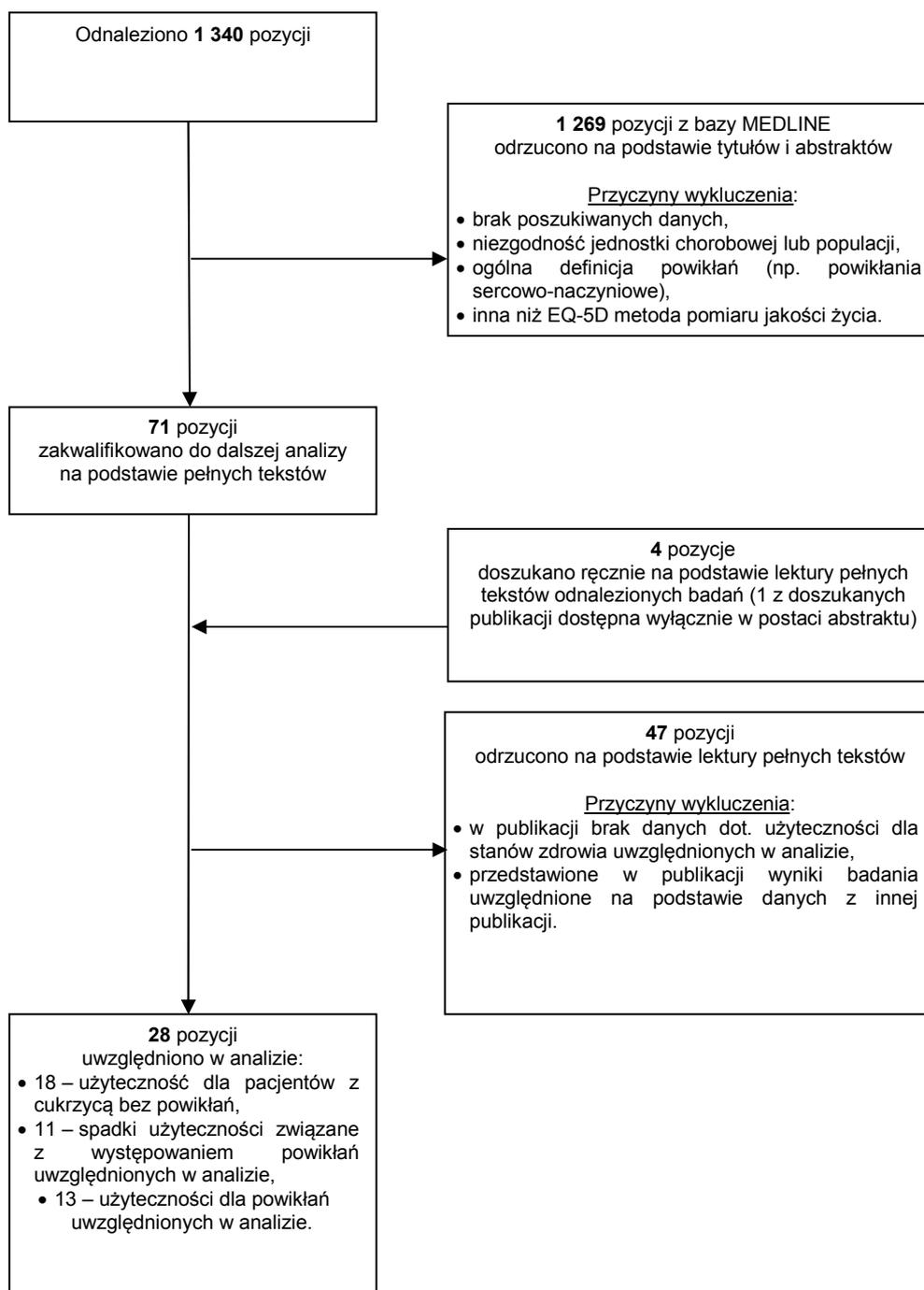


Tabela 134.
Badania odrzucone dotyczące użyteczności

| Przyczyna odrzucenia | Badania |
|--|---|
| Brak poszukiwanych danych w publikacji | Begg 2007 [109], Holmes 2000 [110], Hunger 2011 [111], McGrath 2010 [112], Sharma 2000 [113], Tarride 2010b [114], Tengs 2000 [115], Wang 2008 [116], Williams 2012 [117], Zhang 2011 [118], Javanbakht 2012 [119], Oliva 2012 [120], Wyld 2012 [121], Lloyd 2013 [122], Siersma 2014 [123] |
| Brak wyodrębnienia pacjentów z cukrzycą bez powikłań / z poszczególnymi powikłaniami uwzględnionymi w analizie | Arne 2009 [124], Burstrom 2001 [125], Choi 2011 [126], Heyworth 2009 [127], Kang 2009 [128], Stafford 2012 [129], Lee 2013 [130], Wasem 2013 [131], Chancellor 2008 [132], Ismail 2010 [133], Patel 2011 [134], Bebakar 2013 [135], Belhadj 2013 [136], Chraibi 2013 [137], Hussein 2013 [138], Latif 2013 [139], Lin-Abraham 2013 [140], Malek 2013 [141], Nejhad 2013 [142], Donk 2013 [143], Mitchell 2013 [144], Kim 2013 [145], Poku 2013 [146], Peters 2014 [147], Depablos-Velasco [148] |
| Wyniki opisywanych w publikacji badań uwzględnione na podstawie danych z innych publikacji | Beaudet 2011 [149], Mills 2009 [150], Samyshkin 2012 [151], Tarride 2010 [152] |

13.1.3. Dane epidemiologiczne

W celu odnalezienia danych dotyczących charakterystyk demograficzno-klinicznych pacjentów z cukrzycą w populacji polskiej przeprowadzono przeszukanie bazy danych Głównej Biblioteki Lekarskiej oraz sieci Internet. W ramach przeszukania GBL skorzystano z przedstawionej poniżej strategii wyszukiwania.

Tabela 135.
Strategia wyszukiwania publikacji zastosowana w GBL

| L.p. | Zapytanie | Wyniki |
|------|---|--------|
| 1 | cukrzyca – leczenie | 726 |
| 2 | cukrzyca-diagnostyka OR cukrzyca-ekonomika OR cukrzyca-epidemiologia OR cukrzyca-klasyfikacja | 562 |
| 3 | #1 OR #2 | 1 288 |

Data przeszukania: 14 marca 2014

Na podstawie lektury abstraktów zidentyfikowano 9 publikacji przeznaczonych do lektury w pełnych wersjach tekstów. Spośród nich większość (7 z 9) nie zawierała poszukiwanych danych, stanowiła artykuły poglądowe dotyczące aktualnych trendów w leczeniu cukrzycy lub dotyczyły populacji, które nie były zgodne z populacją docelową niniejszej analizy. Tylko w dwóch publikacjach (Jankowski 2011, Witek 2012) odnaleziono poszukiwane informacje, w związku z czym zostały one włączone do niniejszej analizy. Dodatkowo uwzględniono także 1 publikację (Andel 2008), którą odnaleziono przeszukując zasoby sieci Internet.

13.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 137.
Odnalezione analizy ekonomiczne dla canagliflozyny

| Autor, rok, typ analizy | Populacja | Interwencje | Sposób modelowania | Horyzont czasowy, długość cyklu | Państwo, perspektywa analizy | Wyniki | Stopa dyskontowa |
|------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|--|---|
| Neslusan 2013 CUA | Chorzy z cukrzycą typu 2 | CANA + MET vs SITA + MET | Model ECHO-T2DM (model Markowa) | 40 lat cykl 1 rok | Meksyk, perspektywa płatnika publicznego | CANA 100 vs SITA CANA 100 + MET: 8,48 QALY, 12,58 LY SITA + MET: 8,43 QALY, 12,56 LY CANA 300 vs SITA CANA 300 + MET: 8,49 QALY, 12,50 LY SITA + MET: 8,40 QALY, 12,48 LY | 3% - koszty, 3% - efekty zdrowotne |
| Girod 2013, CUA | Chorzy z cukrzycą typu 2 | CANA + MET vs GLIM + MET | Model ECHO-T2DM (model Markowa) | 40 lat cykl 1 rok | UK, perspektywa płatnika publicznego | CANA 300 + MET: 7,76 QALY, 11,65 LY GLIM + MET: 7,55 QALY, 11,63 LY | 3,5% - koszty, 3,5% - efekty zdrowotne |
| Willis 2013, CUA | Chorzy z cukrzycą typu 2 | CANA + MET vs SITA + MET | Model ECHO-T2DM (model Markowa) | 40 lat cykl 1 rok | UK, perspektywa płatnika publicznego | CANA 300 + MET: 6,65 QALY, 11,80 LY SITA + MET: 6,61 QALY, 11,81 LY | 3,5% - koszty, 3,5% - efekty zdrowotne |

13.4. Analiza kosztów

13.4.1. Farmakoterapia w profilaktyce pierwotnej i wtórnej chorób układu krążenia

Profilaktyka – pierwotna lub wtórna – chorób naczyniowych jest istotnym elementem terapii pacjentów z cukrzycą. Farmakoterapia osób z cukrzycą typu drugiego poszerzana jest na różnym etapie leczenia przede wszystkim o leki przeciwzakrzepowe, leki obniżające ciśnienie lub statyny. W modelu CORE uwzględnione zostały następujące kategorie leków stosowanych w prewencji chorób układu krążenia:

- kwas acetylosalicylowy (koszt pominięty w obliczeniach ze względu na brak preparatów kwasu acetylosalicylowego refundowanych przez NFZ),
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) – podstawowa grupa leków na nadciśnienie tętnicze,
- statyny,
- leki stosowane w przypadku, gdy ACE-I powodują działania niepożądane.

Odsetki pacjentów stosujących poszczególne preparaty w ramach profilaktyki pierwotnej chorób układu krążenia określono na podstawie danych z badania ARETAEUS [164, 165] (pacjenci z cukrzycą typu 2 rozpoznaną w ciągu 2 lat poprzedzających włączenie do badania, populacja polska). Nie odnaleziono odpowiednich danych dla pacjentów z cukrzycą typu 2 ogółem (niezależnie od czasu rozpoznania cukrzycy), wydaje się jednak, że określenie częstości stosowania poszczególnych preparatów zależy w większej mierze od tego, czy prowadzona profilaktyka ma charakter pierwotny czy wtórny, natomiast czas rozpoznania cukrzycy ma znaczenie drugorzędne.

Częstość stosowania statyn w profilaktyce wtórnej i pierwotnej określono na podstawie odsetków pacjentów stosujących statyny w badaniu ARETAEUS [164, 165] w grupie diabetyków z chorobą wieńcową (wartość przyporządkowana profilaktyce wtórnej) oraz osób bez choroby wieńcowej (wartość przypisana profilaktyce pierwotnej). W publikacjach opisujących badanie ARETAEUS [164, 165] nie zaprezentowano oddzielnych danych o częstości stosowania ACE-I w zależności od diagnozy chorób krążenia. [REDACTED]

Tabela 138.
Profilaktyka pierwotna i wtórna chorób układu krążenia – odsetki pacjentów stosujących statyny i ACE-I

| [REDACTED] | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Koszty terapii lekami hipotensyjnymi i hipolipemizującymi określono przy założeniu cen jednostkowych poszczególnych preparatów zgodnie z właściwym obwieszczeniem Ministra Zdrowia [86]. Koszty określone zostały dla 3 grup leków: statyn, ACE-I oraz diuretyków, które są najpopularniejszą poza ACE-I grupą leków obniżających ciśnienie, stosowaną u osób z cukrzycą [164, 165] (w obliczeniach przyjęto, że pacjenci, u których wystąpią działania niepożądane w przypadku stosowania ACE-I stosują inną terapię hipotensyjną). Dobowe dawki poszczególnych preparatów określono na podstawie właściwych charakterystyk produktów leczniczych, a koszty średnie terapii określono jako średnią ważoną z kosztów terapii poszczególnymi preparatami z zachowaniem rozkładu zużycia poszczególnych leków objętych refundacją (zgodnie z komunikatem Departamentu Gospodarki Lekami NFZ dotyczącym refundacji od stycznia do listopada 2013 roku [87]).

Koszty rocznej terapii z zastosowaniem poszczególnych grup leków przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 139.
Profilaktyka pierwotna i wtórna chorób układu krążenia – koszty leków w okresie roku

| [REDACTED] | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

13.4.2. Choroby układu krążenia (zawał serca, dusznica bolesna)

Na koszty związane z terapią chorób układu krążenia składają się koszty hospitalizacji, leczenia ambulatoryjnego oraz farmakoterapii.

13.4.2.1. Hospitalizacje kardiologiczne – koszty jednostkowe

Koszty jednostkowe procedur szpitalnych dla powikłań kardiologicznych uwzględnionych w modelu określono na podstawie statystyk NFZ dotyczących liczby wystąpień hospitalizacji w poszczególnych grupach JGP w roku 2012 [85]. Ze względu na zmianę podstawowej wyceny punktowej w roku 2014 dla niektórych procedur średnią wycenę JGP przeskalowano proporcjonalnie do zmiany wyceny względem roku 2012. W obliczeniach uwzględniono grupy najbardziej charakterystyczne dla

rozważanych powikłań kardiologicznych, tj. dusznicę bolesnej i zawału serca. Jeśli było to możliwe, odsetki wystąpień dla wybranych wskazań określono na podstawie wskazań wyróżnionych w statystykach JGP. W przypadku braku danych o wskazaniach dla danej grupy JGP, przyjęto następujące założenia:

- w przypadku pomostowania naczyń wieńcowych, angioplastyki i koronarografii przyjęto, że odsetek wystąpień dla przypadków ostrego zespołu wieńcowego (zawał serca lub niestabilna dusznica bolesna) i stabilnej dusznicę bolesnej jest definiowany przez odsetek przyjęć w trybie nagłym (wskazanie dla zabiegu: ostre zespoły wieńcowe – OZW) i w trybie planowym (wskazanie dla zabiegu: stabilna dusznica bolesna). Rozkład wystąpień pomiędzy zawałami a niestabilną dusznicą bolesną przeprowadzono w tych przypadkach proporcjonalnie do rozkładu wystąpień tych wskazań w grupach dedykowanych inwazyjnemu leczeniu OZW;
- w przypadku grup dla choroby niedokrwiennej serca przyjęto, że wszystkie wystąpienia (pomimo braku danych o wskazaniach szczegółowych) dotyczą przypadków dusznicę bolesnej.

Niepewność przyjętych założeń wydaje się mieć minimalny wpływ na szacowane wartości.

Tabela 140.
Statystyki JGP – powikłania kardiologiczne (wycena i liczba wystąpień)

| Grupa JGP | Wskazanie | Liczba wystąpień | Wycena | | Liczba dni |
|-----------|-----------|------------------|--------|---------|------------|
| | | | Waga | Wartość | |
| 1 | | | | | |
| 2 | | | | | |
| 3 | | | | | |
| 4 | | | | | |
| 5 | | | | | |
| 6 | | | | | |
| 7 | | | | | |
| 8 | | | | | |
| 9 | | | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | | | | | |
| 12 | | | | | |
| 13 | | | | | |
| 14 | | | | | |
| 15 | | | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | | | | | |
| 18 | | | | | |
| 19 | | | | | |
| 20 | | | | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | | | | | |
| 23 | | | | | |
| 24 | | | | | |
| 25 | | | | | |
| 26 | | | | | |
| 27 | | | | | |
| 28 | | | | | |
| 29 | | | | | |
| 30 | | | | | |
| 31 | | | | | |
| 32 | | | | | |
| 33 | | | | | |
| 34 | | | | | |
| 35 | | | | | |
| 36 | | | | | |
| 37 | | | | | |
| 38 | | | | | |
| 39 | | | | | |
| 40 | | | | | |
| 41 | | | | | |
| 42 | | | | | |
| 43 | | | | | |
| 44 | | | | | |
| 45 | | | | | |
| 46 | | | | | |
| 47 | | | | | |
| 48 | | | | | |
| 49 | | | | | |
| 50 | | | | | |

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Przeciętna wycena punktowa hospitalizacji właściwych dla rozważanych stanów obliczona została jako średnia ważona liczbą wystąpień rozliczonych za pomocą poszczególnych grup JGP dla rozważanych głównych wskazań. Średnią wycenę punktową jednej hospitalizacji dla powikłań kardiologicznych uwzględnioną w modelu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 141.
Wycena hospitalizacji – stany w modelu

| Stan w modelu | Uwzględnione wskazania | Przeciętna wycena [pkt] |
|---------------|------------------------|-------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

13.4.2.2. Opieka ambulatoryjna – powikłania kardiologiczne

Zakres procedur diagnostycznych realizowanych w trakcie poszczególnych specjalistycznych wizyt ambulatoryjnych u pacjentów z powikłaniami kardiologicznymi zależy od indywidualnych charakterystyk pacjenta, etapu leczenia, a także od stopnia nasilenia powikłań. Trudno określić realną częstość wykonywania poszczególnych badań właściwych dla diagnostyki i terapii dławicy piersiowej, stanów po przebyłym zawale serca czy niewydolności serca. W obliczeniach przyjęto, że wycena jednej wizyty ambulatoryjnej jest średnią z wycen dla głównych grup z katalogu świadczeń ambulatoryjnych, które umożliwiają rozliczenie standardowych badań z zakresu diagnostyki powikłań kardiologicznych.

W analizie przyjęto, że standardowe, planowe wizyty ambulatoryjne realizowane są u pacjentów z powikłaniami kardiologicznymi 4 razy do roku. Średnio taką częstotliwość wizyt specjalistycznych raportowano w podgrupie pacjentów leczonych w związku z nadciśnieniem (nadciśnienie występuje u większości pacjentów w modelu) i korzystających z wizyt kardiologicznych w publikacji Wassel 2011 [167]. W obliczeniach przyjęto ponadto, że wszystkie wizyty specjalistyczne finansowane są przez płatnika publicznego. W rzeczywistości, znaczna część wizyt specjalistycznych u pacjentów z

wymagających takich konsultacji to świadczenia niefinansowane przez NFZ (w badaniu kosztowym opisanym w publikacji Wassel 2011 [167] wszystkie porady specjalistyczne były konsultacjami prywatnymi). Rocznie w Polsce w ramach publicznej służby zdrowia realizowanych jest ok. 4,6-4,7 mln porad z zakresu kardiologii u pacjentów dorosłych – we wszystkich wskazaniach [168, 169], co przy epidemiologii chorób układu krążenia na poziomie kilku milionów osób, wskazuje na możliwe zawyżenie szacowanych kosztów opieki ambulatoryjnej u pacjentów z powikłaniami kardiologicznymi w modelu.

Tabela 142.
Specjalistyczne porady ambulatoryjne – powikłania kardiologiczne

Tabela 143.
Średni koszt konsultacji kardiologicznej w modelu

| Kategoria kosztowa | Średnia wycena [pkt] | Cena punktu [zł] | Koszt jednostkowy [zł] |
|--|----------------------|------------------|------------------------|
| Specjalistyczna konsultacja kardiologiczna | 8,38 | 10,0 | 83,75 zł |

13.4.2.3. Dusznica bolesna

Koszty związane z terapią dusznicy bolesnej uśredniono dla przypadków stabilnej i niestabilnej dusznicy.

Hospitalizacja

Hospitalizacja związana z dusznicą bolesną może być rozliczona – w zależności od tego, czy wystąpi ostry zespół wieńcowy, czy leczenie prowadzone będzie w związku z przebiegiem stabilnej postaci dusznicy bolesnej – w ramach różnych grup z katalogu JGP. Przeciętny szacowany jednostkowy koszt

hospitalizacji u pacjentów z dusznicą bolesną (założenia obliczeń w rozdziale 5.2.1) przedstawiony został w tabeli poniżej (Tabela 16).

Tabela 144.
Średni koszt hospitalizacji kardiologicznej – dusznica bolesna

| Kategoria kosztowa | Średnia wycena [pkt] | Cena punktu [zł] | Koszt jednostkowy [zł] |
|---|----------------------|------------------|------------------------|
| Hospitalizacja kardiologiczna związana z dusznicą bolesną | 105,0 | 52 | 5 461,41 |

Określenie częstości hospitalizacji u pacjentów z dusznicą bolesną jest znacznie utrudnione. Nie odnaleziono opublikowanych badań, w których analizowano częstość korzystania przez pacjentów z dusznicą bolesną ze świadczeń opieki zdrowotnej. W analizie podjęto zatem niezależną próbę oszacowania częstości hospitalizacji w przebiegu choroby na podstawie ogólnopolskich danych demograficznych.

Liczbę pacjentów z dusznicą bolesną określono na podstawie danych GUS [170] dotyczących wskazania choroba niedokrwienna serca – dodając do siebie liczbę osób z chorobą niedokrwienną serca obecnie i w przeszłości (Tabela 17).

Tabela 145.
Liczba osób z chorobą niedokrwienną serca – dane GUS za rok 2009

Liczba hospitalizacji kardiologicznych u pacjentów ze wskazaniem dusznica bolesna oszacowana została na podstawie danych NFZ (Tabela 12). Zestawiając ze sobą roczną chorobowość (przy założeniu stanu z roku 2009) i liczbę hospitalizacji kardiologicznych z analizowanym wskazaniem oszacowano przeciętną roczną liczbę pobyków szpitalnych u pacjentów z analizowanym wskazaniem (Tabela 18).

Tabela 146.
Przeciętna liczba hospitalizacji na pacjenta z dusznicą bolesną – obliczenia

Określenie częstości hospitalizacji u pacjentów z dusznicą bolesną obarczone jest znaczną niepewnością.

Farmakoterapia

Schemat farmakoterapii u pacjentów z dusznicą piersiową określony został na podstawie danych z badania POLKARD-SPOK. W tabeli poniżej zestawiono dane o wszystkich uwzględnionych w badaniu lekach i odsetkach pacjentów stosujących preparaty z poszczególnych grup. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie leki inne niż preparaty na nadciśnienie i statyny, gdyż terapia nadciśnienia i hipercholesterolemii uwzględniana jest odrębnie, w ramach profilaktyki wtórnej chorób układu krążenia.

Tabela 147.
Podstawowa opieka kardiologiczna – badanie POLKARD-SPOK

| Preparat | Grupa 1 | Grupa 2 | Grupa 3 | Grupa 4 |
|---------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Aspiryna | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Warfaryna | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Statyny | 100% | 100% | 100% | 100% |
| β-blokery | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Diuretyki | 100% | 100% | 100% | 100% |
| ACE-inhibitory | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Ca-blokery | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Diabetyki | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Insulina | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Preparaty na nadciśnienie | 100% | 100% | 100% | 100% |

Podsumowanie

Podsumowanie oszacowań dla przeciętnych kosztów leczenia na jeden cykl na pacjenta z dusznicą bolesną zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 20).

Tabela 148.
Koszty związane z dławicą piersiową – podsumowanie

| Preparat | Grupa 1 | Grupa 2 | Grupa 3 | Grupa 4 |
|---------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Aspiryna | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Warfaryna | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Statyny | 100% | 100% | 100% | 100% |
| β-blokery | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Diuretyki | 100% | 100% | 100% | 100% |
| ACE-inhibitory | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Ca-blokery | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Diabetyki | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Insulina | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Preparaty na nadciśnienie | 100% | 100% | 100% | 100% |

13.4.2.4. Zawał serca i stan po zawale serca

Koszty związane z wystąpieniem zawału serca i prewencją wtórną oszacowano oddzielnie dla cyklu, w którym po raz pierwszy wystąpił ostry zespół wieńcowy i dla kolejnych cykli po wystąpieniu zdarzenia.

Przyjęto, że w pierwszym cyklu wszyscy pacjenci są leczeni w szpitalu. Ewentualne kolejne hospitalizacje obejmujące zastosowanie inwazyjnych metod leczenia lub wymianę/naprawę układów usprawniających działanie układu krążenia pacjenta są natomiast rozliczane proporcjonalnie w obrębie kolejnych cykli terapii pozawałowej. Wynika to z konstrukcji modelu, w którym przebieg choroby wieńcowej u pacjentów po zawale serca, o ile nie wystąpią u nich inne powikłania (w tym ponowny zawał serca), modelowany jest w obrębie jednego wspólnego stanu (bez symulowania oddzielnie okresów stabilizacji choroby i jej zaostrzeń).

Hospitalizacja

Hospitalizacja związana z zawałem serca może być rozliczona – w zależności od charakteru ostrego epizodu choroby wieńcowej i zastosowanych procedur – w ramach wielu różnych grup JGP. W obliczeniach uwzględniono najbardziej charakterystyczne grupy właściwe dla kontraktowania świadczeń związanych z terapią pacjentów z zawałem serca. Średni koszt hospitalizacji dla takiego zdarzenia obliczono jako średnią ważoną kosztów wybranych procedur – wartości zostały zważone liczbą wystąpień danej grupy we wskazaniu zawał mięśnia sercowego (ostry zawał serca pełnościenny ściany przedniej, dolnej, o innej lokalizacji, ostry zawał serca pełnościenny o nieokreślonym umiejscowieniu, ostry zawał serca podwiersdziowy lub ostry zawał serca, nieokreślony).

Ewentualna ponowna hospitalizacja u pacjenta po zawale serca może wynikać z różnych przyczyn. Może być wynikiem powtórnego zawału lub innego typu ostrego zespołu wieńcowego (na przykład niestabilna postać dławicy piersiowej), ale też może być związana z zastosowaniem inwazyjnych technik prewencji epizodów wieńcowych czy rewizją układów wspomagających układ krążenia. W modelu stan powtórnego zawału serca jest uwzględniony odrębnie, w związku z tym przy obliczeniu kosztów takiej hospitalizacji pominięto hospitalizacje związane z zawałem, natomiast uwzględniono grupy i wystąpienia związane z dusznicą bolesną, pomostowaniem naczyń oraz wystąpienia rozliczone jako stary zawał serca [85].

Obliczenia dotyczące przeciętnych kosztów hospitalizacji w stanach „zawał serca” i „stan po zawale serca” przedstawiono w poprzednim rozdziale (Tabela 13). Jednostkowe koszty hospitalizacji u pacjentów w stanach zdrowia związanych z zawałem serca zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 149.
Średni koszt hospitalizacji kardiologicznej – zawał serca, stan po zawale

| Kategoria kosztowa | Średnia wycena [pkt] | Cena punktu [zł] | Koszt hospitalizacji [zł] |
|---|----------------------|------------------|---------------------------|
| Hospitalizacja kardiologiczna związana z ostrym zespołem wieńcowym | 190,1 | 52 | 9 887,73 |
| Hospitalizacja kardiologiczna w stanie pozawałowym (inna niż zawał) | 105,0 | | 5 461,41 |

Przy określeniu częstości hospitalizacji u pacjentów po zawale serca wykorzystano dane z badania Szyguła-Jurkiewicz 2006 [171], w której opisano przebieg choroby niedokrwiennej serca w pierwszych 12 miesiącach po zawale serca u pacjentów z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (ok. połowa przypadków zawału to zawały bez uniesienia odcinka ST [172]). Dane o liczbie i powodach hospitalizacji z tego badania przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 22). Przyjęto, że częstość hospitalizacji nie zmienia się w czasie (do momentu przejścia do kolejnego stanu w modelu), oraz że jest jednakowa dla obu typów zawału (z uniesieniem odcinka ST i bez uniesienia odcinka ST). W rzeczywistości, zarówno czas od wystąpienia zdarzenia, jak i typ pierwotnego ostrego zespołu wieńcowego, mogą mieć wpływ na częstość kolejnych hospitalizacji, nie odnaleziono jednak danych, które umożliwiłyby zróżnicowanie ryzyka konieczności leczenia szpitalnego ze względu na te czynniki.

Tabela 150.
Świadczenia opieki zdrowotnej w populacji pacjentów po zawale serca (Szyguła-Jurkiewicz 2006 [171])

| Kategoria | Liczba pacjentów | |
|-----------------------------------|-------------------------------|-----|
| Liczba pacjentów w badaniu | 658 | |
| Powód hospitalizacji | Zawał | 13 |
| | Udar | 6 |
| | Niestabilna dławica piersiowa | 107 |
| | PCI ^a | 73 |
| | CABG ^b | 10 |
| Liczba hospitalizacji na pacjenta | Brak hospitalizacji | 473 |
| | 1 hospitalizacja | 99 |
| | 2 hospitalizacje | 66 |
| | 3 hospitalizacje | 20 |

a) przeszskórne interwencje wieńcowe; b) pomostowanie aortalno-wieńcowe (*coronary artery bypass grafting*)

Udar i ponowny zawał są w modelu obliczeniowym symulowane oddzielnie, dlatego w obliczeniach średniej miesięcznej częstości hospitalizacji u pacjentów w stanie „przebyty zawał serca” pominięto wystąpienie u chorych udaru i zawału serca. Średnią miesięczną liczbę pobyków w szpitalu przypadających na pacjenta po zawale mięśnia serca, oszacowaną na podstawie danych z Tabela 22 przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 151.
Przeciętna liczba hospitalizacji kardiologicznych – pacjent po zawale serca

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Opieka ambulatoryjna

Opieka nad pacjentami po zawale serca realizowana jest głównie przez lekarzy pierwszego kontaktu. Koszt takiego leczenia uwzględniony jest w ramach stałej stawki kapitałowej i wystąpienie zawału serca nie zwiększa tego kosztu. Dodatkowo w modelu przyjęto, że pacjenci po zawale korzystają z planowych specjalistycznych porad kardiologicznych finansowanych przez NFZ 4 razy w roku (identycznie jak w przypadku duszniczy bolesnej).

Przyjęto ponadto, że w związku ze zwiększoną częstością hospitalizacji u pacjentów po zawale (5.2.4.1), pacjenci przyjmowani są na dodatkowe konsultacje, niewynikające z podstawowego modelu opieki specjalistycznej, jeden raz po każdej wizycie szpitalnej (weryfikacja stanu zdrowia po wypisie ze szpitala). Średnia liczba dodatkowych wizyt ambulatoryjnych u pacjentów po zawale jest więc identyczna ze średnią liczbą hospitalizacji przypadających na cykl w modelu (Tabela 23).

Farmakoterapia

W obliczeniach przyjęto, że leki dystrybuowane w systemie aptecznym stosowane są przez pacjentów w każdym dniu każdego cyklu choroby. W rzeczywistości – w przypadku hospitalizacji – pacjenci otrzymują leki bezpłatnie w szpitalu. Przyjęte założenie prowadzi do zawyżenia wyznaczonych kosztów terapii, jednak błąd oszacowań jest niewielki.

Odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki w ramach standardowo prowadzonej praktyki medycznej, określone na podstawie badania Janion-Sadowska 2011 [173], przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 24). Badanie, z którego uzyskano odsetki stosowania poszczególnych grup leków dotyczyło standardów postępowania u pacjentów po zawale serca bez uniesienia odcinka ST. Uwzględniono w nim dane ponad 1200 osób hospitalizowanych w związku z zawałem serca. Większość leków przepisywanych pacjentom przy wypisie ze szpitala stosowana jest przez pacjentów przewlekłe i w analizie założono, że odsetki chorych stosujących daną grupę leków nie zmieniają się w czasie. Na utrzymanie się na wysokim poziomie odsetków osób stosujących złożoną farmakoterapię po zawale wskazują wyniki innych odnalezionych badań dotyczących profilaktyki wtórnej u pacjentów po zawale [166, 174] (w badaniach tych nie ma jednak informacji o skali zastosowania wszystkich uwzględnionych w obliczeniach grup leków).

Wyjątek wśród analizowanych leków stanowi kłopidogrel, który stosowany jest tylko czasowo przez większość pacjentów po zawale (refundacja kłopidogrelu obejmuje pierwszych 12 miesięcy po zawale bez uniesienia odcinka ST i pierwsze 30 dni po zawale z uniesieniem odcinka ST). Dla tego preparatu w obliczeniach zastosowano odsetki odpowiadające wynikom badania Wołkanin-Bartnik 2010 [174]

13.4.3. Niewydolność serca

Koszty niewydolności serca określono na podstawie wyników polskiego badania kosztowego – Czech 2013 [175]. Opracowanie to jest kompleksową analizą kosztów generowanych w związku z niewydolnością serca w warunkach polskich opartą na danych uzyskanych od 400 lekarzy pierwszego kontaktu, 396 specjalistów a także zebranych w 259 szpitalach o różnych poziomach referencyjności.

W publikacji Czech 2013 [175] uwzględniono następujące główne kategorie kosztowe:

- leczenie na oddziale intensywnej terapii;
- hospitalizacja w związku z niewydolnością serca,
- hospitalizacja z innych wskazań,
- wizyty ambulatoryjne,
- wizyty domowe,
- badania ambulatoryjne,
- leki.

Dla celów niniejszej analizy w obliczeniach pominięto koszty hospitalizacji ze wskazań innych niż niewydolność serca (poszczególne powikłania są modelowane oddzielnie) i dokonano przeskalowania kosztów leczenia szpitalnego z uwzględnieniem aktualnej wyceny punktu w lecznictwie szpitalnym (51 zł za punkt w 2011 roku, w trakcie trwania badania kosztowego, 52 zł za punkt w roku 2014).

Koszty leczenia ambulatoryjnego zachowano bez zmian, brak szczegółowych informacji dotyczących składowych tych kosztów uniemożliwia przypisanie do nich odpowiednich procedur za aktualnego wykazu świadczeń ambulatoryjnych.

Ze względu na uwzględnione w modelu niezależnie koszty wtórnej profilaktyki chorób układu krążenia, w obliczeniach pominięto większość z opisanych w badaniu kosztów leków. W analizie uwzględniono jedynie koszty leków przeciwzakrzepowych (tiklopidyna, klopidogrel) po odpowiednim przeskalowaniu. W roku przeprowadzania analizy preparaty przeciwzakrzepowe stosowane u pacjentów z niewydolnością serca wydawane były pacjentom za odpłatnością 50%, natomiast w obowiązujących w

roku 2014 regulacjach prawnych poziom odpłatności za leki z tej grupy został określony na 30%. Przyjęto upraszczające założenie o niezmienności cen preparatów tikopidyny i kłopidogrelu pomiędzy rokiem 2011 i 2014 (w rzeczywistości ceny poszczególnych preparatów uległy niewielkim zmianom) oraz założono, że pacjenci stosują leki wyznaczające limit refundacji. Ze względu na fakt, że tak oszacowany koszt leków przeciwzakrzepowych stanowi mniej niż 0,5% kosztów leczenia niewydolności serca, zastosowane uproszczenia nie mają znaczenia dla wyników analizy.

W analizie wykorzystano uśrednione dla wszystkich stadiów zaawansowania choroby koszty leczenia niewydolności serca.

Tabela 154.
Koszty związane z niewydolnością serca

| [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] |

13.4.4. Choroba naczyń obwodowych

Terapia choroby naczyń obwodowych zależy od stopnia nasilenia zmian miażdżycowych. W przypadku zmian o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu, terapia pacjentów z chorobą naczyń obwodowych nie różni się zasadniczo od standardowego postępowania terapeutycznego u pacjentów z cukrzycą. Tylko niewielka część pacjentów z chorobą naczyń obwodowych (bez dodatkowych powikłań) poddawanych jest dodatkowemu leczeniu w związku z zaburzeniami w układzie krążenia [176]. Powikłania cukrzycy, które mogą się rozwinąć w wyniku postępu choroby naczyń obwodowych: stopa cukrzycowa, owrzodzenia czy amputacje są w modelu rozpatrywane oddzielnie i koszty z nimi związane nie są uwzględnione w stanie choroba naczyń obwodowych.

Na podstawie odnalezionych publikacji dotyczących leczenia zmian miażdżycowych naczyń obwodowych oszacowano, że u ok. 4% pacjentów rocznie przeprowadzane są zabiegi endowaskularne [177, 178]. Taką też częstość przyjęto w dalszych obliczeniach.

Określenie częstości realizowania poszczególnych zabiegów naczyniowych przeprowadzono na podstawie opracowania Golec 2007 [179], w którym opisano wyniki badania dotyczącego opieki okołoperacyjnej u pacjentów z miażdżycą tętnic dolnych. Wycenę poszczególnych zabiegów

Tabela 157.
Koszty związane z chorobą naczyń obwodowych – podsumowanie

13.4.5. Udar mózgu

Na koszty udaru mózgu (w roku zdarzenia lub przebytego w poprzednich latach) składają się koszty hospitalizacji związanej z tym powikłaniem oraz koszty konsultacji neurologicznych, rehabilitacji poudarowej i farmakoterapii.

13.4.5.1. Hospitalizacja

Koszty hospitalizacji określono na podstawie statystyk JGP za rok 2012 [85] - dane zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 30). Średnie koszty hospitalizacji określono odrębnie dla pacjentów, u których w trakcie pobytu w szpitalu nastąpił zgon i tych, którzy po zakończeniu pierwszego okresu terapii zostali wypisani z oddziału, na którym byli leczeni. Koszty u pacjentów, którzy zmarli w trakcie hospitalizacji, zostały wykorzystane do oszacowania kosztów w stanie „udar mózgu – zgon w trakcie pierwszych 30 dni od wystąpienia”. Potencjalnie zgon w okresie 30 dni od udaru mógł wystąpić również po wypisie ze szpitala, a także możliwa jest sytuacja, w której pacjent zmarł w szpitalu jednak dopiero po 30 dniach od udaru. Wydaje się jednak, że wpływ przyjętego uproszczenia na wyniki jest niewielki.

Istotnym ograniczeniem przeprowadzonych obliczeń jest pominięcie w kosztach hospitalizacji wyceny świadczeń realizowanych na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii (OAIiT). Nie odnaleziono danych umożliwiających oszacowanie odsetka pacjentów wymagających terapii na OAIiT, czasu leczenia na tym oddziale lub stanu zdrowia osób wymagających takiego leczenia.

Tabela 158.
Statystyki JGP – udar mózgu

| Kod | Procedura | Średnia wycena JGP | Liczba wystąpień (2012) | Zgony | Wypis bez zgonu |
|-----|---|--------------------|-------------------------|-------|-----------------|
| A48 | Kompleksowe leczenie udarów mózgu >7 dni w oddziale udarowym | 164,5 | 46 944 | 2 517 | 44 427 |
| A49 | Udar mózgu – leczenie >3 dni | 78,9 | 28 088 | 4 069 | 24 019 |
| A50 | Udar mózgu – leczenie | 37,7 | 15 310 | 8 221 | 7 089 |
| A51 | Udar mózgu – leczenie trombolityczne >7 dni w oddziale udarowym | 243,9 | 3 182 | 237 | 2 945 |

Tabela 159.
Koszty hospitalizacji – udar mózgu

| Stan w modelu | Średnia wycena [pkt] | Cena punktu [zł] | Średni koszt świadczenia [zł] |
|---|----------------------|------------------|-------------------------------|
| Udar mózgu | 129,8 | 52 | 6 750,69 |
| Udar mózgu – zgon w trakcie pierwszych 30 dni | 73,3 | | 3 812,83 |

W analizie założono upraszczająco, że u pacjentów po udarze mózgu, o ile nie wystąpi u nich żadne inne powikłanie cukrzycy, nie występuje konieczność kolejnych hospitalizacji.

13.4.5.2. Rehabilitacja

Częstość kierowania pacjentów po udarze na rehabilitację poza oddziałem, na którym prowadzona była podstawowa opieka poudarowa, określono na podstawie publikacji Grochulska 2012 [182] (rehabilitacja bezpośrednio po udarze) oraz Skibicka 2010 [183] (rehabilitacja w kolejnych miesiącach po udarze), w których określono aktualne ścieżki postępowania terapeutycznego z uwzględnieniem różnych form prowadzenia rehabilitacji. Opracowania te określają spójny obraz standardów prowadzenia rehabilitacji poudarowej i zmieniających się w czasie form prowadzenia leczenia wspomagającego (zmniejszająca się liczba osób korzystających z rehabilitacji, w tym świadczeń finansowanych przez płatnika publicznego, zastępowanie terapii na oddziale przez świadczenia ambulatoryjne). Jednocześnie, odsetki osób kierowanych na oddział rehabilitacji są w tych publikacjach wyższe niż w innym odnalezionym opracowaniu Opara 2012 [184]. Ze względu na szerszy zakres danych w publikacjach Grochulska 2012 i Skibicka 2010 to te opracowania zostały wykorzystane w analizie.

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty świadczeń finansowanych przez płatnika publicznego. Pominięto koszty rehabilitacji prowadzonej w domach opieki (świadczenia finansowane w ramach stawki podstawowej za pobyt w domu opieki). Odsetki pacjentów korzystających z poszczególnych form rehabilitacji zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 32).

Tabela 160.
Odsetki pacjentów korzystających z rehabilitacji po udarze

| Kategoria | Odsetek pacjentów – czas po udarze | | | | | | Obliczenia – przypisane świadczenie |
|---|------------------------------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|---|
| | Po wypisie | 3 miesiące | 6 miesięcy | 12 miesięcy | 18 miesięcy | 24 miesiące | |
| Oddział neurologiczny | - | 2% | 1% | 0% | 0% | 0% | Rehabilitacja neurologiczna |
| Oddział rehabilitacji | 51% | 32% | 10% | 8% | 8% | 2% | Po wypisie: reh.neurologiczna i ogólnoustrojowa stacjonarna, pozostałe: reh.ogólnoustrojowa stacjonarna i dzienna |
| Ekipa przyjeżdżająca do domu | 3% | - | - | - | - | - | Fizjoterapia ambulatoryjna |
| Przychodnia rehabilitacyjna | 5% | - | - | - | - | - | Fizjoterapia ambulatoryjna |
| Rehabilitacja w domu opieki | - | 1% | 1% | 1% | 3% | 3% | Nie uwzględniono |
| Rehabilitacja ambulatoryjna (prywatna) | - | 11% | 9% | 5% | 6% | 7% | Nie uwzględniono |
| Rehabilitacja ambulatoryjna (publiczna) | - | 9% | 4% | 4% | 3% | 4% | Fizjoterapia ambulatoryjna |

W ocenie kosztów rehabilitacji wykorzystano dane o wycenie świadczeń z zakresu rehabilitacji neurologicznej, rehabilitacji ogólnoustrojowej na oddziale dziennym i stacjonarnym oraz fizjoterapii ambulatoryjnej. Dla świadczeń z zakresu rehabilitacji przyjmowano w ramach obliczeń, że realizowane są przez średnią liczbę dni z zakresu możliwego okresu rozliczenia danej formy terapii, w przypadku fizjoterapii ambulatoryjnej przyjęto, że dzienne świadczenia wycenione są na 50 punktów (maksymalna liczba punktów do rozliczenia jednego dnia to 120) i że realizowane są w danym okresie 2 cykle fizjoterapii (jedno skierowanie może obejmować 2 cykle 10-dniowe). W odnalezionych publikacjach nie wskazano, jakiego typu są świadczenia rehabilitacji na oddziale, w obliczeniach przyjęto, że w najwcześniejszym okresie prowadzenia terapii poudarowej połowa pacjentów korzysta ze świadczeń z rehabilitacji neurologicznej a połowa – z rehabilitacji ogólnoustrojowej na oddziale stacjonarnym, w dalszych okresach natomiast – połowa świadczeń realizowana jest w ramach rehabilitacji ogólnoustrojowej na oddziale stacjonarnym a połowa – z rehabilitacji ogólnoustrojowej na oddziale dziennym.

Koszt świadczeń przypisanych do 12 miesiąca po udarze uwzględniono w ramach kosztów pierwszego roku po udarze, przyjęto ponadto, że zakres i częstość rehabilitacji w trzecim i kolejnym roku po wystąpieniu zdarzenia są identyczne z zakresem i częstością rehabilitacji w drugim roku po wystąpieniu udaru mózgu (średnio ok. 8% pacjentów korzysta ze świadczeń finansowanych przez NFZ).

Tabela 163.
Farmakoterapia – koszt dzienny – pacjenci po udarze

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

13.4.5.4. Leczenie ambulatoryjne

W obliczeniach przyjęto, że pacjenci korzystają z konsultacji neurologicznych 2 razy w roku, zarówno w roku wystąpienia zdarzenia, jak i w kolejnych latach. Systematyczna opieka nad pacjentem po udarze wymaga częstszych wizyt specjalistycznych, jednak dostępność takich świadczeń jest ograniczona – w badaniu Fudala 2008 z opieki neurologa korzystało tylko ok. 30% pacjentów.

W obliczeniach przyjęto, że porady rozliczane są jako świadczenia specjalistyczne 1-go typu. Cenę jednego punktu w ramach opieki neurologicznej określono na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [84].

Tabela 164.
Opieka ambulatoryjna – świadczenia z zakresu neurologii

| Grupa JGP | Kod grupy | Nazwa grupy | Wycena [pkt] | Cena punktu [zł] | Koszt świadczenia [zł] |
|-----------|-----------------|---------------------------------------|--------------|------------------|------------------------|
| W11 | 5.30.00.0000011 | Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 3,5 | 10,0 | 35,0 |

13.4.5.5. Podsumowanie

Koszty terapii pacjentów w stanach związanych z udarem zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 37).

Tabela 165.
Koszty związane z udarem mózgu –rok zdarzenia oraz kolejne lata po zdarzeniu – podsumowanie

| Stan | | | | |
|------|--|--|--|--|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

13.4.6. Schyłkowa niewydolność nerek

13.4.6.1. Dializoterapia

Na koszty terapii pacjentów dializowanych składają się koszty samych dializ oraz dodatkowych świadczeń, takich jak założenie dostępu naczyniowego w leczeniu nerkozastępczym, obowiązkowe badania w kierunku kwalifikacji do przeszczepu nerki oraz, u części pacjentów, świadczenia związane z leczeniem wtórnej nadczynności przytarczyc. Dodatkowo, u części pacjentów występują powikłania niewydolności nerek i ich terapia wymaga leczenia w warunkach szpitalnych.

Najważniejszym składnikiem kosztów leczenia pacjentów jest koszt samych dializ. Dostępne są 2 podstawowe typy leczenia nerkozastępczego: hemodializy i dializy otrzewnowe. W obu przypadkach wycena świadczeń związanych z dializami uwzględnia – poza samym świadczeniem – podstawową opiekę specjalistyczną, regularne badania kontrolne (poza badaniem kwalifikacji do przeszczepu) oraz transport do ośrodka (w przypadku pacjentów hemodializowanych). Hemodializy finansowane są w ramach opłaty ryczałtowej za 1 zabieg, a podstawą dla obliczania kosztów dializy otrzewnowej jest 1 osobodzień [186]. Zestawienie kosztów dializoterapii w zależności od rodzaju udzielanych świadczeń przedstawione zostało w tabeli poniżej (Tabela 38). Ceny jednostkowe określono na podstawie danych o umowach zawartych przez NFZ na świadczenia w roku 2014 [84].

Tabela 166.
Koszty dializoterapii – pacjenci z ESRD

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

13.4.6.2. Diagnostyka przed kwalifikacją do przeszczepu

Standardowe badania przeprowadzane w ramach monitorowania stanu pacjenta poddawanego dializom są uwzględnione w wycenie świadczenia dializoterapii. Kontrola ta nie obejmuje jednak kompletu badań wymaganych w przypadku decyzji o zakwalifikowaniu pacjenta do transplantacji nerki. Koszty pełnej diagnostyki przy kwalifikacji pacjenta do przeszczepu ponoszone są jednorazowo, natomiast po wpisaniu chorego na listę oczekujących na przeszczepienie narządu wykonywane są uzupełniające badania rozliczane raz na kwartał. Tylko część pacjentów może być zakwalifikowana do transplantacji. W obliczeniach przyjęto, że połowa pacjentów rozpoczynających dializoterapię przechodzi badania kwalifikacyjne, a w kolejnych latach okresowe badania realizowane są u 10% pacjentów (na liście osób oczekujących na przeszczep nerki jest ok. 10% pacjentów poddawanych dializom) [187, 188]. Koszty świadczeń związanych z oceną zdrowia pacjentów oczekujących na przeszczep przedstawiono poniżej (Tabela 39). Wycena jest zgodna z aktualnym rozporządzeniem w zakresie świadczeń opieki ambulatoryjnej [180].

Tabela 167.
Kwalifikacja do zabiegu przeszczepienia nerki – koszty jednostkowe

| Kod grupy | Nazwa grupy | Wycena [pkt] | Cena punktu [zł] | Koszt świadczenia [zł] |
|-----------------|---|--------------|------------------|------------------------|
| 5.05.00.0000079 | Kwalifikacja do przeszczepienia nerki - badania wstępne | 130 | 10,0 | 1 300,0 |
| 5.05.00.0000064 | Monitorowanie chorych zakwalifikowanych do przeszczepu nerki/trzustki/wątroby | 20 | | 200,0 |

13.4.6.3. Dostęp naczyniowy w leczeniu nerkozastępczym

Dializoterapia wymaga założenia u pacjenta dostępu naczyniowego, u części chorych procedurę założenia cewnika – w związku z powikłaniami lub pogorszeniem przepływu w przetoce – trzeba po pewnym czasie przeprowadzać ponownie. W obliczeniach przyjęto, że procedura ta realizowana jest w ciągu roku u 20% pacjentów poddawanych dializom.

Tabela 168.
Powikłania schyłkowej niewydolności nerek – leczenie szpitalne

| Kod JGP | Procedura | Średnia wycena JGP [pkt] | Wystąpienia | Koszt jednostkowy - 2012 [zł] | Średni koszt jednostkowy – 2014 ^a [zł] |
|---------|---|--------------------------|-------------|-------------------------------|---|
| Q51 | Dostęp naczyniowy w leczeniu nerkozastępczym z wykorzystaniem protez naczyniowych | 115,0 | 516 | 5 981,93 | 5 069,43 |
| Q52 | Dostęp w leczeniu nerkozastępczym | 62,2 | 10 511 | 3 235,32 | 2 426,49 |

a) wartość przeskalowano, pomiędzy rokiem 2012 a 2014 podstawowa wycena punktowa zmieniła się odpowiednio ze 118 na 100 pkt i 64 na 48 pkt

13.4.6.4. Powikłania schyłkowej niewydolności nerek

W przebiegu schyłkowej niewydolności nerek u części pacjentów mogą rozwinąć się powikłania choroby lub pogorszenie stanu zdrowia wymagające leczenia w warunkach szpitalnych. W obliczeniach kosztów związanych z przypadkami takich hospitalizacji wykorzystane zostały dane NFZ – liczba wystąpień i koszty hospitalizacji dla grup dedykowanych powikłaniom leczenia nerkozastępczego (L81) i terapii przewlekłej niewydolności nerek (L83) [85]. Koszty zostały uśrednione dla populacji w aktywnym leczeniu nerkozastępczym.

Tabela 169.
Powikłania schyłkowej niewydolności nerek – leczenie szpitalne

| Kod JGP | Procedura | Średnia wycena JGP [pkt] | Wystąpienia | Koszt jednostkowy ^b [zł] | Populacja | Koszt na pacjenta (roczny) [zł] |
|---------|---|--------------------------|--------------------|-------------------------------------|---------------------|---------------------------------|
| L81 | Leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego > 17 r.ż. | 62,6 | 6 319 | 3 253,32 | 17 000 ^b | 1 209,28 |
| L83 | Przewlekła niewydolność nerek | 34,3 | 7 463 ^a | 1 783,90 | | 783,12 |

a) wystąpienia dla wskazania schyłkowa niewydolność nerek; b) oszacowanie na rok 2012 – przeciętna liczba chorych z ESRD, oszacowania na podstawie Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego [188] i danych NFZ wg. rekomendacji Prezesa AOTM

Oddzielnie określono koszty związane z leczeniem nadczynności przytarczyc – jednego z częstych zaburzeń u pacjentów dializowanych. Terapii wtórnej nadczynności przytarczyc dedykowany jest odrębny program lekowy [4]. Na podstawie komunikatu Departamentu Gospodarki Lekami NFZ określono wysokość refundacji dla substancji czynnej cynakalcet stosowanej w tym programie oraz wielkość jej zużycia przy odpowiedniej wycenie leku w roku 2012 [189], a na podstawie danych ze sprawozdania NFZ za 2012 rok [190] wyznaczono liczbę punktów rozliczonych dla świadczeń realizowanych w ramach programu. Przeciętne koszty związane z terapią pacjenta obliczono na podstawie średniego zużycia – substancji i świadczeń z roku 2012. Wycena substancji w programie pomiędzy rokiem 2012 a 2014 uległa jedynie minimalnym zmianom (spadek o mniej niż 2%).

Tabela 170.
Powikłania schyłkowej niewydolności nerek – program leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

13.4.6.5. Przeszczep nerki

Wycena procedury szpitalnej transplantacji nerki obejmuje kompleksową opiekę nad biorcą przeszczepu przez 30 dni. W obliczeniach przyjęto, że całkowity koszt związany z przeszczepem nerki u pacjenta ogranicza się do kosztu podstawowych grup z katalogu JGP dedykowanych transplantacji nerki lub nerki i trzustki u pacjentów dorosłych. Spośród świadczeń dodatkowych związanych ze szczególnymi warunkami przeprowadzenia zabiegu (przeciwciała u pacjentów wysoko immunizowanych, ciągła perfuzja pulsacyjna nerki, nietypowe odprowadzenie moczu) odnaleziono wyłącznie dane dotyczące częstości ciągłej perfuzji pulsacyjnej nerki [REDACTED]

Tabela 171.
Transplantacja nerki – koszty jednostkowe

| Kod JGP | Procedura | Wystąpienia | Średnia wycena JGP [pkt] | Cena punktu [zł] | Koszt jednostkowy [zł] |
|----------------|----------------------------------|-------------|--------------------------|------------------|------------------------|
| L94 | Przeszczepienie nerki > 17 r.ż. | 1100 | 867,8 | 52 | 45 123,33 |
| L97 | Przeszczepienie nerki i trzustki | 34 | 1967,1 | | 102 287,06 |
| Średnia | | - | - | | 46 837,23 |

Tabela 172.
Transplantacja nerki – powikłania przeszczepu - koszty jednostkowe

| | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

13.4.6.6. Powikłania po przeszczepie nerki

U części pacjentów, w różnym okresie po transplantacji nerki, rozwijają się powikłania związane z przeszczepem takie jak odrzucenie przeszczepionego narządu lub infekcje. W obliczeniach kosztów związanych z terapią takich powikłań wykorzystane zostały dane NFZ. Dla grup JGP dedykowanych leczeniu powikłań po przeszczepie narządu lub szpiku, na podstawie wskazań szczegółowych raportowanych przez NFZ, oszacowano odsetek wystąpień jaki dotyczył pacjentów po przeszczepie nerki. Uwzględnione w oszacowaniu tego odsetka wskazania obejmują kategorie odnoszące się do przeszczepu nerki lub niewydolności nerek. Przyjęte założenia, choć wydają się w sposób najwierniejszy opisywać stan faktyczny dla częstości powikłań po przeszczepie nerki, mogą prowadzić do błędów oszacowań. Część hospitalizacji po transplantacji nerki może być rozliczona ze wskazaniem innym niż zostały uwzględnione w analizie i równocześnie – część wskazań zakwalifikowanych jako związane z terapią po transplantacji nerki, może dotyczyć pacjentów po przeszczepie innych

narządów. Koszty związane z terapią powikłań po transplantacji nerki zostały uśrednione dla całej populacji po przeszczepie nerki.

Tabela 173.
Hospitalizacja pacjentów z powikłaniami po przeszczepie nerki

| Procedura | Średnia wycena JGP [pkt] | Wystąpienia | Koszt jednostkowy [zł] |
|---|--------------------------|-------------|------------------------|
| Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) | 61,5 | 16 | 3 199,66 |
| Powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) | 117,9 | 250 | 6 131,59 |
| Hospitalizacja związana z graftektomią - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu | 111,0 | 60 | 5 772,00 |
| Pogorszenie czynności przeszczepionego narządu - diagnostyka, leczenie od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu | 58,0 | 153 | 3 014,48 |
| Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu | 369,9 | 84 | 19 236,13 |
| Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu | 441,9 | 40 | 22 979,61 |
| Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) | 217,8 | 197 | 11 327,16 |
| Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwgrzybiczego i/lub przeciwwirusowego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu | 457,6 | 17 | 23 793,88 |
| Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) | 74,9 | 42 | 3 894,64 |
| Powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) - czas pobytu < 4 dni | 43,0 | 187 | 2 233,48 |

Tabela 174.
Koszty terapii powikłań po przeszczepie nerki – koszty średnie na pacjenta

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

13.4.6.7. Leczenie immunologiczne po przeszczepie nerki

Pacjenci po transplantacji nerki wymagają leczenia immunologicznego w celu zmniejszenia ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu. Najczęstszym stosowanym schematem leczenia immunizacyjnego jest schemat mykofenolan mofetylu/sodu + cyklosporyna lub takrolimus. Pacjenci stosują ponadto sterydoterapię. Inne możliwe schematy to kombinacje leków z pominięciem mykofenolanu mofetylu/sodu, z zastąpieniem go azatiopryną lub leczenie skojarzone większą ilością preparatów.

W obliczeniach przyjęto, że wszyscy pacjenci stosują jeden z dwóch najpopularniejszych schematów: mykofenolan mofetylu/sodu + cyklosporyna lub mykofenolan mofetylu/sodu + takrolimus. Odsetki pacjentów stosujących cyklosporynę i takrolimus określono na podstawie porównania zużycia tych dwóch substancji wyrażonego w dawkach dobowych (zgodnie z komunikatem NFZ [81]). Założono, że sterydoterapia wszystkich pacjentów oparta jest na metyloprednizolonie. Alternatywa dla tej substancji czynnej – prednizolon – nie jest zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem refundowany u dorosłych pacjentów po przeszczepie nerki [4].

Dawkowanie preparatów oparto o charakterystyki produktów leczniczych.

Tabela 175.
Leczenie immunosupresyjne – koszt roczny

13.4.6.8. Kontrola stanu zdrowia pacjenta po przeszczepie nerki

Kompleksowa ocena stanu zdrowia pacjenta po przeszczepie nerki przez pierwszy miesiąc po zabiegu uwzględniona jest w wycenie transplantacji narządu. Późniejsze konsultacje specjalistyczne u pacjentów po przeszczepie rozliczane są w ramach opieki ambulatoryjnej. W obliczeniach przyjęto, że kompleksowa ocena stanu zdrowia pacjenta po przeszczepie nerki przeprowadzana jest przeciętnie 2 razy do roku (początkowo wizyty odbywają się częściej, później potrzeba kontroli stanu zdrowia jest mniejsza).

Tabela 176.
Monitorowanie pacjenta po przeszczepie – opieka ambulatoryjna

| Nazwa grupy | Wycena [pkt] | Cena punktu [zł] | Koszt świadczenia [zł] | Koszt roczny [zł] |
|--|--------------|------------------|------------------------|-------------------|
| Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki | 22 | 10,0 | 220,0 | 440,0 |

13.4.6.9. Podsumowanie

Podsumowanie kosztów terapii u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek oraz kosztów związanych z przeszczepem nerki i terapią po przeszczepie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 49).

Tabela 177.
Koszty terapii schyłkowej niewydolności nerek – podsumowanie

| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

13.4.7. Amputacja kończyny

Na koszty związane z amputacją kończyny składają się koszty związane z hospitalizacją, protezowaniem, leczeniem bólu oraz rehabilitacją.

13.4.7.1. Hospitalizacja

Hospitalizacja związana z amputacją może być rozliczona – w zależności od rodzaju amputacji – w ramach 2 różnych grup z katalogu JGP. W celu określenia średniego kosztu hospitalizacji związanego z amputacją oszacowano rozkład pacjentów, u których przeprowadza się poszczególne typy amputacji (amputacje rozległe lub mniejsze). W tym celu skorzystano z danych opublikowanych w badaniu Nazim 2001 [193] opisującym częstość amputacji u pacjentów z cukrzycą (populacja polska). W poniższej tabeli przedstawiono rozkład zabiegów amputacji wyznaczony na podstawie tego badania (Tabela 50). Rozkład ten jest zbliżony z oszacowaniami proporcji dla poszczególnych rodzajów amputacji u pacjentów z cukrzycą obliczonych na podstawie statystyk JGP [85].

Tabela 178.
Amputacja – rozkład zabiegów

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Na podstawie danych dotyczących rozkładu amputacji oraz statystyk JGP [85] wyznaczono średni koszt hospitalizacji związanej z amputacją.

Tabela 179.
Koszt hospitalizacji – amputacja

| Grupa JGP | Kategoria kosztowa | Średnia wycena JGP [pkt] | Cena punktu [zł] | Koszt hospitalizacji [zł] |
|-----------|---------------------------|--------------------------|------------------|---------------------------|
| H72 | Rozległa i duża amputacja | 121,0 | 52 | 6290,92 |
| H74 | Mniejsze amputacje | 24,9 | | 1295,43 |
| - | Średni koszt amputacji | | | 5 211,89 |

13.4.7.2. Leczenie ambulatoryjne i wizyty domowe

W obliczeniach przyjęto, że wszyscy pacjenci po amputacji będą leczeni w ramach kompleksowej ambulatoryjnej opieki specjalistycznej nad pacjentem z cukrzycą a także, że w związku z operacją jednorazowo skorzystają z jednej wizyty domowej diabetologa lub chirurga (ocena przed zabiegiem lub kontrola po operacji). Kompleksowa ambulatoryjna opieka specjalistyczna to świadczenie, które dostępne jest dla pacjentów z cukrzycą również w przypadku, gdy pacjent nie miał przeprowadzonej amputacji, jednak liczba osób, które objęto tym świadczeniem jest relatywnie niewielka, stąd założenie o skojarzeniu kosztu tej opieki z pacjentami z jednym z najpoważniejszych powikłań cukrzycy jakim jest amputacja.

Przyjęto dodatkowo, że u wszystkich pacjentów rozliczona zostanie wizyta w ramach świadczenia pohospitalizacyjnego, u diabetologa lub w poradni leczenia bólu. Odsetek pacjentów doświadczających bólu po amputacji może wynosić nawet 60% [194], jednak tylko u części pacjentów wymagane jest prowadzenie dodatkowych kosztownych terapii (np. zabiegów termolezji lub kriolezji). W obliczeniach pominięte zostały koszty ewentualnego leczenia przeciwbólowego u pacjentów po amputacji.

Tabela 180.
Koszt hospitalizacji – amputacja

| Kod zakresu świadczeń | Kategoria kosztowa | Wycena [pkt] | Cena punktu [zł] | Koszt NFZ [zł] |
|-----------------------|---|--------------|------------------|----------------|
| 5.30.00.0000031 | Wizyta domowa diabetologa / chirurga | 7,5 | 10,0 | 75,00 |
| 02.1020.002.01 | Kompleksowa ambulatoryjna opieka specjalistyczna nad pacjentem z cukrzycą | 12 | 53,10 | 636,0 |
| 5.30.00.0000001 | Świadczenie pohospitalizacyjne | 4 | 10 | 40,0 |

13.4.7.3. Protezowanie

W celu wyznaczenia kosztów związanych z protezowaniem wykorzystano rozkład zakresów amputacji przeprowadzanych u pacjentów z cukrzycą określony na podstawie publikacji Nazim 2001 [193] (analogicznie jak w przy ocenie częstości przeprowadzania poszczególnych typów amputacji – patrz rozdział 5.7.1).

Koszty związane z terapią powikłań po protezowaniu oszacowano przy założeniu, że pacjenci leczeni są w szpitalu (grupa J37) przy założeniu średniej wyceny świadczenia określonej na podstawie danych statystycznych JGP [85].

Tabela 182.
Koszt leczenia powikłań po protezowaniu

| Grupa JGP | Nazwa grupy | Średnia wycena JGP [pkt] | Cena punktu [zł] | Średni koszt hospitalizacji [zł] |
|-----------|-------------------|--------------------------|------------------|----------------------------------|
| J37 | Owrzodzenia skóry | 66,43 | 52,00 | 3 454,56 |

13.4.7.4. Rehabilitacja

W obliczeniach przyjęto, że wszyscy pacjenci korzystać będą z rehabilitacji ogólnoustrojowej, w ramach której przeprowadzana będzie pionizacja oraz nauka czynności lokomocji. Przyjęto, że czas rehabilitacji pacjenta to 6 tygodni, a rehabilitacja jest prowadzona przez 6 dni w tygodniu (standardowy kurs rehabilitacji). Wycena punktu określona została na podstawie danych o umowach zawartych przez NFZ na rok 2014 [84]. Całkowite koszty rehabilitacji przypisano do cyklu, w którym wystąpiła amputacja (pomimo, że czas trwania świadczenia przekracza długość cyklu).

Tabela 183.
Koszty rehabilitacji – amputacja

| Kod produktu | Kategoria kosztowa | Wycena [pkt] | Cena punktu [zł] | Koszt świadczenia [zł] |
|----------------------------------|---------------------------------|-----------------|------------------|------------------------|
| 5.11.00.0000001 | Porada lekarska rehabilitacyjna | 26 | 1,1 | 28,60 |
| 05.2300.022.02 05.4300.300.02 | Rehabilitacja ogólnoustrojowa | 90 ^a | 1,10 | 99,0 |

a) średnia z wyceny dla rehabilitacji w ośrodku/oddziale dziennym i w warunkach stacjonarnych

13.4.7.5. Podsumowanie

Koszty terapii pacjentów po amputacji kończyny, uwzględnione podczas jednego cyklu modelu, zestawione zostały w tabeli poniżej (Tabela 56). Ze względu na fakt, że wszystkie składowe koszty związanych z amputacją (przy przyjętych założeniach) są w całości finansowane przez NFZ, koszty z perspektywy płatnika publicznego są identyczne z kosztami z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego.

13.4.8.2. Leczenie ambulatoryjne oraz wizyty domowe

W obliczeniach przyjęto, że pacjenci ze zgorzelą lub zakażonym owrzodzeniem będą jednorazowo korzystać z domowej wizyty chirurga lub diabetologa, a pacjenci bez zakażeń – ze standardowej konsultacji w warunkach ambulatoryjnych. Dodatkowo w obliczeniach kosztu uwzględniono ambulatoryjne świadczenia zabiegowe związane z usuwaniem zdewitalizowanej lub martwiczej tkanki u pacjentów z zakażonymi owrzodzeniami (2 zabiegi, oczyszczanie zmienionych tkanek przeprowadza się co 1-2 tygodnie [197]).

Tabela 186.
Koszt hospitalizacji – leczenie zgorzeli i owrzodzeń

| Grupa JGP | Kategoria kosztowa | Średnia wycena [pkt] | Cena punktu [zł] | Koszt jednostkowy [zł] |
|-----------------|--------------------------------------|----------------------|------------------|------------------------|
| 5.30.00.0000031 | Wizyta domowa diabetologa / chirurga | 7,5 | 10,0 | 75,0 |
| 5.31.00.0000031 | Świadczenia zabiegowe - grupa 31 | 4 | 10,0 | 40,0 |

13.4.8.3. Farmakoterapia

Pacjenci z owrzodzeniami mogą wymagać terapii z zastosowaniem antybiotyku. W obliczeniach przyjęto, że wszyscy pacjenci z owrzodzeniami zakażonymi korzystają ze schematu antybiotykoterapii właściwego dla zakażeń umiarkowanych [198] i stosują amoksycylinę z kwasem klawulanowym (jeden z najpopularniejszych antybiotyków) przez tydzień w dawce 2 x 875+125 mg dziennie.

Tabela 187.
Koszt farmakoterapii – leczenie zgorzeli i owrzodzeń

| Dawka | Opakowanie | Koszt – NFZ [zł] | Koszt – NFZ + pacjent [zł] |
|--|-------------|------------------|----------------------------|
| Amoksycylina 0,875 g Kwas klawulanowy 0,125 g | 14 tabletek | 16,18 | 32,66 |

13.4.8.4. Plastry bioaktywne

Szacowany koszt terapii pacjentów z zakażonymi owrzodzeniami oraz ze zgorzelą uzupełniono o koszty plastrów bioaktywnych (alginianowych, z jonami srebra, hydropolimerowych, hydrokolidowych, hydrożelowych lub poliuretanowych). Koszt średni wyznaczono jako średnią arytmetyczną ze wszystkich refundowanych preparatów (bez względu na typ i wielkość plastra). [199] Przyjęto, że opatrunki zmieniane są 2 razy w tygodniu, a czas kuracji z zastosowaniem plastrów to 4 tygodnie.

określane są mianem neuropatii znacząco utrudnia oszacowanie kosztów dla tego stanu w modelu. W obliczeniach konieczne było w związku z tym zastosowanie wielu uproszczeń.

13.4.9.1. Hospitalizacja

Neuropatia – o ile nie wiąże się z dodatkowymi powikłaniami, jak zespół stopy cukrzycowej czy choroba naczyń obwodowych, nie wymaga najczęściej leczenia w warunkach szpitalnych. Pacjenci mogą być jednak hospitalizowani w celu przeprowadzenia kompleksowej diagnostyki neuropatii. Ze względu na fakt, że najczęściej diagnostyka choroby ogranicza się do badań wykonywanych w trybie ambulatoryjnym [201] oraz ze względu na relatywnie niewielką liczbę rozliczanych w ciągu roku hospitalizacji związanych z kompleksową diagnostyką neuropatii (w roku 2012 tylko 2,5 tysiąca wystąpień, dla różnych wskazań) w obliczeniach przyjęto, że tylko 5% pacjentów poddawanych jest takiej diagnostyce, a świadczenie realizowane jest wyłącznie u pacjentów z nowo rozpoznaną neuropatią (pierwszy rok w stanie w modelu).

Tabela 190.
Koszt hospitalizacji – neuropatia

| Grupa JGP | Nazwa grupy | Średnia wycena [pkt] | Cena punktu [zł] | Średni koszt hospitalizacji [zł] |
|-----------|--|----------------------|------------------|----------------------------------|
| A30 | Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni | 109,6 | 52,00 | 5 701,10 |

13.4.9.2. Leczenie ambulatoryjne

Istotna część opieki nad pacjentem z neuropatią cukrzycową (bez dodatkowych powikłań) realizowana jest w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej [202]. W ramach terapii pacjenci korzystają ponadto z konsultacji neurologicznych. W obliczeniach przyjęto, że pacjenci z neuropatią korzystają z porad diabetologa – 4 podstawowe porady w ciągu roku – i neurologa – 2 porady w ciągu roku, w tym jedna umożliwiająca rozliczenie droższych badań (elektromiografię, test pionizacji).

Tabela 191.
Koszty jednostkowe – opieka ambulatoryjna w neuropatii

| Grupa JGP | Kategoria kosztowa | Wycena [pkt] | Cena punktu [zł] | Koszt świadczenia [zł] |
|-----------------|---|--------------|------------------|------------------------|
| 5.30.00.0000021 | Świadczenie specjalistyczne 1-go typu – diabetolog/neurolog | 3,5 | 10,0 | 35,00 |
| 5.30.00.0000013 | Świadczenie specjalistyczne 3-go typu – neurolog | 13 | 10,0 | 130,00 |

13.4.9.3. Farmakoterapia

Terapia przyczynowa neuropatii cukrzycowej polega na wyrównaniu kontroli glikemii, nie wiąże się zatem z dodatkowymi kosztami w modelu. Terapii objawowej wymagają przede wszystkim pacjenci z neuropatią bólową. Trudno precyzyjnie ocenić, jaka część pacjentów z neuropatią to osoby z

neuropatią bólową – odsetek ten zależy między innymi od przyjętych definicji neuropatii ogółem, które są bardzo zróżnicowane [200, 201]. Na podstawie danych zebranych w publikacji Witek 2009 [29] można szacować, że objawy neuropatii bólowej występują u ok. 50% pacjentów z neuropatią.

W przeglądzie literatury O'Connor 2009 [203] dotyczącym neuropatii opisano jedno europejskie badanie dotyczące schematów lekowych stosowanych u pacjentów z neuropatią bólową – Tölle 2006 [204]. Odsetki, w jakich pacjenci stosują leki przeciwdepresyjne (przede wszystkim amitryplinę), leki przeciwpadaczkowe, czy też niesteroidowe leki przeciwzapalne lub silne leki przeciwbólowe (opioidy lub tramadol) określono na podstawie danych z tego badania (Tölle 2006). Założono upraszczająco, że jedynym stosowanym lekiem przeciwdepresyjnym jest najbardziej popularna amitryplina (założenie zgodne z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego) [205]. Przy ocenie kosztów silnych leków przeciwbólowych przyjęto, że połowa pacjentów korzysta z tramadolu a połowa – z dihydrokodeiny (w dawkach zgodnych z DDD). Leki przeciwpadaczkowe stosowane we wskazaniu neuropatia, a także niesteroidowe leki przeciwzapalne (w dowolnym wskazaniu) nie są refundowane przez NFZ, nie zostały w związku z tym uwzględnione w obliczeniach (koszt nie dotyczy perspektywy płatnika publicznego ani poszerzonej perspektywy płatnika publicznego).

Część pacjentów z neuropatią doświadcza również objawów pęcherza neurogennego – dolegliwości związane z zaburzeniami mikcji dotyczą w wieloletnim horyzoncie nawet 40-50% pacjentów z cukrzycą. Trudno jednak określić, u jakiej części pacjentów z neuropatią cukrzycową występuje neuropatia układu moczowo-płciowego, ponadto nie wszyscy pacjenci z pęcherzem neurogennym wymagają farmakoterapii [29]. W obliczeniach założono, że leki wspomagające funkcje pęcherza (doksazosynę) stosuje 25% pacjentów z neuropatią.

Tabela 192.
Farmakoterapia pacjentów z neuropatią

13.4.9.4. Podsumowanie

Łączne szacowane średnie koszty neuropatii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 65).

Tabela 193.
Koszty terapii – neuropatia – podsumowanie

13.4.10. Terapia zaburzeń widzenia

13.4.10.1. Laseroterapia

W przypadku pacjentów z retinopatią poddawanych laseroterapii przyjęto, że w rocznym cyklu leczenia pacjentowi udzielane są 2 zwykłe porady specjalistyczne u lekarza okulisty (zalecana częstość konsultacji u pacjentów z retinopatią to konsultacje 2-4 razy w roku [206]) oraz 2 zabiegi laserowania siatkówki i skojarzone z tymi zabiegami 2 badania angiografii fluoresceinowej. Rzeczywista częstość zabiegów różni się w zależności od stanu zdrowia chorego [207] i oszacowania przeciętnej liczby świadczeń w ciągu roku obarczone są istotną niepewnością. Pacjenci nie ponoszą kosztów związanych z laseroterapią, a więc wydatki z perspektywy płatnika publicznego i z poszerzonej perspektyw płatnika publicznego są identyczne.

Tabela 194.
Laseroterapia – koszty jednostkowe

| Kod zakresu świadczeń | Nazwa świadczenia | Wycena [pkt] | Cena punktu [zł] | Koszt NFZ [zł] |
|-----------------------|--|--------------|------------------|----------------|
| 5.30.00.0000001 | Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 3,5 | 10,0 | 35,00 |
| 5.03.00.0000018 | Świadczenie specjalistyczne 8-go typu (angiografia fluorosceinowa) | 22 | 10,0 | 220,00 |
| 5.31.00.0000080 | Świadczenie zabiegowe – grupa 80 ^a | 72 | 10,0 | 720,00 |

a) przyjęto, że zabieg przeprowadzany jest jednocześnie na obu oczach

Tabela 195.
Koszty laseroterapii

13.4.10.2. Operacja zaćmy

Na koszty związane z leczeniem zaćmy składają się wydatki ponoszone na wykonanie zabiegu wymiany zmętniałej soczewki oraz wydatki związane z wizytami u okulisty.

Operacja usunięcia zaćmy może być rozliczana – w zależności od rodzaju zabiegu – w ramach 4 różnych grup z katalogu JGP. W celu określenia średniego kosztu operacji usunięcia zaćmy skorzystano ze statystyk JGP [85]. Na ich podstawie wyliczono rozkład częstości wykonywania różnego typu zabiegów operacji usunięcia zaćmy w populacji ogólnej. Przyjęto upraszczające założenie, że wyliczone w ten sposób wartości pokrywają się z rozkładem operacji usunięcia zaćmy w populacji osób z cukrzycą.

Tabela 196.
Operacja usunięcia zaćmy – rozkład zabiegów

Na podstawie danych dotyczących rozkładu zabiegów operacji usunięcia zaćmy oraz statystyk JGP [85] wyznaczono średni koszt hospitalizacji związanej z operacją usunięcia zaćmy. Ze względu na

zmianę wyceny procedur związanych z zaćmą w 2014 roku, koszty z roku 2012 przeskaloano proporcjonalnie do zmiany punktowej wyceny świadczeń.

Tabela 197.
Koszt zabiegu usunięcia zaćmy

W obliczeniach przyjęto, że wszyscy pacjenci, u których przeprowadzono operację usunięcia zaćmy, będą korzystać z porad specjalistycznych w ramach leczenia okulistycznego. Przyjęto, że u pacjentów w roku przeprowadzenia zabiegu zrealizowane będą 3 konsultacje specjalistyczne (2 podstawowe porady okulistyczne i jedno świadczenie pohospitalizacyjne), natomiast w kolejnych latach po zabiegu monitorowanie stanu zdrowia chorego wymagać będzie 2 podstawowych kontrolnych wizyt okulistycznych.

W analizie przyjęto, że wszyscy pacjenci po zabiegu wymiany zmętniałej soczewki stosują tymczasowo krople z diklofenakiem (działanie przeciwzapalne i profilaktyka obrzęku plamki po zabiegu usunięcia zaćmy). Założono, że pacjenci wykorzystują jedno opakowanie leku.

Tabela 198.
Koszt operacji usunięcia zaćmy – wizyta u specjalisty

| Kod zakresu świadczeń | Nazwa świadczenia | Wycena [pkt] | Cena punktu [zł] | Koszt NFZ [zł] |
|-----------------------|---------------------------------------|--------------|------------------|----------------|
| 5.30.00.0000011 | Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 3,5 | 10,0 | 35,00 |
| 5.30.00.0000001 | Świadczenie pohospitalizacyjne | 4 | 10,0 | 40,00 |

Tabela 199.
Farmakoterapia pacjentów po operacji usunięcia zaćmy

ciężkiej hipoglikemii (zdarzenie wymagające pomocy osób trzecich) wykorzystano dane z publikacji dotyczącej badania DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) [208], w której analizowane były działania niepożądane insulinoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 1 (nie odnaleziono danych o częstości hospitalizacji w przypadku epizodu ciężkiej hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2). W badaniu DCCT 2,4% epizodów ciężkiej hipoglikemii wymagało hospitalizacji. W obliczeniach przyjęto odsetek osób hospitalizowanych zgodny z wynikami badania DCCT i założono, że w przypadku pozostałych 97,6% epizodów ciężkiej hipoglikemii stabilizację stanu zdrowia pacjenta można osiągnąć przez podanie dawki glukagonu, bez konieczności leczenia w szpitalu.

Hospitalizacja związana z epizodem ciężkiej hipoglikemii jest rozliczana w ramach jednej grupy JGP – cukrzyca z powikłaniami i inne stany hipoglikemiczne. W przypadku pacjentów z epizodem ciężkiej hipoglikemii niewymagającym hospitalizacji w obliczeniach przyjęto, że jedynym wydatkiem związanym z leczeniem epizodu hipoglikemii będzie koszt dawki glukagonu.

Tabela 205.
Koszt hospitalizacji – hipoglikemia

| Grupa JGP | Nazwa | Wycena JGP [pkt] | Cena punktu [zł] | Koszt hospitalizacji [zł] |
|-----------|--|------------------|------------------|---------------------------|
| K35 | Cukrzyca z powikłaniami i inne stany hipoglikemiczne | 44 | 52 | 2 288,00 |

Tabela 206.
Koszt farmakoterapii – hipoglikemia

| Kategoria kosztowa | Koszt – NFZ [zł] | Koszt – NFZ + pacjent [zł] |
|--------------------|------------------|----------------------------|
| Glukagon | 61,15 | 64,35 |

Tabela 207.
Koszty związane z hipoglikemią – podsumowanie

| Kategoria kosztów | Koszt jednostkowy [zł] | Odsetek pacjentów | Koszt na epizod – NFZ [zł] | Koszt na epizod – NFZ + pacjent [zł] |
|-------------------|------------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| Hospitalizacja | 2 288,00 | 2.4% | 54,36 | 54,36 |
| Farmakoterapia | 64,35 | 97.6% | 59,70 | 62,82 |
| Razem | | | 114,06 | 117,18 |

13.4.12. Kwasica ketonowa lub mleczanowa

Epizod kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej wymaga hospitalizacji pacjenta w celu wyrównania poważnych zaburzeń metabolicznych. W obliczeniach przyjęto, że wszyscy pacjenci, u których wystąpi epizod kwasicy będą leczeni w szpitalu, i że właściwym świadczeniem dla rozliczenia ich pobytu będzie grupa JGP dedykowana cukrzycy ze stanami hiperglikemicznymi.

Tabela 208.
Koszt hospitalizacji – kwasica ketonowa lub mleczanowa

| Grupa JGP | Nazwa | Średnia wycena JGP [pkt] | Cena punktu [zł] | Koszt hospitalizacji [zł] |
|-----------|--|--------------------------|------------------|---------------------------|
| K37 | Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi | 48,4 | 52 | 2 514,44 |

13.5. Koszty działań niepożądanych

13.5.1. Zakażenia grzybicze pochwy i sromu

W obliczeniach przyjęto, że pacjenci korzystają z jednej konsultacji w ramach wizyt ambulatoryjnych 1 raz. Przyjęto, że porady rozliczane są jako świadczenia specjalistyczne 2-go typu (wizyta u specjalisty oraz testy laboratoryjne) [209]. Koszty leczenia ambulatoryjnego przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 81).

Tabela 209.
Opieka ambulatoryjna – zakażenia grzybicze pochwy i sromu

| Grupa JGP | Nazwa grupy | Wycena [pkt] | Cena punktu | Liczba wizyt | Koszty leczenia ambulatoryjnego |
|-----------|---------------------------------------|--------------|-------------|--------------|---------------------------------|
| W12 | Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | 7.0 | 10 PLN | 1 | 70 PLN |

Zasady farmakoterapii zakażeń grzybiczych pochwy i sromu pacjentek z T2DM zostały określone na podstawie publikacji Sobczuk 2013 [210]. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego pacjentki powinny być leczone jednocześnie środkami doustnymi i dopochwowymi. Rekomendowanym środkiem doustnym (refundowanym w Polsce) jest flukonazol. Założono, że w przypadku T2DM czas trwania terapii jest wydłużony do 6 miesięcy, a dawka wynosi 150–200mg na tydzień. Dawkowanie leków dopochwowych określono na podstawie charakterystyk produktów leczniczych (ChPL). Średni koszt terapii określono jako średnią ważoną z kosztów terapii poszczególnymi preparatami z zachowaniem rozkładu zużycia poszczególnych leków objętych refundacją [211]. Koszty farmakoterapii zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 82).

Tabela 210.
Farmakoterapia pacjentów z zakażeniami grzybiczymi pochwy i sromu – koszt całkowity

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Całkowite koszty terapii zakażeń grzybiczych pochwy i sromu zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 83).

Tabela 211.
Koszty leczenia zakażeń grzybiczych pochwy i sromu

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

13.5.2. Zakażenia dróg moczowych

Leczenia zakażeń dróg moczowych (ZDM) obejmuje leczenie szpitalne, ambulatoryjne i farmakoterapię [212].

W obliczeniach przyjęto, że pacjenci korzystają z jednej konsultacji w ramach wizyt ambulatoryjnych 1 raz. Przyjęto, że porady rozliczane są jako świadczenia specjalistyczne 2-go typu (wizyta u specjalisty oraz badanie bakteriologiczne moczu) [212]. Koszty leczenia ambulatoryjnego przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 84).

Tabela 212.
Opieka ambulatoryjna – zakażenia dróg moczowych

| Grupa JGP | Nazwa grupy | Wycena [pkt] | Cena punktu | Liczba wizyt | Koszty leczenia ambulatoryjnego |
|-----------|---------------------------------------|--------------|-------------|--------------|---------------------------------|
| W12 | Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | 7.0 | 10 PLN | 1 | 70 PLN |

Zasady farmakoterapii ZDM u pacjentów z T2DM zostały określone na podstawie publikacji Duława 2009 [212]. Występowanie ZDM pacjentów z T2DM wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia odmiedniczkowego zapalenia nerek. Według danych z publikacji Kuczerowski 2004 [213] częstość występowania tych komplikacji może wynieść 80%. Zasady leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek określono na podstawie publikacji Duława 2009 [212], Czekalski 2010 [214] i Łatkiewicz 2007 [215].

Całkowite koszty leczenia pacjentów niewymagających hospitalizacji określono jako sumę kosztów leczenia ambulatoryjnego i farmakoterapii. Całkowite koszty leczenia pacjentów hospitalizowanych w dniu diagnozy określono jako koszty hospitalizacji. Całkowite koszty leczenia pacjentów hospitalizowanych w kolejnych określono jako sumą kosztów hospitalizacji, kosztów leczenia ambulatoryjnego i farmakoterapii. Średnie koszty leczenia pacjentów z ZDM określono jako średnią ważoną kosztów pacjentów hospitalizowanych i niewymagających hospitalizacji (Tabela 87).

Tabela 215.
Koszty leczenia zakażeń dróg moczowych

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

13.5.3. Grzybica narządów płciowych mężczyzn

Nie odnaleziono polskich wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w grzybicy narządów płciowych mężczyzn, wykorzystano zatem rekomendacje brytyjskie [217].

W obliczeniach przyjęto, że pacjenci korzystają z jednej konsultacji w ramach wizyt ambulatoryjnych 1 raz. Przyjęto, że porady rozliczane są jako świadczenia specjalistyczne 2-go typu (wizyta u specjalisty oraz testy laboratoryjne). Koszty leczenia ambulatoryjnego przedstawiono w kolejnej tabeli

Tabela 216.
Opieka ambulatoryjna – grzybica narządów płciowych mężczyzn

| Grupa JGP | Nazwa grupy | Wycena [pkt] | Cena punktu | Liczba wizyt | Koszty leczenia ambulatoryjnego |
|-----------|---------------------------------------|--------------|-------------|--------------|---------------------------------|
| W12 | Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | 7.0 | 10 PLN | 1 | 70 PLN |

Jedynym refundowanym w Polsce środkiem w grzybicy narządów płciowych mężczyzn jest flukonazol. Zgodnie z wytycznymi pacjenci przyjmują jednorazową dawkę 150 mg leku. Średni koszt terapii określono jako średnią ważoną z kosztów terapii poszczególnymi preparatami z zachowaniem rozkładu zużycia poszczególnych leków objętych refundacją [211]. Koszty farmakoterapii zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 89).

Tabela 217.
Farmakoterapia pacjentów z grzybicą narządów płciowych mężczyzn – koszt całkowity

| Substancja | Dawka | Perspektywa NFZ | Perspektywa NFZ +pacjent |
|------------|------------------|-----------------|--------------------------|
| Flukonazol | 150 mg (1 dawka) | 2,51 | 6,07 |

Całkowite koszty terapii grzybicy narządów płciowych mężczyzn zestawiono w kolejnej tabeli (Tabela 90).

Tabela 218.
Koszty leczenia grzybicy narządów płciowych mężczyzn

13.6. Ceny preparatów insulin i OAD

Tabela 219.
Ceny insuliny na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku [zł]

| Substancja czynna | Nazwa handlowa | Zawartość opakowania | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Limit finansowania | Poziom odpłatności | Odpl. Pacjenta za op. | Odpl. NFZ za op. | Odpl. NFZ za 100 IU | Odpl. pacjenta za 100 IU |
|---------------------|---|---|---------------------|---------------------|-----------------|--------------------|--------------------|-----------------------|------------------|---------------------|--------------------------|
| LAA | | | | | | | | | | 11,32 | 4,96 |
| Insulinum detemirum | Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml | 5 wkł.a 3ml (Penfil) | 219,91 | 230,91 | 249,02 | 242,64 | 30% | 79,17 | 169,85 | 11,32 | 5,28 |
| | Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3ml | 213,84 | 224,53 | 242,64 | 242,64 | 30% | 72,79 | 169,85 | 11,32 | 4,85 |
| Insulinum glargine | Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml | 5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar) | 213,84 | 224,53 | 242,64 | 242,64 | 30% | 72,79 | 169,85 | 11,32 | 4,85 |
| BAZALNE | | | | | | | | | | 6,24 | 0,46 |
| Insulinum humanum | Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 1 fiol.a 10 ml | 53,95 | 56,65 | 66,81 | 65,12 | ryczałt | 4,89 | 61,92 | 6,19 | 0,49 |
| | Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,89 | 84,93 | 97,68 | 97,68 | ryczałt | 4 | 93,68 | 6,25 | 0,27 |
| | Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 82,78 | 86,92 | 99,67 | 97,68 | ryczałt | 5,99 | 93,68 | 6,25 | 0,40 |
| | Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml | 80,46 | 84,48 | 97,23 | 97,23 | ryczałt | 4 | 93,23 | 6,22 | 0,27 |
| | Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,46 | 84,48 | 97,23 | 97,23 | ryczałt | 4 | 93,23 | 6,22 | 0,27 |
| Insulinum isophanum | Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 85,88 | 90,17 | 102,92 | 97,68 | ryczałt | 9,24 | 93,68 | 6,25 | 0,62 |
| | Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 85,68 | 89,96 | 102,71 | 97,68 | ryczałt | 9,03 | 93,68 | 6,25 | 0,60 |

| Substancja czynna | Nazwa handlowa | Zawartość opakowania | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Limit finansowania | Poziom odpłatności | Odpł. Pacjenta za op. | Odpł. NFZ za op. | Odpł. NFZ za 100 IU | Odpł. pacjenta za 100 IU |
|---|---|----------------------|---------------------|---------------------|-----------------|--------------------|--------------------|-----------------------|------------------|---------------------|--------------------------|
| MIESZANKI | | | | | | | | | | 6,24 | 1,34 |
| Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum | Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 85,68 | 89,96 | 102,71 | 97,68 | ryczałt | 9,03 | 93,68 | 6,25 | 0,60 |
| | Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 89,68 | 94,16 | 106,92 | 97,68 | ryczałt | 13,24 | 93,68 | 6,25 | 0,88 |
| | Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 90,94 | 95,49 | 108,24 | 97,68 | ryczałt | 14,56 | 93,68 | 6,25 | 0,97 |
| | Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 90,94 | 95,49 | 108,24 | 97,68 | ryczałt | 14,56 | 93,68 | 6,25 | 0,97 |
| | Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,46 | 84,48 | 97,23 | 97,23 | ryczałt | 4 | 93,23 | 6,22 | 0,27 |
| | Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,46 | 84,48 | 97,23 | 97,23 | ryczałt | 4 | 93,23 | 6,22 | 0,27 |
| | Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,46 | 84,48 | 97,23 | 97,23 | ryczałt | 4 | 93,23 | 6,22 | 0,27 |
| | Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,46 | 84,48 | 97,23 | 97,23 | ryczałt | 4 | 93,23 | 6,22 | 0,27 |
| Insulinum aspartum | NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml | 5 wkł.a 3 ml | 117,77 | 123,66 | 136,41 | 97,68 | ryczałt | 42,73 | 93,68 | 6,25 | 2,85 |
| | NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml | 5 wkł.po 3ml | 117,77 | 123,66 | 136,41 | 97,68 | ryczałt | 42,73 | 93,68 | 6,25 | 2,85 |
| Insulinum humanum | Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 1 fiol.a 10 ml | 53,95 | 56,65 | 66,81 | 65,12 | ryczałt | 4,89 | 61,92 | 6,19 | 0,49 |
| | Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,89 | 84,93 | 97,68 | 97,68 | ryczałt | 4 | 93,68 | 6,25 | 0,27 |
| | Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,89 | 84,93 | 97,68 | 97,68 | ryczałt | 4 | 93,68 | 6,25 | 0,27 |
| | Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,89 | 84,93 | 97,68 | 97,68 | ryczałt | 4 | 93,68 | 6,25 | 0,27 |

| Substancja czynna | Nazwa handlowa | Zawartość opakowania | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Limit finansowania | Poziom odpłatności | Odpl. Pacjenta za op. | Odpl. NFZ za op. | Odpl. NFZ za 100 IU | Odpl. pacjenta za 100 IU |
|--|--|---------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------|--------------------|--------------------|-----------------------|------------------|---------------------|--------------------------|
| | Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 82,78 | 86,92 | 99,67 | 97,68 | ryczałt | 5,99 | 93,68 | 6,25 | 0,40 |
| | Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml | 80,46 | 84,48 | 97,23 | 97,23 | ryczałt | 4 | 93,23 | 6,22 | 0,27 |
| Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis | Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 115,35 | 121,12 | 133,87 | 97,68 | ryczałt | 40,19 | 93,68 | 6,25 | 2,68 |
| | Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 115,35 | 121,12 | 133,87 | 97,68 | ryczałt | 40,19 | 93,68 | 6,25 | 2,68 |
| SZYBKODZIAŁAJĄCE/KRÓTKODZIAŁAJĄCE | | | | | | | | | | 6,24 | 1,71 |
| Insulinum humanum | Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 1 fiol. po 10 ml | 53,95 | 56,65 | 66,81 | 65,12 | ryczałt | 4,89 | 61,92 | 6,19 | 0,49 |
| | Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,89 | 84,93 | 97,68 | 97,68 | ryczałt | 4 | 93,68 | 6,25 | 0,27 |
| | Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 82,78 | 86,92 | 99,67 | 97,68 | ryczałt | 5,99 | 93,68 | 6,25 | 0,40 |
| | Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml | 80,46 | 84,48 | 97,23 | 97,23 | ryczałt | 4 | 93,23 | 6,22 | 0,27 |
| | Polhumlin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,46 | 84,48 | 97,23 | 97,23 | ryczałt | 4 | 93,23 | 6,22 | 0,27 |
| Insulinum lisprum, injectio neutralis | Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 115,35 | 121,12 | 133,87 | 97,68 | ryczałt | 40,19 | 93,68 | 6,25 | 2,68 |
| Insulini injectio neutralis | Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 84,55 | 88,78 | 101,53 | 97,68 | ryczałt | 7,85 | 93,68 | 6,25 | 0,52 |
| | Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 85,68 | 89,96 | 102,71 | 97,68 | ryczałt | 9,03 | 93,68 | 6,25 | 0,60 |
| Insulinum aspartum | NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml | 5 wkł.a 3 ml | 117,77 | 123,66 | 136,41 | 97,68 | ryczałt | 42,73 | 93,68 | 6,25 | 2,85 |
| Insulinum glulisinum | Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml | 5 wkł. a 3 ml OPTIPEN | 108,15 | 113,56 | 126,31 | 97,68 | ryczałt | 32,63 | 93,68 | 6,25 | 2,18 |
| | Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wstrz.a 3 ml | 108,15 | 113,56 | 126,31 | 97,68 | ryczałt | 32,63 | 93,68 | 6,25 | 2,18 |

Tabela 220.
Ceny OAD na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku [zł]

| Substancja czynna | Nazwa handlowa | Zawartość opakowania | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena det. | Limit finansowania | Poziom odpłatności | Odpł. Pacjenta za op. | Odpł. NFZ za op. | Odpł. NFZ za DDD | Odpł. pacjenta za DDD |
|--------------------|--|-------------------------------|---------------------|---------------------|-----------|--------------------|--------------------|-----------------------|------------------|------------------|-----------------------|
| Acarbosum | | | | | | | | | | 1,03 | 0,93 |
| Acarbosum | Adeksa, tabl. , 100 mg | 30 tabl. | 10,44 | 10,96 | 14,65 | 14,65 | 30% | 4,40 | 10,25 | 1,03 | 0,44 |
| Acarbosum | Glucobay 100, tabl., 100 mg | 30 tabl. | 13,5 | 14,18 | 17,87 | 14,65 | 30% | 7,62 | 10,25 | 1,03 | 0,76 |
| Acarbosum | Glucobay 50, tabl., 50 mg | 30 tabl. | 10,97 | 11,52 | 13,66 | 7,33 | 30% | 8,53 | 5,13 | 1,03 | 1,71 |
| Acarbosum | Glucobay 50, tabl., 50 mg | 90 tabl. | 32,94 | 34,59 | 39,38 | 21,98 | 30% | 23,99 | 15,39 | 1,03 | 1,60 |
| Gliclazidum | | | | | | | | | | 0,16 | 0,59 |
| Gliclazidum | Diabrezide, tabl., 80 mg | 40 tabl. | 10,91 | 11,46 | 13,12 | 5,49 | ryczałt | 10,83 | 2,29 | 0,04 | 0,20 |
| Gliclazidum | Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 tabl. | 14,53 | 15,26 | 17,63 | 8,23 | ryczałt | 12,60 | 5,03 | 0,17 | 0,42 |
| Gliclazidum | Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 tabl. (2 blist.po 30 szt.) | 22,68 | 23,81 | 26,18 | 8,23 | ryczałt | 21,15 | 5,03 | 0,17 | 0,71 |
| Gliclazidum | Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 tabl. | 21,6 | 22,68 | 25,05 | 8,23 | ryczałt | 20,02 | 5,03 | 0,17 | 0,67 |
| Gliclazidum | Diazidan, tabl. powl., 80 mg | 60 tabl. (3 blist.po 20 szt.) | 14,36 | 15,08 | 17,45 | 8,23 | ryczałt | 12,42 | 5,03 | 0,06 | 0,16 |
| Gliclazidum | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 tabl. (4 blist.po 15 szt.) | 14,53 | 15,26 | 17,63 | 8,23 | ryczałt | 12,60 | 5,03 | 0,17 | 0,42 |
| Gliclazidum | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 90 tabl. (6 blist.po 15 szt.) | 21,79 | 22,88 | 26,2 | 12,35 | ryczałt | 18,65 | 7,55 | 0,17 | 0,41 |
| Gliclazidum | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 szt. | 14,53 | 15,26 | 17,63 | 8,23 | ryczałt | 12,60 | 5,03 | 0,17 | 0,42 |
| Gliclazidum | Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 60 szt. | 29,05 | 30,5 | 34,49 | 16,46 | ryczałt | 24,43 | 10,06 | 0,17 | 0,41 |

| Substancja czynna | Nazwa handlowa | Zawartość opakowania | Urzędo wa cena zbytu | Cena hurtow a brutto | Cena det. | Limit finanso wania | Poziom odpłatn ości | Odpl. Pacjent a za op. | Odpl. NFZ za op. | Odpl. NFZ za DDD | Odpl. pacjent a za DDD |
|---------------------|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------------------|
| Gliclazidum | Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 szt. | 14,36 | 15,08 | 17,45 | 8,23 | ryczałt | 12,42 | 5,03 | 0,17 | 0,41 |
| Glimepiridum | | | | | | | | | | 0,16 | 0,15 |
| Glimepiridum | Amaryl 1, tabl., 1 mg | 30 tabl. | 4,61 | 4,84 | 6,09 | 4,12 | ryczałt | 5,17 | 0,92 | 0,06 | 0,34 |
| Glimepiridum | Amaryl 2, tabl., 2 mg | 30 tabl. | 8,08 | 8,48 | 10,85 | 8,23 | ryczałt | 5,82 | 5,03 | 0,17 | 0,19 |
| Glimepiridum | Amaryl 3, tabl., 3 mg | 30 tabl. | 13,74 | 14,43 | 17,74 | 12,35 | ryczałt | 10,19 | 7,55 | 0,17 | 0,23 |
| Glimepiridum | Amaryl 4, tabl., 4 mg | 30 tabl. | 11,88 | 12,47 | 16,46 | 16,46 | ryczałt | 6,40 | 10,06 | 0,17 | 0,11 |
| Glimepiridum | Amaryl 4, tabl., 4 mg | 30 tabl. | 12,96 | 13,61 | 17,6 | 16,46 | ryczałt | 7,54 | 10,06 | 0,17 | 0,13 |
| Glimepiridum | Amaryl 4, tabl., 4 mg | 30 tabl. | 13,94 | 14,64 | 18,63 | 16,46 | ryczałt | 8,57 | 10,06 | 0,17 | 0,14 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl., 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 13,93 | 14,63 | 18,62 | 16,46 | ryczałt | 8,56 | 10,06 | 0,17 | 0,14 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl., 3 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 10,15 | 10,66 | 13,97 | 12,35 | ryczałt | 6,42 | 7,55 | 0,17 | 0,14 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl., 2 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 6,75 | 7,09 | 9,45 | 8,23 | ryczałt | 4,42 | 5,03 | 0,17 | 0,15 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl., 1 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 3,35 | 3,52 | 4,77 | 4,12 | ryczałt | 3,85 | 0,92 | 0,06 | 0,26 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl., 1 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 3,35 | 3,52 | 4,77 | 4,12 | ryczałt | 3,85 | 0,92 | 0,06 | 0,26 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl., 2 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 6,75 | 7,09 | 9,45 | 8,23 | ryczałt | 4,42 | 5,03 | 0,17 | 0,15 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl., 3 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 10,15 | 10,66 | 13,97 | 12,35 | ryczałt | 6,42 | 7,55 | 0,17 | 0,14 |
| Glimepiridum | Avaron, tabl., 4 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 13,93 | 14,63 | 18,62 | 16,46 | ryczałt | 8,56 | 10,06 | 0,17 | 0,14 |
| Glimepiridum | Diaril, tabl., 1 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 4,32 | 4,54 | 5,79 | 4,12 | ryczałt | 4,87 | 0,92 | 0,06 | 0,32 |

| Substancja czynna | Nazwa handlowa | Zawartość opakowania | Urządowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena det. | Limit finansowania | Poziom odpłatności | Odpł. Pacjenta za op. | Odpł. NFZ za op. | Odpł. NFZ za DDD | Odpł. pacjenta za DDD |
|-------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------|-----------|--------------------|--------------------|-----------------------|------------------|------------------|-----------------------|
| Glimepiridum | Diaril, tabl., 2 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 7,56 | 7,94 | 10,31 | 8,23 | ryczałt | 5,28 | 5,03 | 0,17 | 0,18 |
| Glimepiridum | Diaril, tabl., 3 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 9,94 | 10,44 | 13,75 | 12,35 | ryczałt | 6,20 | 7,55 | 0,17 | 0,14 |
| Glimepiridum | Diaril, tabl., 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 13,82 | 14,51 | 18,51 | 16,46 | ryczałt | 8,45 | 10,06 | 0,17 | 0,14 |
| Glimepiridum | Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 3,89 | 4,08 | 5,33 | 4,12 | ryczałt | 4,41 | 0,92 | 0,06 | 0,29 |
| Glimepiridum | Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 7,86 | 8,25 | 10,62 | 8,23 | ryczałt | 5,59 | 5,03 | 0,17 | 0,19 |
| Glimepiridum | Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 11,56 | 12,14 | 15,45 | 12,35 | ryczałt | 7,90 | 7,55 | 0,17 | 0,18 |
| Glimepiridum | Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 13,82 | 14,51 | 18,51 | 16,46 | ryczałt | 8,45 | 10,06 | 0,17 | 0,14 |
| Glimepiridum | Glidamid, tabl. powl., 1 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 3,56 | 3,74 | 4,99 | 4,12 | ryczałt | 4,07 | 0,92 | 0,06 | 0,27 |
| Glimepiridum | Glidamid, tabl. powl., 2 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 6,91 | 7,26 | 9,63 | 8,23 | ryczałt | 4,60 | 5,03 | 0,17 | 0,15 |
| Glimepiridum | Glidamid, tabl. powl., 3 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 11,34 | 11,91 | 15,22 | 12,35 | ryczałt | 7,67 | 7,55 | 0,17 | 0,17 |
| Glimepiridum | Glidamid, tabl. powl., 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 13,93 | 14,63 | 18,62 | 16,46 | ryczałt | 8,56 | 10,06 | 0,17 | 0,14 |
| Glimepiridum | GlimeHexal 1, tabl., 1 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 3,24 | 3,4 | 4,65 | 4,12 | ryczałt | 3,73 | 0,92 | 0,06 | 0,25 |
| Glimepiridum | GlimeHexal 2, tabl., 2 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 6,75 | 7,09 | 9,45 | 8,23 | ryczałt | 4,42 | 5,03 | 0,17 | 0,15 |
| Glimepiridum | GlimeHexal 3, tabl., 3 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 10,31 | 10,83 | 14,14 | 12,35 | ryczałt | 6,59 | 7,55 | 0,17 | 0,15 |

| Substancja czynna | Nazwa handlowa | Zawartość opakowania | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena det. | Limit finansowania | Poziom odpłatności | Odpl. Pacjenta za op. | Odpl. NFZ za op. | Odpl. NFZ za DDD | Odpl. pacjenta za DDD |
|-------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------|-----------|--------------------|--------------------|-----------------------|------------------|------------------|-----------------------|
| Glimepiridum | GlimeHexal 4, tabl., 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 13,93 | 14,63 | 18,62 | 16,46 | ryczałt | 8,56 | 10,06 | 0,17 | 0,14 |
| Glimepiridum | GlimeHexal 6, tabl., 6 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 21,6 | 22,68 | 27,92 | 24,69 | ryczałt | 12,83 | 15,09 | 0,17 | 0,14 |
| Glimepiridum | Glimepiride Accord, tabl., 1 mg | 30 szt. | 2,16 | 2,27 | 3,52 | 3,52 | ryczałt | 3,20 | 0,32 | 0,02 | 0,21 |
| Glimepiridum | Glimepiride Accord, tabl., 2 mg | 30 szt. | 2,97 | 3,12 | 5,49 | 5,49 | ryczałt | 3,20 | 2,29 | 0,08 | 0,11 |
| Glimepiridum | Glimepiride Accord, tabl., 3 mg | 30 szt. | 4,32 | 4,54 | 7,85 | 7,85 | ryczałt | 4,80 | 3,05 | 0,07 | 0,11 |
| Glimepiridum | Glimepiride Accord, tabl., 4 mg | 30 szt. | 5,94 | 6,24 | 10,23 | 10,23 | ryczałt | 6,40 | 3,83 | 0,06 | 0,11 |
| Glimepiridum | Glipid, tabl., 1 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 3,49 | 3,66 | 4,91 | 4,12 | ryczałt | 3,99 | 0,92 | 0,06 | 0,27 |
| Glimepiridum | Glipid, tabl., 2 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 5,7 | 5,99 | 8,36 | 8,23 | ryczałt | 3,33 | 5,03 | 0,17 | 0,11 |
| Glimepiridum | Glipid, tabl., 3 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 7,68 | 8,06 | 11,37 | 11,37 | ryczałt | 4,80 | 6,57 | 0,15 | 0,11 |
| Glimepiridum | Glipid, tabl., 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 12,95 | 13,6 | 17,59 | 16,46 | ryczałt | 7,53 | 10,06 | 0,17 | 0,13 |
| Glimepiridum | Glitoprel, tabl., 1 mg | 30 tabl. | 3,13 | 3,29 | 4,54 | 4,12 | ryczałt | 3,62 | 0,92 | 0,06 | 0,24 |
| Glimepiridum | Glitoprel, tabl., 2 mg | 30 tabl. | 6,42 | 6,74 | 9,11 | 8,23 | ryczałt | 4,08 | 5,03 | 0,17 | 0,14 |
| Glimepiridum | Glitoprel, tabl., 3 mg | 30 tabl. | 9,61 | 10,09 | 13,4 | 12,35 | ryczałt | 5,85 | 7,55 | 0,17 | 0,13 |
| Glimepiridum | Glitoprel, tabl., 4 mg | 30 tabl. | 12,84 | 13,48 | 17,47 | 16,46 | ryczałt | 7,41 | 10,06 | 0,17 | 0,12 |
| Glimepiridum | Pemidal, tabl., 1 mg | 30 tabl. | 3,46 | 3,63 | 4,88 | 4,12 | ryczałt | 3,96 | 0,92 | 0,06 | 0,26 |
| Glimepiridum | Pemidal, tabl., 2 mg | 30 tabl. | 6,91 | 7,26 | 9,63 | 8,23 | ryczałt | 4,60 | 5,03 | 0,17 | 0,15 |
| Glimepiridum | Pemidal, tabl., 3 mg | 30 tabl. | 10,37 | 10,89 | 14,2 | 12,35 | ryczałt | 6,65 | 7,55 | 0,17 | 0,15 |
| Glimepiridum | Pemidal, tabl., 4 mg | 30 tabl. | 13,82 | 14,51 | 18,51 | 16,46 | ryczałt | 8,45 | 10,06 | 0,17 | 0,14 |

| Substancja czynna | Nazwa handlowa | Zawartość opakowania | Urządowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena det. | Limit finansowania | Poziom odpłatności | Odpl. Pacjenta za op. | Odpl. NFZ za op. | Odpl. NFZ za DDD | Odpl. pacjenta za DDD |
|--------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------|-----------|--------------------|--------------------|-----------------------|------------------|------------------|-----------------------|
| Glimepiridum | Symglic, tabl., 1 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 3,13 | 3,29 | 4,54 | 4,12 | ryczałt | 3,62 | 0,92 | 0,06 | 0,24 |
| Glimepiridum | Symglic, tabl., 2 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 5,78 | 6,07 | 8,44 | 8,23 | ryczałt | 3,41 | 5,03 | 0,17 | 0,11 |
| Glimepiridum | Symglic, tabl., 3 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 7,78 | 8,17 | 11,47 | 11,47 | ryczałt | 4,80 | 6,67 | 0,15 | 0,11 |
| Glimepiridum | Symglic, tabl., 6 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 20,81 | 21,85 | 27,09 | 24,69 | ryczałt | 12,00 | 15,09 | 0,17 | 0,13 |
| Glimepiridum | Symglic, tabl., 4 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 10,8 | 11,34 | 15,33 | 15,33 | ryczałt | 6,40 | 8,93 | 0,15 | 0,11 |
| Glipizidum | | | | | | | | | | 0,06 | 0,40 |
| Glipizidum | Glipizide BP, tabl., 5 mg | 30 tabl. | 5,4 | 5,67 | 6,92 | 4,12 | ryczałt | 6,00 | 0,92 | 0,06 | 0,40 |
| Metforminum | | | | | | | | | | 0,30 | 0,35 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 500 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 2,86 | 3 | 4,2 | 4,19 | ryczałt | 3,21 | 0,99 | 0,13 | 0,43 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 500 mg | 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 5,72 | 6,01 | 8,3 | 8,3 | ryczałt | 3,2 | 5,1 | 0,34 | 0,21 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 850 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 4,47 | 4,69 | 6,72 | 6,72 | ryczałt | 3,2 | 3,52 | 0,28 | 0,25 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 850 mg | 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 9,72 | 10,21 | 13,75 | 13,75 | ryczałt | 3,2 | 10,55 | 0,41 | 0,13 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 1000 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 5,5 | 5,78 | 8,08 | 8,08 | ryczałt | 3,2 | 4,88 | 0,33 | 0,21 |
| Metforminum | Avamina, tabl. powl., 1000 mg | 60 kaps. (6 blist.po 10) | 11,44 | 12,01 | 15,91 | 15,91 | ryczałt | 3,2 | 12,71 | 0,42 | 0,11 |
| Metforminum | Etform 500, tabl. powl., 500 mg | 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 5,72 | 6,01 | 8,3 | 8,3 | ryczałt | 3,2 | 5,1 | 0,34 | 0,21 |

| Substancja czynna | Nazwa handlowa | Zawartość opakowania | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena det. | Limit finansowania | Poziom odpłatności | Odpl. Pacjenta za op. | Odpl. NFZ za op. | Odpl. NFZ za DDD | Odpl. pacjenta za DDD |
|-------------------|--|-------------------------------|---------------------|---------------------|-----------|--------------------|--------------------|-----------------------|------------------|------------------|-----------------------|
| Metforminum | Etform 500, tabl. powl., 500 mg | 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.) | 8,42 | 8,84 | 12,05 | 12,05 | ryczałt | 3,2 | 8,85 | 0,39 | 0,14 |
| Metforminum | Etform 850, tabl. powl., 850 mg | 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 7,99 | 8,39 | 11,93 | 11,93 | ryczałt | 3,2 | 8,73 | 0,34 | 0,13 |
| Metforminum | Etform 850, tabl. powl., 850 mg | 90 tabl. (9 blist.po 10 szt.) | 12,96 | 13,61 | 18,17 | 18,17 | ryczałt | 4,08 | 14,09 | 0,37 | 0,11 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 500 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 3,4 | 3,57 | 4,77 | 4,19 | ryczałt | 3,78 | 0,99 | 0,13 | 0,50 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 500 mg | 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 6,8 | 7,14 | 9,44 | 8,39 | ryczałt | 4,25 | 5,19 | 0,35 | 0,28 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 1000 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 5,78 | 6,07 | 8,37 | 8,37 | ryczałt | 3,2 | 5,17 | 0,34 | 0,21 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 1000 mg | 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 11,88 | 12,47 | 16,37 | 16,37 | ryczałt | 3,2 | 13,17 | 0,44 | 0,11 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 850 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 4,75 | 4,99 | 7,02 | 7,02 | ryczałt | 3,2 | 3,82 | 0,30 | 0,25 |
| Metforminum | Formetic, tabl. powl., 850 mg | 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.) | 9,5 | 9,98 | 13,52 | 13,52 | ryczałt | 3,2 | 10,32 | 0,40 | 0,13 |
| Metforminum | Glucophage, tabl. powl., 850 mg | blister 60 sztuk | 9,91 | 10,41 | 13,95 | 13,95 | ryczałt | 3,2 | 10,75 | 0,42 | 0,13 |
| Metforminum | Glucophage 1000, tabl. powl., 1000 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 5,99 | 6,29 | 8,59 | 8,39 | ryczałt | 3,4 | 5,19 | 0,35 | 0,23 |
| Metforminum | Glucophage 500, tabl. powl., 500 mg | 30 tabl. | 4,03 | 4,23 | 5,43 | 4,19 | ryczałt | 4,44 | 0,99 | 0,13 | 0,59 |
| Metforminum | Glucophage 850, tabl. powl., 850 mg | 30 tabl. | 5,8 | 6,09 | 8,12 | 7,13 | ryczałt | 4,19 | 3,93 | 0,31 | 0,33 |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 13,26 | 13,92 | 15,72 | 6,29 | ryczałt | 12,63 | 3,09 | 0,27 | 1,12 |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | blister 60 sztuk | 27,22 | 28,58 | 31,78 | 12,58 | ryczałt | 22,4 | 9,38 | 0,42 | 1,00 |

| Substancja czynna | Nazwa handlowa | Zawartość opakowania | Urządowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena det. | Limit finansowania | Poziom odpłatności | Odpl. Pacjenta za op. | Odpl. NFZ za op. | Odpl. NFZ za DDD | Odpl. pacjenta za DDD |
|-------------------|---|-------------------------------|---------------------|---------------------|-----------|--------------------|--------------------|-----------------------|------------------|------------------|-----------------------|
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 9,15 | 9,61 | 10,81 | 4,19 | ryczałt | 9,82 | 0,99 | 0,13 | 1,31 |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | blister 60 sztuk | 18,14 | 19,05 | 21,35 | 8,39 | ryczałt | 16,16 | 5,19 | 0,35 | 1,08 |
| Metforminum | Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg | 60 tabl. | 36,29 | 38,1 | 42 | 16,78 | ryczałt | 28,42 | 13,58 | 0,45 | 0,95 |
| Metforminum | Metfogamma 1000, tabl. powl., 1000 mg | 30 tabl. | 5,4 | 5,67 | 7,97 | 7,97 | ryczałt | 3,2 | 4,77 | 0,32 | 0,21 |
| Metforminum | Metfogamma 500, tabl. powl., 500 mg | 30 tabl. | 3,02 | 3,17 | 4,38 | 4,19 | ryczałt | 3,39 | 0,99 | 0,13 | 0,45 |
| Metforminum | Metfogamma 850, tabl. powl., 850 mg | 30 tabl. | 4 | 4,2 | 6,23 | 6,23 | ryczałt | 3,2 | 3,03 | 0,24 | 0,25 |
| Metforminum | Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. | 5,72 | 6,01 | 8,3 | 8,3 | ryczałt | 3,2 | 5,1 | 0,34 | 0,21 |
| Metforminum | Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg | 60 szt. | 11,44 | 12,01 | 15,91 | 15,91 | ryczałt | 3,2 | 12,71 | 0,42 | 0,11 |
| Metforminum | Metformax 500, tabl., 500 mg | 30 szt. | 3,43 | 3,6 | 4,8 | 4,19 | ryczałt | 3,81 | 0,99 | 0,13 | 0,51 |
| Metforminum | Metformax 500, tabl., 500 mg | 60 tabl. | 5,72 | 6,01 | 8,3 | 8,3 | ryczałt | 3,2 | 5,1 | 0,34 | 0,21 |
| Metforminum | Metformax 850, tabl., 850 mg | 30 szt. | 5,29 | 5,55 | 7,58 | 7,13 | ryczałt | 3,65 | 3,93 | 0,31 | 0,29 |
| Metforminum | Metformax 850, tabl., 850 mg | 60 tabl. | 9,72 | 10,21 | 13,75 | 13,75 | ryczałt | 3,2 | 10,55 | 0,41 | 0,13 |
| Metforminum | Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 30 szt. | 7,88 | 8,27 | 9,47 | 4,19 | ryczałt | 8,48 | 0,99 | 0,13 | 1,13 |
| Metforminum | Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 2,27 | 2,38 | 3,58 | 3,58 | ryczałt | 3,2 | 0,38 | 0,05 | 0,43 |
| Metforminum | Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 3,35 | 3,52 | 5,55 | 5,55 | ryczałt | 3,2 | 2,35 | 0,18 | 0,25 |
| Metforminum | Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 4,27 | 4,48 | 6,78 | 6,78 | ryczałt | 3,2 | 3,58 | 0,24 | 0,21 |
| Metforminum | Metformin Galena, tabl., 500 mg | 30 tabl. | 2,81 | 2,95 | 4,15 | 4,15 | ryczałt | 3,2 | 0,95 | 0,13 | 0,43 |
| Metforminum | Metformin Galena, tabl., 850 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 4,75 | 4,99 | 7,02 | 7,02 | ryczałt | 3,2 | 3,82 | 0,30 | 0,25 |

| Substancja czynna | Nazwa handlowa | Zawartość opakowania | Urządowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena det. | Limit finansowania | Poziom odpłatności | Odpl. Pacjenta za op. | Odpl. NFZ za op. | Odpl. NFZ za DDD | Odpl. pacjenta za DDD |
|-------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|-----------|--------------------|--------------------|-----------------------|------------------|------------------|-----------------------|
| Metforminum | Metifor, tabl., 500 mg | 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.) | 2,81 | 2,95 | 4,15 | 4,15 | ryczałt | 3,2 | 0,95 | 0,13 | 0,43 |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 30 tabl. (2 blist.po 15 szt.) | 5,71 | 6 | 8,3 | 8,3 | ryczałt | 3,2 | 5,1 | 0,34 | 0,21 |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 60 tabl. (4 blist.po 15 szt.) | 11,43 | 12 | 15,9 | 15,9 | ryczałt | 3,2 | 12,7 | 0,42 | 0,11 |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 90 tabl. (6 blist.po 15 szt.) | 17,14 | 18 | 23,1 | 23,1 | ryczałt | 4,8 | 18,3 | 0,41 | 0,11 |
| Metforminum | Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 120 tabl. (8 blist.po 15 szt.) | 22,85 | 23,99 | 30,09 | 30,09 | ryczałt | 6,4 | 23,69 | 0,39 | 0,11 |
| Metforminum | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg | 90 tabl. | 8,58 | 9,01 | 12,21 | 12,21 | ryczałt | 3,2 | 9,01 | 0,40 | 0,14 |
| Metforminum | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg | 30 tabl. | 3,24 | 3,4 | 4,6 | 4,19 | ryczałt | 3,61 | 0,99 | 0,13 | 0,48 |
| Metforminum | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg | 60 tabl. | 5,71 | 6 | 8,3 | 8,3 | ryczałt | 3,2 | 5,1 | 0,34 | 0,21 |
| Metforminum | Siofor 500, tabl. powl., 500 mg | 120 tabl. | 11,44 | 12,01 | 15,91 | 15,91 | ryczałt | 3,2 | 12,71 | 0,42 | 0,11 |
| Metforminum | Siofor 850, tabl. powl., 850 mg | 90 tabl. | 14,58 | 15,31 | 19,87 | 19,87 | ryczałt | 4,08 | 15,79 | 0,41 | 0,11 |
| Metforminum | Siofor 850, tabl. powl., 850 mg | 30 tabl. | 4,86 | 5,1 | 7,13 | 7,13 | ryczałt | 3,2 | 3,93 | 0,31 | 0,25 |
| Metforminum | Siofor 850, tabl. powl., 850 mg | 60 szt. | 9,72 | 10,21 | 13,75 | 13,75 | ryczałt | 3,2 | 10,55 | 0,41 | 0,13 |
| Metforminum | Siofor 850, tabl. powl., 850 mg | 120 tabl. | 19,44 | 20,41 | 25,97 | 25,97 | ryczałt | 5,44 | 20,53 | 0,40 | 0,11 |

13.7. Słownik symulacji w modelu CORE

W znajdującej się poniżej tabeli (Tabela 93) zestawiono listę wszystkich symulacji, na podstawie których opracowano wyniki analizy ekonomicznej. W celu ułatwienia identyfikacji poszczególnych porównań dodano krótki opis wyjaśniający założenia przyjęte dla każdego porównania. Symulacje te można odnaleźć na udostępnionym koncie użytkownika wybierając z poziomu programu kolejno *Bootstrap simulations* → *My simulations*. Symulacje umieszczone w poniższej tabeli przedstawiono w podziale na symulacje analizy podstawowej i symulacje jednokierunkowej analizy wrażliwości chronologicznie, w kolejności od najstarszej do najnowszej.

Tabela 221.
Lista symulacji modelu CORE na podstawie których opracowano wyniki analizy ekonomicznej

| Nazwa symulacji | Porównanie |
|---------------------------------------|--|
| Analiza podstawowa | |
| DET-MET-NFZ-CANA 100 vs SU | Analiza deterministyczna dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzona z perspektywy NFZ |
| DET-MET-NFZ-CANA 100 vs DPP-4 | Analiza deterministyczna dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzona z perspektywy NFZ |
| DET-MET-NFZ-CANA 300 vs SU | Analiza deterministyczna dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzona z perspektywy NFZ |
| DET-MET-NFZ-CANA 300 vs DPP-4 | Analiza deterministyczna dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzona z perspektywy NFZ |
| PSA-MET-NFZ-CANA 100 vs SU | PSA dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzona z perspektywy NFZ |
| PSA-MET-NFZ-CANA 100 vs DPP-4 | PSA dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzona z perspektywy NFZ |
| PSA-MET-NFZ-CANA 300 vs SU | PSA dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzona z perspektywy NFZ |
| PSA-MET-NFZ- CANA 300 vs DPP-4 | PSA dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzona z perspektywy NFZ |
| DET-MET-N+P-CANA 100 vs SU | Analiza deterministyczna dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzona z perspektywy NFZ i pacjentów |
| DET-MET-N+P-CANA 100 vs DPP-4 | Analiza deterministyczna dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzona z perspektywy NFZ i pacjentów |
| DET-MET-N+P-CANA 300 vs SU | Analiza deterministyczna dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzona z perspektywy NFZ i pacjentów |
| DET-MET-N+P-CANA 300 vs DPP-4 | Analiza deterministyczna dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzona z perspektywy NFZ i pacjentów |
| PSA-MET-N+P-CANA 100 vs SU | PSA dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzona z perspektywy NFZ i pacjentów |
| PSA-MET-N+P- CANA 100 vs DPP-4 | PSA dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzona z perspektywy NFZ i pacjentów |
| PSA-MET-N+P- CANA 300 vs SU | PSA dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzona z perspektywy NFZ i pacjentów |
| PSA-MET-N+P-CANA 300 vs DPP-4 | PSA dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzona z perspektywy NFZ i pacjentów |
| DET-OAD-NFZ-CANA 100 vs NPH | Analiza deterministyczna dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzona z perspektywy NFZ |
| DET-OAD-NFZ-CANA 300 vs NPH | Analiza deterministyczna dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzona z perspektywy NFZ |
| DET-OAD-NFZ-CANA 300 vs DPP-4 | Analiza deterministyczna dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzona z perspektywy NFZ |
| PSA-OAD-NFZ-CANA 100 vs NPH | PSA dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzona z perspektywy NFZ |

| Nazwa symulacji | Porównanie |
|---------------------------------------|---|
| PSA-OAD-NFZ-CANA 300 vs NPH | PSA dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzona z perspektywy NFZ |
| PSA-OAD-NFZ-CANA 300 vs DPP-4 | PSA dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzona z perspektywy NFZ |
| DET-OAD-N+P -CANA 100 vs NPH | Analiza deterministyczna dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzona z perspektywy NFZ i pacjentów |
| DET-OAD-N+P -CANA 300 vs NPH | Analiza deterministyczna dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzona z perspektywy NFZ i pacjentów |
| DET-OAD-N+P -CANA 300 vs DPP-4 | Analiza deterministyczna dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzona z perspektywy NFZ i pacjentów |
| PSA-OAD-N+P -CANA 100 vs NPH | PSA dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzona z perspektywy NFZ i pacjentów |
| PSA-OAD-N+P -CANA 300 vs NPH | PSA dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzona z perspektywy NFZ i pacjentów |
| PSA-OAD-N+P -CANA 300 vs DPP-4 | PSA dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzona z perspektywy NFZ i pacjentów |
| Analiza wrażliwości | |
| AW1-MET-NFZ-CANA 100 vs SU | Scenariusz 1a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW1-MET-NFZ- CANA 100 vs DPP-4 | Scenariusz 1a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW1-MET-NFZ- CANA 300 vs SU | Scenariusz 1a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW1-MET-NFZ- CANA 300 vs DPP-4 | Scenariusz 1a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW1-MET-N+P- CANA 100 vs SU | Scenariusz 1a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW1-MET-N+P-CANA 100 vs DPP-4 | Scenariusz 1a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW1-MET-N+P- CANA 300 vs SU | Scenariusz 1a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW1-MET-N+P- CANA 300 vs DPP-4 | Scenariusz 1a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW1-OAD-NFZ-CANA 100 vs NPH | Scenariusz 1a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW1-OAD-NFZ-CANA 300 vs NPH | Scenariusz 1a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW1-OAD- NFZ-CANA 300 vs DPP-4 | Scenariusz 1a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW1-OAD-N+P-CANA 100 vs NPH | Scenariusz 1a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW1-OAD-N+P-CANA 300 vs NPH | Scenariusz 1a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |

| Nazwa symulacji | Porównanie |
|--|---|
| AW1-OAD-N+P-CANA 300 vs DPP-4 | Scenariusz 1a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW2-MET-NFZ-CANA 100 vs SU | Scenariusz 1c analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW2-MET-NFZ- CANA 100 vs DPP-4 | Scenariusz 1c analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW2-MET-NFZ- CANA 300 vs SU | Scenariusz 1c analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW2-MET-NFZ- CANA 300 vs DPP-4 | Scenariusz 1c analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW2-MET-N+P- CANA 100 vs SU | Scenariusz 1c analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW2-MET-N+P-CANA 100 vs DPP-4 | Scenariusz 1c analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW2-MET-N+P- CANA 300 vs SU | Scenariusz 1c analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW2-MET-N+P- CANA 300 vs DPP-4 | Scenariusz 1c analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW2-OAD-NFZ-CANA 100 vs NPH | Scenariusz 1c analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW2-OAD-NFZ-CANA 300 vs NPH | Scenariusz 1c analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW2-OAD-NFZ-CANA 300 vs DPP-4 | Scenariusz 1c analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW2-OAD-N+P-CANA 100 vs NPH | Scenariusz 1c analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW2-OAD-N+P-CANA 300 vs NPH | Scenariusz 1c analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW2-OAD-N+P-CANA 300 vs DPP-4 | Scenariusz 1c analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-NFZ-CANA 100 vs SU– HbA1c MIN | Scenariusz 4a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-NFZ- CANA 100 vs DPP-4– HbA1c MIN | Scenariusz 4a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-NFZ- CANA 300 vs SU– HbA1c MIN | Scenariusz 4a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-NFZ- CANA 300 vs DPP-4– HbA1c MIN | Scenariusz 4a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-N+P- CANA 100 vs SU– HbA1c MIN | Scenariusz 4a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-N+P-CANA 100 vs DPP-4– HbA1c MIN | Scenariusz 4a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |

| Nazwa symulacji | Porównanie |
|--|---|
| AW3-MET-N+P- CANA 300 vs SU- HbA1c MIN | Scenariusz 4a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-N+P- CANA 300 vs DPP-4- HbA1c MIN | Scenariusz 4a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-OAD-NFZ-CANA 100 vs NPH- HbA1c MIN | Scenariusz 4a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-OAD-NFZ-CANA 300 vs NPH- HbA1c MIN | Scenariusz 4a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-OAD- NFZ-CANA 300 vs DPP-4- HbA1c MIN | Scenariusz 4a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-OAD-N+P-CANA 100 vs NPH- HbA1c MIN | Scenariusz 4a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-OAD-N+P-CANA 300 vs NPH- HbA1c MIN | Scenariusz 4a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-OAD-N+P-CANA 300 vs DPP-4- HbA1c MIN | Scenariusz 4a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-NFZ-CANA 100 vs SU- HbA1c MAX | Scenariusz 4b analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-NFZ- CANA 100 vs DPP-4- HbA1c MAX | Scenariusz 4b analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-NFZ- CANA 300 vs SU- HbA1c MAX | Scenariusz 4b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-NFZ- CANA 300 vs DPP-4- HbA1c MAX | Scenariusz 4b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-N+P- CANA 100 vs SU- HbA1c MAX | Scenariusz 4b analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-N+P-CANA 100 vs DPP-4- HbA1c MAX | Scenariusz 4b analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-N+P- CANA 300 vs SU- HbA1c MAX | Scenariusz 4b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-N+P- CANA 300 vs DPP-4- HbA1c MAX | Scenariusz 4b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-OAD-NFZ-CANA 100 vs NPH- HbA1c MAX | Scenariusz 4b analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-OAD-NFZ-CANA 300 vs NPH- HbA1c MAX | Scenariusz 4b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-OAD- NFZ-CANA 300 vs DPP-4- HbA1c MAX | Scenariusz 4b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-OAD-N+P-CANA 100 vs NPH- HbA1c MAX | Scenariusz 4b analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-OAD-N+P-CANA 300 vs NPH- HbA1c MAX | Scenariusz 4b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |

| Nazwa symulacji | Porównanie |
|---|---|
| AW3-OAD-N+P-CANA 300 vs DPP-4- HbA1c MAX | Scenariusz 4b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-NFZ-CANA 100 vs SU- BMI MIN | Scenariusz 5a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-NFZ- CANA 100 vs DPP-4- BMI MIN | Scenariusz 5a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-NFZ- CANA 300 vs SU- BMI MIN | Scenariusz 5a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-NFZ- CANA 300 vs DPP-4- BMI MIN | Scenariusz 5a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-N+P- CANA 100 vs SU- BMI MIN | Scenariusz 5a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-N+P-CANA 100 vs DPP-4- BMI MIN | Scenariusz 5a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-N+P- CANA 300 vs SU- BMI MIN | Scenariusz 5a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-N+P- CANA 300 vs DPP-4- BMI MIN | Scenariusz 5a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-OAD-NFZ-CANA 100 vs NPH- BMI MIN | Scenariusz 5a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-OAD-NFZ-CANA 300 vs NPH- BMI MIN | Scenariusz 5a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-OAD- NFZ-CANA 300 vs DPP-4- BMI MIN | Scenariusz 5a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-OAD-N+P-CANA 100 vs NPH- BMI MIN | Scenariusz 5a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-OAD-N+P-CANA 300 vs NPH- BMI MIN | Scenariusz 5a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-OAD-N+P-CANA 300 vs DPP-4- BMI MIN | Scenariusz 5a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-NFZ-CANA 100 vs SU- BMI MAX | Scenariusz 5b analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-NFZ- CANA 100 vs DPP-4- BMI MAX | Scenariusz 5b analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-NFZ- CANA 300 vs SU- BMI MAX | Scenariusz 5b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-NFZ- CANA 300 vs DPP-4- BMI MAX | Scenariusz 5b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-N+P- CANA 100 vs SU- BMI MAX | Scenariusz 5b analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-N+P-CANA 100 vs DPP-4- BMI MAX | Scenariusz 5b analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |

| Nazwa symulacji | Porównanie |
|---|---|
| AW3-MET-N+P- CANA 300 vs SU- BMI MAX | Scenariusz 5b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-N+P- CANA 300 vs DPP-4- BMI MAX | Scenariusz 5b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-OAD-NFZ-CANA 100 vs NPH- BMI MAX | Scenariusz 5b analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-OAD-NFZ-CANA 300 vs NPH- BMI MAX | Scenariusz 5b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-OAD- NFZ-CANA 300 vs DPP-4- BMI MAX | Scenariusz 5b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-OAD-N+P-CANA 100 vs NPH- BMI MAX | Scenariusz 5b analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-OAD-N+P-CANA 300 vs NPH- BMI MAX | Scenariusz 5b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-OAD-N+P-CANA 300 vs DPP-4- BMI MAX | Scenariusz 5b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-NFZ- CANA 100 vs SU- SBP MIN | Scenariusz 6a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-NFZ- CANA 100 vs DPP-4- SBP MIN | Scenariusz 6a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-NFZ- CANA 300 vs SU- SBP MIN | Scenariusz 6a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-NFZ- CANA 300 vs DPP-4- SBP MIN | Scenariusz 6a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-N+P- CANA 100 vs SU- SBP MIN | Scenariusz 6a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-N+P-CANA 100 vs DPP-4- SBP MIN | Scenariusz 6a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-N+P- CANA 300 vs SU- SBP MIN | Scenariusz 6a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-N+P- CANA 300 vs DPP-4- SBP MIN | Scenariusz 6a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-OAD-NFZ-CANA 100 vs NPH – SBP MIN | Scenariusz 6a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-OAD-NFZ-CANA 300 vs NPH – SBP MIN | Scenariusz 6a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-OAD- NFZ-CANA 300 vs DPP-4 – SBP MIN | Scenariusz 6a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-OAD-N+P-CANA 100 vs NPH- SBP MIN | Scenariusz 6a analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-OAD-N+P-CANA 300 vs NPH- SBP MIN | Scenariusz 6a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |

| Nazwa symulacji | Porównanie |
|---|---|
| AW3-OAD-N+P-CANA 300 vs DPP-4- SBP MIN | Scenariusz 6a analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-NFZ- CANA 100 vs SU- SBP MAX | Scenariusz 6b analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-NFZ- CANA 100 vs DPP-4- SBP MAX | Scenariusz 6b analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-NFZ- CANA 300 vs SU- SBP MAX | Scenariusz 6b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-NFZ- CANA 300 vs DPP-4- SBP MAX | Scenariusz 6b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-MET-N+P- CANA 100 vs SU- SBP MAX | Scenariusz 6b analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-N+P-CANA 100 vs DPP-4- SBP MAX | Scenariusz 6b analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-N+P- CANA 300 vs SU- SBP MAX | Scenariusz 6b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-MET-N+P- CANA 300 vs DPP-4- SBP MAX | Scenariusz 6b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-OAD-NFZ-CANA 100 vs NPH - SBP MAX | Scenariusz 6b analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-OAD-NFZ-CANA 300 vs NPH - SBP MAX | Scenariusz 6b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-OAD- NFZ-CANA 300 vs DPP-4 - SBP MAX | Scenariusz 6b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW3-OAD-N+P-CANA 100 vs NPH- SBP MAX | Scenariusz 6b analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-OAD-N+P-CANA 300 vs NPH- SBP MAX | Scenariusz 6b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW3-OAD-N+P-CANA 300 vs DPP-4- SBP MAX | Scenariusz 6b analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW4-MET-NFZ-CANA 100 vs SU | Scenariusz 2 analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW4-MET-NFZ- CANA 100 vs DPP-4 | Scenariusz 2 analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW4-MET-NFZ- CANA 300 vs SU | Scenariusz 2 analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW4-MET-NFZ- CANA 300 vs DPP-4 | Scenariusz 2 analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW4-MET-N+P- CANA 100 vs SU | Scenariusz 2 analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW4-MET-N+P-CANA 100 vs DPP-4 | Scenariusz 2 analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |

| Nazwa symulacji | Porównanie |
|---------------------------------------|--|
| AW4-MET-N+P- CANA 300 vs SU | Scenariusz 2 analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs SU + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW4-MET-N+P- CANA 300 vs DPP-4 | Scenariusz 2 analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET vs DPP-4 + MET przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW4-OAD-NFZ-CANA 100 vs NPH | Scenariusz 2 analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW4-OAD-NFZ-CANA 300 vs NPH | Scenariusz 2 analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW4-OAD-NFZ-CANA 300 vs DPP-4 | Scenariusz 2 analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ |
| AW4-OAD-N+P-CANA 100 vs NPH | Scenariusz 2 analizy wrażliwości dla porównania CANA 100 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW4-OAD-N+P-CANA 300 vs NPH | Scenariusz 2 analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs NPH + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |
| AW4-OAD-N+P-CANA 300 vs DPP-4 | Scenariusz 2 analizy wrażliwości dla porównania CANA 300 + MET + SU vs DPP-4 + MET + SU przeprowadzony z perspektywy NFZ i pacjentów |

