

# **Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2**

**Analiza ekonomiczna**

---



Warszawa  
październik 2014



**Autorzy raportu:**

- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

**Wkład pracy:**

- [REDACTED] weryfikacja danych klinicznych, oszacowanie danych kosztowych, przegląd analiz ekonomicznych i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, opracowanie raportu, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] przegląd analiz ekonomicznych i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia;
- [REDACTED] przegląd analiz ekonomicznych i badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia weryfikacja poprawności, formułowanie wniosków;
- [REDACTED] konsultacje merytoryczne.

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland.

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

AstraZeneca Pharma Poland  
ul. Postępu 18  
02-676 Warszawa  
tel. +48 (22) 874 35 00  
fax +48 (22) 874 35 10

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

AstraZeneca Pharma Poland  
Ul. Postępu 18, 02-676 Warszawa  
tel. +48 22 874 3506  
tel. +48 608 555 515

**Cytowanie:**

[REDACTED] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2.  
Analiza ekonomiczna. Warszawa, październik 2014.

---

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca AB; DAPA) w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:

- 1) w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  8% oraz z BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>;
- 2) w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  8% oraz z BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>.

Jako komparatory dla analizowanej terapii przyjęto odpowiednio: insulinę w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika oraz insulinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.

### Strategia analityczna

W analizie kosztów-efektywności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę – *Cardiff Long Term Model* stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS).<sup>16</sup> Model *Cardiff Long Term Model* jest wykorzystywany w analizach ekonomicznych dla cukrzycy, w tym do oceny kosztowej efektywności dapagliflozyny (zweryfikowany przez AOTM w sierpniu 2013 r.) i saksagliptyny (zweryfikowany przez AOTM w marcu 2010 r. oraz lipcu 2012 r.) oraz był wielokrotnie publikowany w recenzowanych czasopismach naukowych, co uwiarygadnia założenia modelu i daje podstawy do prawidłowego wnioskowania.

### Struktura i parametry analizy

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

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z opublikowanych badań klinicznych dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*<sup>21</sup>.

Wtórnie zdefiniowane kryteria kwalifikacji do leczenia dapagliflozyną HbA<sub>1c</sub> ( $\geq$ 8%) oraz BMI ( $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>) są spójne z charakterystyką populacji w zidentyfikowanych badaniach klinicznych, stąd uznano, że parametry dla pełnej populacji stanowią dobre przybliżenie wnioskowanej populacji, która jest ograniczona względem wskazania rejestracyjnego.

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

W modelu chorzy z niewłaściwą kontrolą glikemii przechodzą na leczenie kolejnej linii – dla porównania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (DAPA+MET+SU) z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (INS+MET+SU) jest to najpierw insulina w skojarzeniu z metforminą, a następnie zintensyfikowana insulinoterapia, a dla porównania dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w połączeniu lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych (DAPA+INS+/-OAD) z insuliną w połączeniu lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych (INS+/-OAD) jest to od razu zintensyfikowana insulinoterapia. Utrata kontroli definiowana jest osiągnięciem wartości progowej zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>). Wartość graniczną HbA<sub>1c</sub> przyjęto, analogicznie jak w przypadku wcześniejszej dokumentacji dla dapagliflozyny złożonej do AOTM i NICE,<sup>17,73</sup> jako średnie wartości wyjściowe w badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny i jej komparatorów. Powrót przez chorego do wyjściowego poziomu HbA<sub>1c</sub> oznacza rozpoczęcie kolejnej linii leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

## Wyniki

**Wyniki dla dapagliflozyny w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (DAPA+MET+SU) w porównaniu z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (INS+MET+SU) stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika oraz z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>:**

- Perspektywa NFZ: [REDACTED]

[REDACTED]

Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi [REDACTED] przy progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-żyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny [REDACTED]

[REDACTED] Perspektywa łączna NFZ i pacjenta: [REDACTED]

[REDACTED] Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi [REDACTED]

przy progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny [REDACTED]

**Wyniki dla dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (DAPA+INS±OAD) w porównaniu z insuliną w monoterapii lub w skojarzeniu z OAD (INS±OAD) stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi oraz z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>:**

**Perspektywa NFZ:** [REDACTED]

Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi [REDACTED] przy progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny [REDACTED]

**Perspektywa łączna NFZ i pacjenta:** [REDACTED]

Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi [REDACTED] przy progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny [REDACTED]

## **Wnioski**

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że leczenie dapagliflozyną w trójlekowej terapii doustnej oraz w skojarzeniu z insuliną jest opłacalne kosztowo.

Uzyskanie dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu poprzez leczenie dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w porównaniu z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika oraz dapagliflozyną w skojarzeniu z insuliną±OAD w porównaniu z insuliną±OAD wiąże się z większymi kosztami całkowitymi terapii, ale współczynnik ICUR jest zdecydowanie poniżej limitu progu opłacalności, który wynosi 111 381 PLN/QALY.

Dodatkowo, stosowanie dapagliflozyny w trójlekowej terapii doustnej oraz w skojarzeniu z insuliną w cukrzycy typu 2 u dorosłych chorych z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, przyniesie choremu korzyści w postaci prawidłowej kontroli glikemii, obniżenia masy ciała, zmniejszenia ryzyka powikłań związanych z cukrzycą, co może wpłynąć na zmniejszenie długości i częstości hospitalizacji, oraz poprawienia jakości życia poprzez odroczenie insulinoterapii lub odsunięcie w czasie jej intensyfikacji, a także zmniejszenie BMI i częstości występowania zdarzeń makro- i mikronaczyniowych. Co więcej, należy podkreślić niezwykle dogodną i niebudzącą obaw drogę podania leku, tj. drogę doustną (dapagliflozyna ma postać tabletek powlekanych). W przypadku perspektywy płatnika należy zaznaczyć, że

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

Dla warunków określonych w modelu dapagliflozyna w trójlekowej terapii doustnej oraz w skojarzeniu z insuliną jest lekiem, który przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wskazuje, że w warunkach polskich leczenie dapagliflozyną jest znacznie poniżej granicy opłacalności procedur medycznych wyznaczonej przez 3-krotność produktu krajowego brutto *per capita* dla porównania odpowiednio z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz z insuliną w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi w przypadku obu rozpatrywanych perspektyw. **Dapagliflozyna stanowi zatem terapię wysoce kosztowo-efektywną.**

## **Słowa kluczowe**

dapagliflozyna, cukrzyca typu 2, analiza ekonomiczna



## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>4</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>8</b>
<b>Spis treści</b> .....	<b>9</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>12</b>
<b>1 Cel raportu</b> .....	<b>14</b>
1.1    Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2014 r.) .....	16
1.2    Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne .....	19
<b>2 Strategia analityczna</b> .....	<b>21</b>
<b>3 Perspektywa</b> .....	<b>23</b>
<b>4 Horyzont czasowy</b> .....	<b>24</b>
<b>5 Technika analityczna</b> .....	<b>25</b>
<b>6 Model Cardiff</b> .....	<b>26</b>
6.1    Struktura modelu .....	26
6.2    Populacja .....	29
6.3    Opis modelu .....	29
6.3.1    Wartość progowa HbA <sub>1c</sub> .....	31
6.4    Użyteczności .....	35
6.5    Parametry kliniczne .....	40
6.5.1    Demografia .....	41
6.5.1.1    DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU (porównanie pośrednie) .....	41
6.5.1.2    DAPA+INS±OAD vs INS±OAD .....	42
6.5.2    Skuteczność i bezpieczeństwo .....	43
6.5.2.1    DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU (porównanie pośrednie) .....	46
6.5.2.2    DAPA+INS±OAD vs INS±OAD .....	49
6.5.2.3    Kolejne linie leczenia .....	52
6.6    Parametry kosztowe .....	53
6.6.1    Koszt zakupu dapagliflozyny oraz uzasadnienie grupy limitowej .....	55
6.6.2    Koszty jednostkowe pozostałych leków .....	58
6.6.3    Koszty pasków i nakłuwaczy .....	59

6.6.4	Koszty terapii: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU.....	60
6.6.4.1	Dawkowanie.....	60
6.6.4.2	Koszty - podsumowanie.....	61
6.6.5	Koszty terapii: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD .....	62
6.6.5.1	Dawkowanie.....	62
6.6.5.2	Koszty - podsumowanie.....	64
6.6.6	Koszty leczenia powikłań .....	65
6.6.7	Koszty związane z przyrostem masy ciała.....	71
6.7	Dyskontowanie.....	73
6.8	Walidacja modelu.....	73
6.8.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	74
6.8.1.1	Strategia wyszukiwania.....	74
6.8.1.2	Wyniki przeglądu .....	77
6.8.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia..	80
6.8.2.1	Strategia wyszukiwania.....	80
6.8.2.2	Wyniki przeglądu .....	82
6.9	Analiza wrażliwości .....	95
6.9.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	95
6.9.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	103
6.10	Analiza progowa.....	109
<b>7</b>	<b>Wyniki .....</b>	<b>110</b>
7.1	DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU .....	110
7.1.1	Perspektywa NFZ .....	110
7.1.2	Perspektywa łączna NFZ i pacjenta .....	116
7.1.3	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	120
7.1.4	Analiza progowa.....	125
7.2	DAPA+INS±OAD vs INS±OAD .....	127
7.2.1	Perspektywa NFZ.....	127
	.....	<b>129</b>
7.2.2	Perspektywa łączna NFZ i pacjenta .....	132
	.....	<b>133</b>

7.2.3	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	135
7.2.4	Analiza progowa.....	140
<b>8</b>	<b>Ograniczenia i dyskusja.....</b>	<b>143</b>
<b>9</b>	<b>Wyniki końcowe.....</b>	<b>151</b>
<b>10</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>154</b>
<b>11</b>	<b>Aneksy .....</b>	<b>158</b>
	Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy.....	158
	Aneks 2. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy.....	158
	Aneks 3. Tablice trwania życia .....	168
	Aneks 3. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ .....	172
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>178</b>
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>182</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>183</b>

## Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i> )
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
BMS	Bristol-Myers Squibb
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CSR	raport z wynikami badania klinicznego (ang. <i>Clinical Study Results</i> )
DAPA	dapagliflozyna
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>glomerular filtration rate</i> )
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol
ESRD	schyłkowa niewydolności nerek (ang. <i>end-stage renal disease</i> )
GI	zakażenia narządów płciowych (ang. <i>genital infection, GI</i> )
HbA <sub>1c</sub>	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i> )
HDL	cholesterol o wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein- cholesterol</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ang. <i>incremental cost-utilities ratio</i> )
INS	insulina
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i> )
LDL	cholesterol o niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein- cholesterol</i> )
LEAD	<i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes</i>
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
MET	metformina
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPH	insulina izofanowa (ang. <i>neutral protamine Hagedorn</i> )
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral antidiabetic drugs</i> )
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )

SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i> )
SBP	ciśnienie skurczowe krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i> )
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
SGLT-2	kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. <i>sodium-glucose linked transporter 2</i> )
SU	pochodna sulfonilomocznika
T2DM	cukrzyca typu 2 (ang. <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i> )
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
UTI	zakażenia dróg moczowych (ang. <i>urinary tract infection</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i> )

## 1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga<sup>®</sup>, AstraZeneca AB; DAPA) w leczeniu cukrzycy typu 2 (ang. *Type 2 Diabetes Mellitus*, T2DM) u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:

- 1) w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą (MET) i pochodną sulfonilomocznika (SU) po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glikowana, ang. *glycated hemoglobin*)  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>;
- 2) w skojarzeniu z insuliną (INS) w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (ang. *oral antidiabetic drugs*, OAD) po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Jako komparatory dla analizowanej terapii przyjęto odpowiednio: insulinę w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika oraz insulinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych. Naturalnym komparatorem dla dapagliflozyny są również inne leki z grupy inhibitorów kotransportera glukozy-sodowego 2 (ang. *sodium-glucose linked transporter 2*, SGLT-2 - kanagliflozyna, empagliflozyna), jednak z powodu braku refundacji w Polsce aktualnie nie stanowią one technologii alternatywnej i nie będą zastępowane przez dapagliflozynę.

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego oraz uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.<sup>1</sup>

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych terapii przyjęto na podstawie badań klinicznych bezpośrednio porównujących terapie, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.<sup>21</sup> W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.<sup>2</sup> Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania dapagliflozyny, przy jednoczesnym zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Wyniki badań wskazują, że u chorych otyłych występuje zwiększone ryzyko rozwoju insulinooporności, a tym samym trudności w kontroli glikemii oraz zwiększona częstość powikłań sercowo-naczyniowych, zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu z jakiegokolwiek powodu.<sup>154,155,3</sup> W badaniu Glonger 2013 obejmującym 83 021 chorych z Narodowego Szwedzkiego Rejestru Cukrzycy wykazano silny związek otyłości ze zwiększoną częstością hospitalizacji z powodu niewydolności serca u chorych z cukrzycą typu 2 z BMI >30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>156</sup> Zgodnie z wnioskami autorów badania Glonger 2013 zapobieganie wzrostowi masy ciała i promowanie utraty masy ciała może być kluczowe w redukcji częstości występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca u tych chorych.<sup>156</sup> Oprócz korzyści zdrowotnych bezpośrednio przekłada się to na aspekt finansowy w postaci oszczędności związanych z mniejszą liczbą hospitalizacji oraz dodatkowo podkreśla, iż chorzy z BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> stanowią populację, która może odnieść największe korzyści z odpowiedniego leczenia, wpływającego na obniżenie masy ciała. Stosowanie dapagliflozyny powoduje znaczą utratę masy ciała, co może mieć wpływ nie tylko na lepszą kontrolę glikemii i poprawę jakości życia chorych,<sup>4</sup> ale również częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i przeżycie chorych, zwłaszcza że dapagliflozyna oprócz redukcji masy ciała powoduje również obniżenie ciśnienia krwi. Zapobieganie wzrostowi masy ciała, który obserwowany jest szczególnie często podczas leczenia insuliną może przyczyniać się do prewencji przedwczesnej śmierci z powodu cukrzycy typu 2.

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

**Tabela 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	<p>dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
interwencja (I)	<p>dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca AB) jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) składnik trójlekowej terapii doustnej, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika</li> <li>2) terapia skojarzona z insuliną w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi – po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi</li> </ol>
komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>• insulina w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi – po nieskuteczności insuliny w monoterapii</li> </ul>

Kryterium	Charakterystyka
bezppośredni (C <sub>1</sub> )	lub w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi
komparator pośredni (C <sub>2</sub> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>insulina w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika – w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika</li> </ul>
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> <li>płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</li> <li>połączona perspektywa płatnika publicznego i chorego</li> </ul>
horyzont czasowy	dożywotni horyzont analizy (40 lat)
parametry	skuteczność i bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>na podstawie badań klinicznych (patrz <i>Analiza kliniczna</i>);</li> </ul> użyteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>użyteczności początkowe oraz ich zmiany związane z wystąpieniem powikłań lub działań niepożądanych, lub ze zmianą BMI</li> </ul> koszty: <ul style="list-style-type: none"> <li>bezpośrednie koszty medyczne: zakupu terapii, monitorowania poziomu glikemii, leczenia powikłań i DN oraz związane z BMI</li> </ul>
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)</li> </ul>

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); DN – działania niepożądane; QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*).

## 1.1 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2014 r.)

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2014 r.<sup>29</sup> obniżenie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu cukrzycy typu 2 (oprócz leczenia nadciśnienia, dyslipidemii, zmiany stylu życia, leczenia przeciwplatekowego itd.) ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych).

Obniżanie hiperglikemii musi uwzględniać oba mechanizmy patogenetyczne cukrzycy typu 2, czyli insulinooporność i upośledzenie wydzielania insuliny. Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA<sub>1c</sub>, należy przejść do kolejnego etapu.

### **Etap I – monoterapia:**

- modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 min/d), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub, w rzadkich przypadkach, u osoby bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta – z pochodną sulfonilomocznika;



- w przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-4 (dipeptydylo-peptydaza 4, ang. *dipeptidyl peptidase-4*; zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu w monoterapii), lub **inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2**, lub agonisty PPAR- $\gamma$  (aktywowany przez proliferatory peroksysomów receptor gamma, ang. *peroxisome proliferator-activated receptors*; pioglitazonu); w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR-  $\gamma$  nie należy stosować u osób z niewydolnością serca.

### **Etap II – terapia doustna skojarzona:**

- opcja 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1 - glukagonopodobny peptyd 1, ang. *glucagon-like peptide-1*), lub **inhibitora SGLT-2**, lub agonisty PPAR- $\gamma$ ;
- opcja 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1, **inhibitory SGLT-2**, agonista PPAR- $\gamma$ .

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednio przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.

### **Etap III:**

- modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta (przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej – insulina NPH [insulina izofanowa, ang. *neutral protamine Hagedorn*], analog długodziałający) z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.

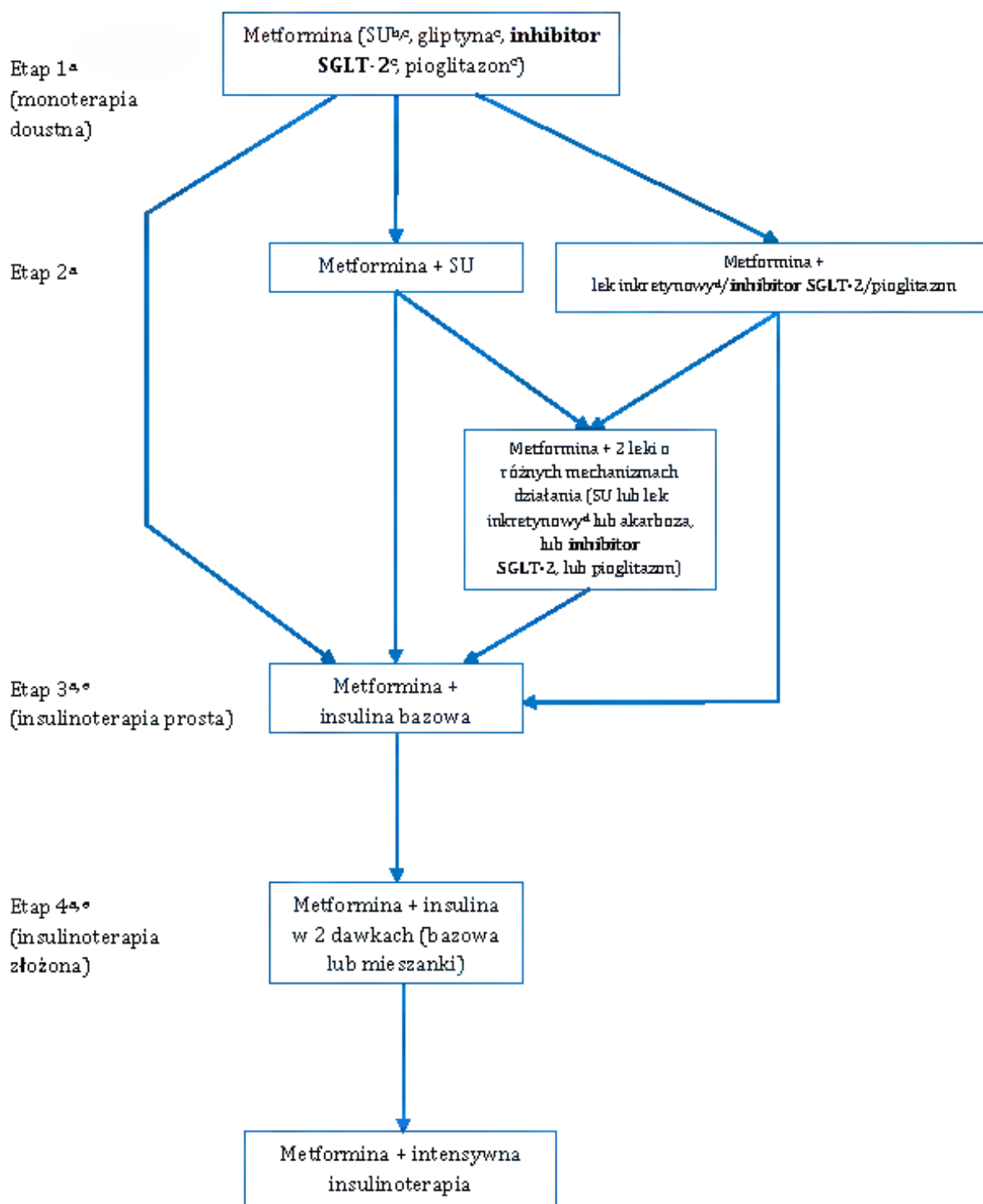
### **Etap IV:**

- modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.

W przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, istnieje możliwość dołączenia do terapii leku inkretynowego lub **inhibitora SGLT-2** lub agonisty PPAR- $\gamma$ .

Na poniższym schemacie przedstawiono praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 według zaleceń PTD z 2014 roku.

Ryc. 1. Praktyczny algorytm farmakoterapii cukrzycy typu 2 z zgodnie z zaleceniami PTD 2014.<sup>29</sup>



a) na każdym etapie leczenia zalecana jest modyfikacja stylu życia; b) rzadko, ewentualnie u osób szczupłych; c) w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy; d) agonista GLP-1 - glukagonopodobnego peptydu 1 - lub gliptyna; e) istnieje możliwość skojarzenia z insuliną także innych - oprócz metforminy - leków przeciwcukrzycowych, zgodnie z ich rejestracją; SGLT-2 - kotransporter glukozy-sodowy 2; SU - pochodna sulfonilomocznika.

## 1.2 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Według Międzynarodowej Federacji Cukrzycy (ang. *International Diabetes Federation*, IDF) chorobowość cukrzycy na świecie oblicza się na poziomie 8,3% populacji.<sup>5</sup>

Cukrzyca typu 2 stanowi 85% wszystkich przypadków choroby w populacji białej (kaukaska grupa etniczna) na świecie, a w innych grupach etnicznych dochodzi nawet do 95%. W większości krajów uprzemysłowionych obserwuje się alarmujący wzrost zachorowań na cukrzycę typu 2.<sup>6</sup> Szacuje się, że w 2035 roku liczba chorych sięgnie 592 milionów (10,1% populacji dorosłych).<sup>5</sup>

Liczbę dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w 2010 roku w Europie oszacowano na około 55,4 mln. Szacuje się, że w 2030 roku liczba chorych z cukrzycą typu 2 będzie wynosiła 66,5 mln.<sup>7</sup>

W Polsce cukrzyca typu 2 dotyczy 12-15% chorych po 40. roku życia, zgłaszających się do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, a ogólną liczbę chorych na cukrzycę szacuje się na ok. 2 mln.<sup>6</sup> Według innych danych, obecnie na cukrzycę w Polsce choruje 2,5 mln osób, przy czym 750 tys. z nich nie wie o swoim schorzeniu, a co za tym idzie, nie poddaje się stosownemu leczeniu. Ponad 3 000 chorych na cukrzycę w Polsce jest leczonych nerkozastępczo, ponieważ cukrzyca jest najczęstszą przyczyną krańcowej niewydolności nerek. Każdego roku w Polsce z powodu powikłań cukrzycy u 14 000 pacjentów przeprowadza się amputację kończyn. Choroba ta stanowi ogromny problem indywidualny i społeczny.<sup>8</sup>

Według danych NFZ cukrzyca należy do chorób społecznych (chorobowość przekracza 1% i wciąż wzrasta). Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych. Zjawisko to odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku. Cukrzyca znana stanowi tylko 50-60% przypadków, pozostałe 40-50% to cukrzyca nieznana (nierozpoznana).<sup>9</sup>

Ze względu na fakt, że cukrzyca typu 2 stanowi od 90% do 95% przypadków cukrzycy, można przyjąć, że zapadalność i chorobowość na to schorzenie odzwierciedla zapadalność i chorobowość na cukrzycę ogółem. W Polsce obserwuje się wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2. Przewiduje się, że trend ten będzie zachowany w kolejnych dekadach. Wzrost zapadalności przypisuje się zmianie trybu życia i rosnącej liczbie osób otyłych. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się u coraz młodszych osób, niemniej jednak zapadalność rośnie z wiekiem (przed 30 r.ż. jest niewielka). Chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, natomiast umieralność- ok. 15 zgonów na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) powodują powikłania sercowo-naczyniowe. W poniższej tabeli przedstawiono populację chorych z cukrzycą typu 2 na podstawie danych NFZ.<sup>9</sup>

**Tabela 2. Populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) na podstawie danych NFZ.<sup>9</sup>**

	2011	2012
Cukrzyca typu 2	2 271 985	2 221 580

Cukrzyca typu 2 jest globalnym problemem systemu ochrony zdrowia. Badanie kosztów cukrzycy typu 2 w Polsce, CODIP, przeprowadzone w 2002 roku, wykazało, że całkowite koszty bezpośrednie leczenia chorych z cukrzycą typu 2 w Polsce wynoszą około 2,62 mld PLN, co stanowiło 8,1% łącznych wydatków na opiekę zdrowotną w Polsce.<sup>10</sup> Największe koszty związane z cukrzycą generują jej powikłania, z czego koszty hospitalizacji wynoszą 30-65%. Powikłania mikro- i makronaczyniowe zwiększają 2,5-krotnie całkowity koszt leczenia w porównaniu do leczenia chorego bez powikłań.<sup>11,12</sup>

Stopniowe pogarszanie się kontroli glikemii postępujące z upływem czasu zaobserwowano w badaniu UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*).<sup>\*</sup> Typowe objawy cukrzycy typu 2 pojawiają się w wieku średnim i często są związane z nadwagą, co pogarsza rokowania chorego. Konsekwencją podwyższonego poziomu glukozy we krwi są powikłania rozpoznawane w miarę postępu choroby, m.in. choroby sercowo-naczyniowe, choroby nerek i retinopatia. Badanie UKPDS wykazało, że niższy poziom glukozy, oceniony za pomocą poziomu hemoglobiny glikowanej, wiąże się z redukcją powikłań cukrzycowych.<sup>13</sup> Mimo początkowej poprawy kontroli glikemii w trakcie monoterapii powszechnie stosowanymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi: metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, po okresie 3-5 lat u około 20-50% chorych obserwuje się niewłaściwą kontrolę glikemii z poziomem HbA<sub>1c</sub> powyżej 7,0%.<sup>14,15</sup>

---

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

## 2 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę – *Cardiff Long Term Model*, który jest zwalidowanym modelem mikrosymulacji rozwoju cukrzycy pozwalającym ocenić efektywności kosztów leczenia cukrzycy typu 2 w dożywotnym horyzoncie czasowym, tak aby uwzględnić wszystkie efekty zdrowotne i koszty. *Cardiff Long Term Model* został stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania UKPDS.<sup>16</sup>

Model *Cardiff Long Term Model* jest wykorzystywany w analizach ekonomicznych dla cukrzycy, w tym do oceny kosztowej efektywności dapagliflozyny (patrz rozdz. 6.8.1.2) i saksagliptyny oraz był wielokrotnie publikowany w recenzowanych czasopismach naukowych, co uwiarygadnia założenia modelu i daje podstawy do prawidłowego wnioskowania.

Zastosowany model został zwalidowany i zweryfikowany w ramach analizy złożonej do *the National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>73</sup> przez *Evidence Review Group (ERG)*.<sup>70</sup>

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

- porównania dapagliflozyny w połączeniu z metforminą z pochodnymi sulfonilomocznika w połączeniu z metforminą; Prezes Agencji wydał wówczas negatywną rekomendację w odniesieniu do refundacji leku w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, ponieważ dapagliflozyna uznana została za bardziej kosztowną niż terapia alternatywna oraz ze względu na jeszcze niedokładnie poznany profil bezpieczeństwa w tamtym czasie;<sup>17</sup>
- porównania saksagliptyny w połączeniu z metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika z terapią skojarzoną insuliną + metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika; Rada Konsultacyjna uznała wówczas za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością;<sup>18</sup>
- porównania saksagliptyny w skojarzeniu z: metforminą, kiedy stosowanie tylko samej metforminy w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko samej pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest niewystarczające, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe, metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, kiedy stosowanie tylko tych leków (metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym jest

niewystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację w odniesieniu do refundacji leku w tych wskazaniach pod warunkiem znacznego obniżenia ceny leku.<sup>19</sup>

W niniejszej analizie użyto zaktualizowanej wersji modelu Cardiff. Wcześniejsze wersje modelu zostały opracowane z wykorzystaniem równań z *the United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)<sup>13</sup> i zostały wewnętrznie zwalidowane przy użyciu badania UKPDS 68<sup>16</sup> oraz zewnętrznie zwalidowane na spotkaniu *Mount Hood Challenge* (patrz rozdz. 6.8). Zweryfikowano je również w ramach różnych publikacji<sup>27,116,117,20</sup> oraz oceny przez różne agencje oceny technologii medycznych (NICE i AOTM, patrz opis powyżej). W uaktualnionej wersji modelu Cardiff zaimplementowano równania dla zdarzeń występujących w modelu również w oparciu o UKPDS 82<sup>26</sup> (patrz rozdz. 6.1).

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z opublikowanych badań klinicznych dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*<sup>21</sup>. Pozostałe parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff.

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

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Pierwotne wartości użyteczności dotyczące jakości życia określono na podstawie wyników badania UKPDS i uzupełniono o wartości utraty użyteczności związane ze zwiększaniem masy ciała i relacje pomiędzy obawą przed hipoglikemią i użytecznościami związanymi ze zdrowiem.<sup>22,23,32,24</sup> Wartości użyteczności walidowano w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny literatury (patrz rozdz. 6.8.2).

Odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analizy ekonomiczne dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 zebrano w rozdz. 6.8.1.2.

### 3 Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1)<sup>150</sup> oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych<sup>151</sup> „analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

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

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

Uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie, ze względu na wiek chorych (zgodnie z badaniami klinicznymi wiek początkowy w przypadku przeprowadzonych analiz wynosił blisko 60 lat) i braku wiarygodnych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności związanych bezpośrednio z cukrzycą oraz jej odległymi konsekwencjami.

## 4 Horyzont czasowy

Cukrzyca jest chorobą przewlekłą, zwykle wykrywaną u chorych między 55. a 65. rokiem życia, dlatego horyzont czasowy ustalono na 40 lat, tak aby uwzględnić wszystkie koszty i korzyści związane z leczeniem (dożywotni horyzont czasowy analizy). Ze względu na niepewny charakter parametru, w ramach analizy wrażliwości testowano 20-letni horyzont czasowy, zgodnie z dokumentacją do złożoną NICE.<sup>69</sup>

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



## **5 Technika analityczna**

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności.

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

## 6 Model Cardiff

### 6.1 Struktura modelu

Do przeprowadzenia analizy kosztów-efektywności leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 wykorzystano *Cardiff Long Term Model*. Model ten wykorzystuje metodę mikrosymulacji Monte Carlo na poziomie pacjenta ze stałym przyrostem czasu.

Symulacja w modelu jest prowadzona w celu uzyskania wyników uwzględniających koszty i lata życia skorygowane o jakości (QALY) dla różnych opcji terapeutycznych. Obecność pacjenta w modelu trwa do momentu zgonu lub maksymalnie 40 lat (czas trwania symulacji). Powikłania związane z cukrzycą zależą od wyjściowej charakterystyki pacjentów, efektu terapii (spadek poziomu glukozy we krwi, HbA<sub>1c</sub>) i zdarzeń niepożądanych (przez wpływ na czynniki ryzyka).<sup>25</sup>

Każdy cykl w modelu trwa pół roku. Na końcu każdego roku pacjent ma określony poziom HbA<sub>1c</sub>, profil ryzyka i ryzyko działań niepożądanych (ryzyko hipoglikemii o różnym nasileniu) – parametry różnią się w zależności od stosowanej terapii.

Po każdym cyklu szacowane są koszty i korzyści pacjenta w tym okresie, które są potem kumulowane w postaci łącznej oceny kosztów i korzyści. Każde powikłanie czy działanie niepożądane jest związane z odpowiednimi kosztami (Tabela 31 w rozdz. 6.6.6) i obniża jakość życia pacjenta (Tabela 6 w rozdz. 6.4).

Schemat struktury działania modelu przedstawiono na poniższym rysunku.

#### Równania ryzyka występowania zdarzeń klinicznych

Występowanie zdarzeń klinicznych związanych z cukrzycą, w tym makro- i mikronaczyniowych powikłań, jest modelowane w ciągu zadanego horyzontu czasowego zgodnie z oszacowaniami ryzyka, które zależą od takich czynników ryzyka, jak np.: wiek pacjenta, HbA<sub>1c</sub> i wcześniejsze zdarzenia. W modelu istnieje możliwość wyboru dwóch zestawów równań ryzyka występowania zdarzeń klinicznych związanych z cukrzycą – w oparciu o badania UKPDS 68<sup>16</sup> i UKPDS 82<sup>26</sup>.

W przypadku badania UKPDS 68<sup>16</sup> do opisu powikłań związanych z cukrzycą wykorzystano serię siedmiu równań oszacowanych z wykorzystaniem rozkładu proporcjonalnego ryzyka Weibulla w oparciu o kohortę 5 102 chorych z cukrzycą w Wielkiej Brytanii w wieku od 25 do 65 lat. W modelu zdefiniowano następujące powikłania:

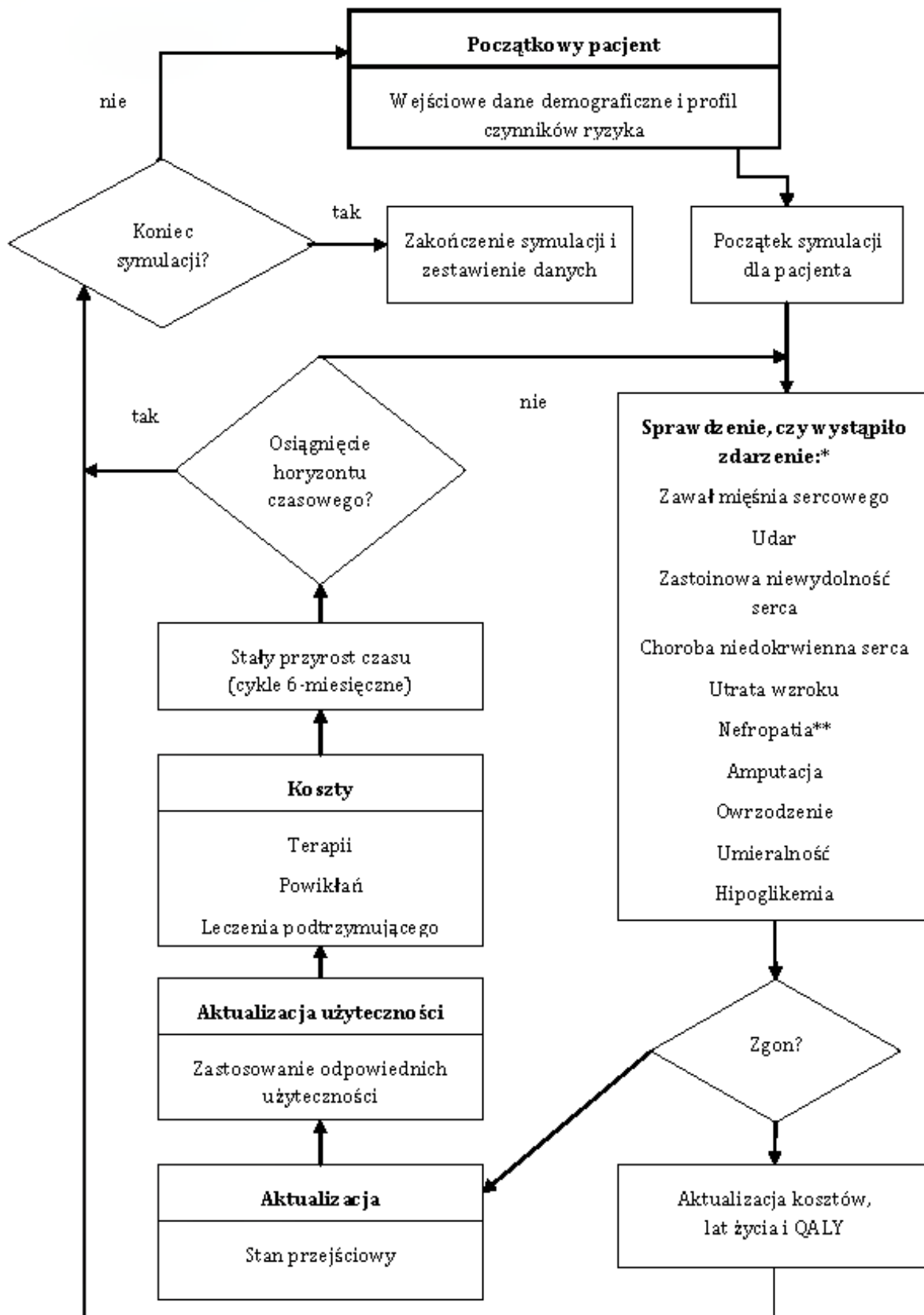
- choroba niedokrwienna serca,
- zawał mięśnia sercowego,
- zastoinowa niewydolność serca,
- udar,

- amputacja,
- niewydolność nerek,
- utrata wzroku.

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

Równania w oparciu o badanie UKPDS 82<sup>26</sup> powstały później, na podstawie długoterminowych obserwacji tej samej populacji co w UKPDS 68. Dotyczą one tych samych siedmiu powikłań co UKPDS 68 oraz 4 dodatkowych: drugi zawał mięśnia sercowego, drugi udar, druga amputacja i owrzodzenie. Równania te uwzględniają również większą liczbę prognostycznych czynników ryzyka, takich jak LDL-C (cholesterol o niskiej gęstości, ang. *low-density lipoprotein-cholesterol*) i eGFR (szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej, ang. *glomerular filtration rate*), pozwalających przewidzieć prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń klinicznych. Ze względu na to, że zostały one opublikowane niedawno (tj. w 2013 roku), nie są jeszcze powszechnie stosowane i zwalidowane, a ich dokładność w przewidywaniu częstości występowania zdarzeń klinicznych nie jest jeszcze ustalona, w związku z czym w analizie podstawowej wykorzystano równania w oparciu o UKPDS 68, a równania z badania UKPDS 82 uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Rysunek 1. Struktura modelu Cardiff



\* w przypadku wyboru równań w oparciu o badanie UKPDS 82 również: drugi zawał mięśnia sercowego, drugi udar, druga amputacja; \*\* niewydolność nerek.

## 6.2 Populacja

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego populację docelową stanowią dorośli chorzy w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2, u których dapagliflozyna jest stosowana w celu poprawy kontroli glikemii:

- jako składnik terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> (porównanie pośrednie z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika);
- po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> (porównanie bezpośrednie z insuliną w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi).

Wtórnie zdefiniowane kryteria kwalifikacji do leczenia dapagliflozyną HbA<sub>1c</sub> (≥8%) oraz BMI (≥30 kg/m<sup>2</sup>) są spójne z charakterystyką populacji w zidentyfikowanych badaniach klinicznych, gdzie średnie wartości były powyżej założonych poziomów, stąd uznano, że parametry dla pełnej populacji stanowią dobre przybliżenie wnioskowanej populacji, która jest ograniczona względem wskazania rejestracyjnego.

## 6.3 Opis modelu

Wyjściowa populacja pacjentów została wygenerowana według odpowiednich czynników demograficznych i profilu czynników ryzyka dla pacjentów z cukrzycą typu 2 na podstawie badań klinicznych. Profil czynników ryzyka został skorygowany tak, aby odzwierciedlał wpływ leczenia na zmianę wskaźnika masy ciała, całkowitego cholesterolu, HDL skurczowego ciśnienia krwi (ang. *systolic blood pressure*, SBP) i/lub HbA<sub>1c</sub> dla grupy kontrolnej.<sup>27</sup> Każdy chory z wygenerowanej kohorty przechodzi przez model w 6-miesięcznych cyklach. Na początku każdego okresu (cyklu) czynniki ryzyka (masa ciała, cholesterol całkowity, HDL-C, SBP, HbA<sub>1c</sub>, LDL-C, częstotliwość rytmu serca, stężenie hemoglobiny, albuminuria, liczba białych krwinek i eGFR) ulegają progresji zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby:

- dla HbA<sub>1c</sub>, SBP, cholesterolu, poza cholesterolem LDL, w oparciu o równania z badania UKPDS 68;
- roczny przyrost masy ciała założono na poziomie 0,1 kg w oparciu o badanie UKPDS;
- dla pozostałych czynników ryzyka przyjęto utrzymywanie na stałym poziomie (tj. brak zmian tych parametrów w czasie ze względu na brak opublikowanych wiarygodnych danych).

Każdy czynnik ryzyka wpływa na prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń klinicznych.<sup>†</sup> Następuje weryfikacja pod kątem wystąpienia wszystkich zdefiniowanych zdarzeń zakończonych i niezakończonych zgonem. Do przewidywanych zdarzeń klinicznych należą: zdarzenia makro- i mikronaczyniowe, hipoglikemia, umieralność ogólna i działania niepożądane. Kolejność wystąpienia tych zdarzeń jest losowa. Odpowiedni koszt przypisany do zdarzenia jest łączony z innymi kosztami związanymi z powikłaniami, leczeniem i trwaniem terapii. Proces symulacji jest powtarzany do momentu zakończenia wszystkich cykli (horyzont czasowy modelu zaprojektowano na maksymalnie 40 lat) lub zgonu chorego (w przypadku zdarzenia zakończonego zgonem wszystkie koszty, liczba lat życia oraz jakość życia są kumulowane i następuje zakończenie symulacji dla tego chorego). Następnie wybierana jest kolejna osoba i proces rozpoczyna się od początku. Gdy wszyscy chorzy zakończą symulację, proces zostaje zakończony i gromadzone są wszystkie zbiorcze statystyki. Symulacja przeprowadzana jest 1 000 razy. Model jest uruchamiany dwukrotnie przy użyciu dokładnie tej samej kohorty pacjentów, ale z zastosowaniem odpowiednich efektów leczenia raz dla komparatora i raz dla dapagliflozyny.

Zmiennymi są: HbA<sub>1c</sub>, cholesterol całkowity, cholesterol HDL, SBP oraz masa ciała. Dodatkowe różnice dotyczą kosztów terapii, które są różne z powodu różnic w cenach nabycia analizowanych substancji czynnych.

Wyniki analizy raportowano w postaci liczby zdarzeń klinicznych w tym czasie, liczby lat życia, QALY oraz kosztu całkowitego. Ostateczne wyniki są prezentowane osobno dla każdej strategii leczenia i pokazują zdarzenia łącznie, zdarzenia, których uniknięto, całkowite koszty i wyniki analizy kosztów-efektywności. Oczekiwane średnie koszty i wyniki zdrowotne dla obu strategii terapeutycznych są przedstawiane za pomocą inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR).

Umieralność związaną z cukrzycą i jej powikłaniami oparto o wyniki badania UKPDS 68 (UKPDS 82 w przypadku analizy wrażliwości). W oparciu o badanie UKPDS 68 w modelu zostały użyte dwa równania w celu modelowania: odsetka zgonów związanych ze zdarzeniami (ang. *event fatality*; zależnego od wieku chorego w momencie wystąpienia zdarzenia i poziomu HbA<sub>1c</sub>) oraz umieralności związanej z cukrzycą (zależnej od wieku chorego, poziomu cholesterolu i historii wcześniejszych zdarzeń). W przypadku badania UKPDS 82 w modelu uwzględniono 4 równania: umieralność w latach, w których nie wystąpiło żadne zdarzenie kliniczne oraz nie było historii wcześniejszych zdarzeń klinicznych, umieralność w pierwszym roku wystąpienia zdarzenia klinicznego,

---

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

umieralność w latach, w których wystąpiło zdarzenie kliniczne wcześniej (tj. miało ono miejsce w poprzednich latach, ale nie w danym roku) oraz umieralność w kolejnych latach.

Umieralność ogólną przyjęto w oparciu o tablice życia dla populacji Polski zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego na rok 2012<sup>28</sup> (patrz Aneks 3. Tablice trwania życia<sup>28</sup>; w przypadku analizy wrażliwości dotyczącej uwzględnienia równań ryzyka w oparciu o badanie UKPDS 82 model uwzględnia umieralność ogólną zgodnie z badaniem UKPDS 82 – w tym przypadku nie ma możliwości użycia tablic polskich).

### 6.3.1 Wartość progowa HbA<sub>1c</sub>

U pacjenta wchodzącego do modelu następuje redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> zależnie od analizowanych terapii, dla których wyjściową charakterystykę chorych oraz skuteczność i bezpieczeństwo leczenia przypisano w oparciu o odpowiednie badania kliniczne:

- DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU w oparciu o wyniki porównania pośredniego z wykorzystaniem dostarczonego przez Zleceniodawcę raportu z wynikami badania klinicznego Matthaai 2014 (ang. *Clinical Study Results, CSR*) i badania LEAD-5<sup>37</sup> (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*);
- DAPA+INS±OAD vs INS±OAD w oparciu o bezpośrednie porównanie w badaniu Wilding 2012.

Pełny efekt terapeutyczny w odniesieniu do zmiany HbA<sub>1c</sub> uzyskiwany jest w ciągu 2 pierwszych lat. Na to, jaka część efektu zostanie uwzględniona w pierwszym roku wskazuje parametr dotyczący rozwoju korzyści terapeutycznych, ustalony zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu na 12 m-cy, co oznacza, iż część efektu terapeutycznego przypadająca na pierwszy rok leczenia nie jest zmniejszona (tj. u chorych następuje stały spadek poziomu HbA<sub>1c</sub> w ciągu 2 pierwszych lat aż do osiągnięcia założonej zmiany – skuteczność leczenia patrz rozdz. 6.5.2).

Następnie obserwuje się stopniowe pogorszenie kontroli glikemii (wzrost poziomu HbA<sub>1c</sub>). Na podstawie wyników badania UKPDS 68 przyjęto nieliniową zmianę poziomu HbA<sub>1c</sub>. Gdy pacjent osiąga wartość graniczną HbA<sub>1c</sub>, następuje zmiana leczenia na kolejną linię leczenia. Druga linia leczenia w modelu związana jest z kolejnym obniżeniem HbA<sub>1c</sub> (zgodnie ze skutecznością przedstawioną w rozdz. 6.5.2.3), po czym znowu następuje nieliniowy wzrost HbA<sub>1c</sub> jak poprzednio.

Ze względu na brak kolejnej linii leczenia w przypadku porównania DAPA+INS±OAD vs INS±OAD (zintensyfikowana insulinoterapia stanowi drugą linię leczenia, patrz Tabela 28 w rozdz. 6.6.5.1), aby chorzy nie przechodzili do kolejnej linii leczenia po insulinoterapii ustawiono drugi próg na 11%. Wysoka wartość HbA<sub>1c</sub> uniemożliwia jej uzyskanie i zmianę linii leczenia.

W przypadku porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU rozpatrywane są trzy linie leczenia (patrz Tabela 25 w rozdz. 6.6.4.1), tj. po leczeniu drugiej linii – INS+MET

zgodnie z wytycznymi klinicznymi<sup>29</sup> - następuje przejście na zintensyfikowaną insulinoterapię, stąd próg HbA<sub>1c</sub> dla przejścia z drugiej na trzecią linię przyjęto jak dla przejścia z pierwszej na drugą linię.

Utrata kontroli definiowana jest osiągnięciem wartości progowej zawartości hemoglobiny glikowanej. Wartość graniczną HbA<sub>1c</sub> przyjęto, analogicznie jak w przypadku wcześniejszej dokumentacji dla dapagliflozyny złożonej do AOTM i NICE,<sup>17,73</sup> jako średnie wartości wyjściowe w badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny i jej komparatorów (patrz rozdz. 6.5.1.1 i 6.5.2.1). Powrót przez chorego do wyjściowego poziomu HbA<sub>1c</sub> oznacza więc rozpoczęcie kolejnej linii leczenia.

W analizie wrażliwości analizowano wartość graniczną HbA<sub>1c</sub> wg zaleceń klinicznych dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r.<sup>29</sup> - 7%.

W poniższych tabelach zestawiono przyjęte w analizie wartości progowe HbA<sub>1c</sub> przyjęte w modelu, a zmiany terapii w wyniku zmiany HbA<sub>1c</sub> w czasie zobrazowano na poniższych rysunkach.

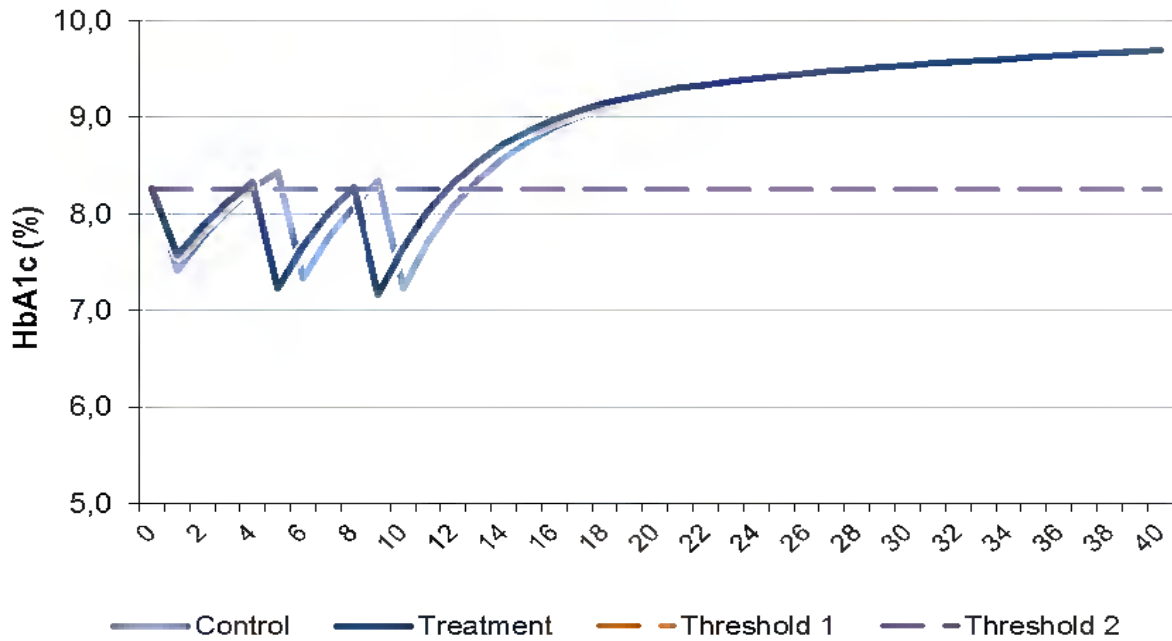
**Tabela 3. DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU: w wartości progowe stężenia HbA<sub>1c</sub>**

Linia w modelu	Ramię interwencji	Ramię komparatora	Próg HbA <sub>1c</sub> %	Źródło
I	DAPA+MET +SU	INS+MET+SU	8,26*	Matthaei 2014 i LEAD 5
II	MET+INS	MET+INS	8,26*	Matthaei 2014 i LEAD 5
III	intensyfikacja insulinoterapii	intensyfikacja insulinoterapii	na	maksymalna liczba linii w modelu wynosi trzy

na - nie dotyczy (ang. *not applicable*); \* 7% w analizie wrażliwości zgodnie z zaleceniami klinicznymi zaleceniami klinicznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r.<sup>29</sup>

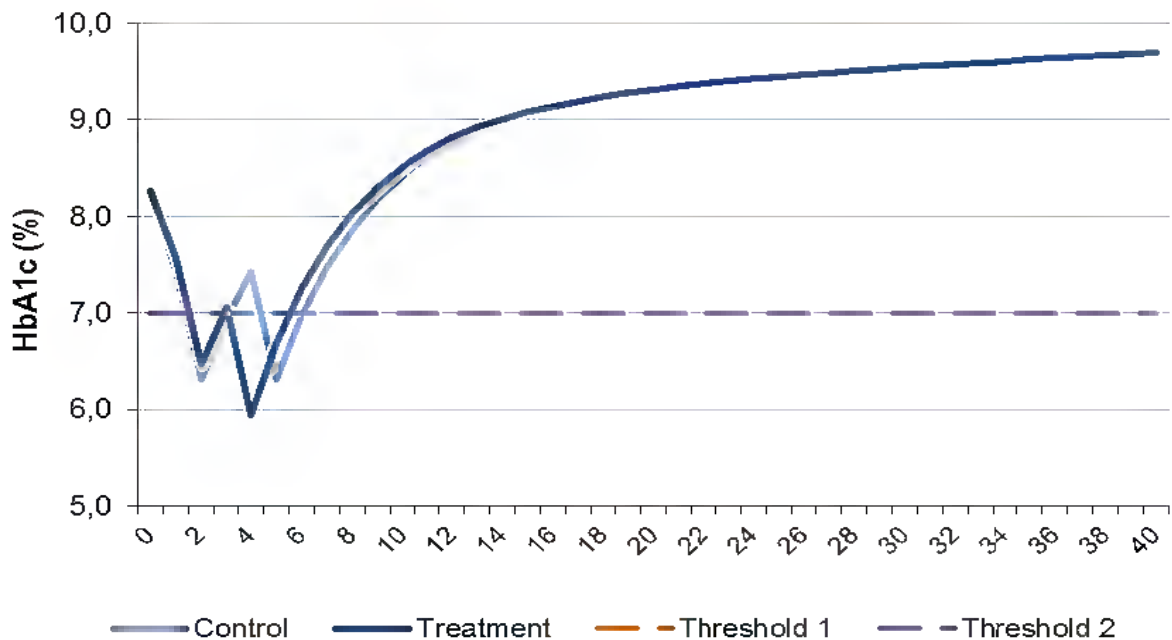


Rysunek 2. Zmiana HbA<sub>1c</sub> w czasie: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU – analiza podstawowa.



*Control* – INS+MET+SU; *treatment* – DAPA+MET+SU; *threshold 1* i *2* – odpowiednio pierwsza i druga wartość graniczna HbA<sub>1c</sub> – w tym przypadku obie wartości wynoszą 8,26%.

Rysunek 3. Zmiana HbA<sub>1c</sub> w czasie: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU – analiza wrażliwości.

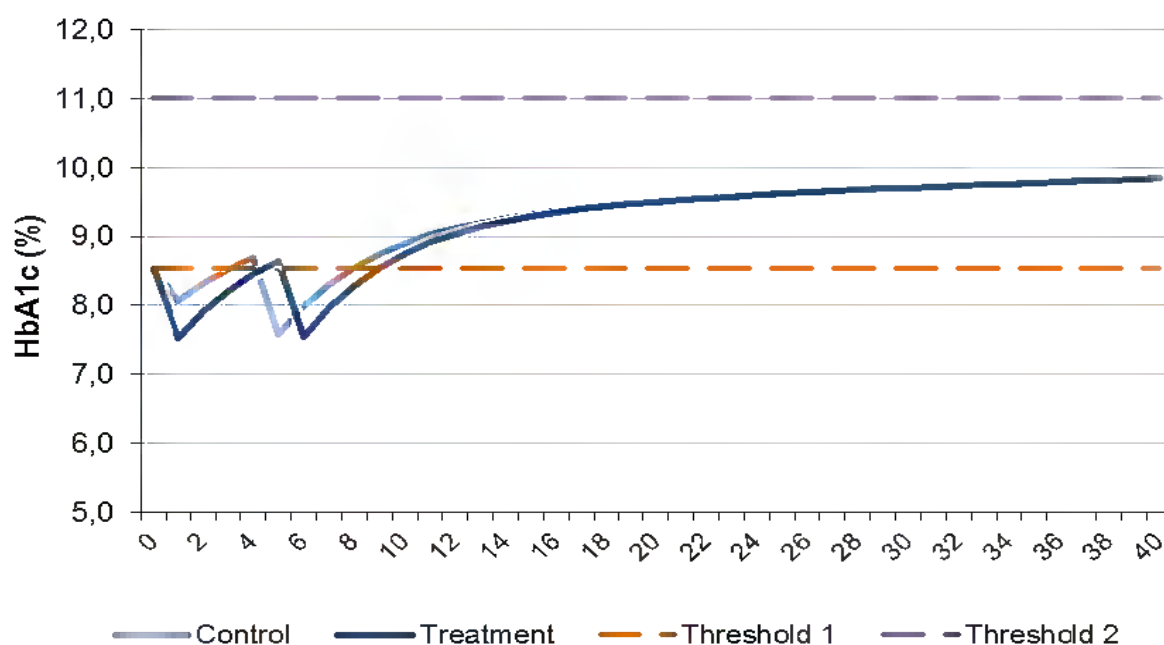


*Control* – insulina+MET+SU; *treatment* – DAPA+MET+SU; *threshold 1* i *2* – odpowiednio pierwsza i druga wartość graniczna HbA<sub>1c</sub> – w tym przypadku obie wartości wynoszą 7%.

**Tabela 4. DAPA+INS±OAD vs INS±OAD: wartości progowe stężenia HbA<sub>1c</sub>.**

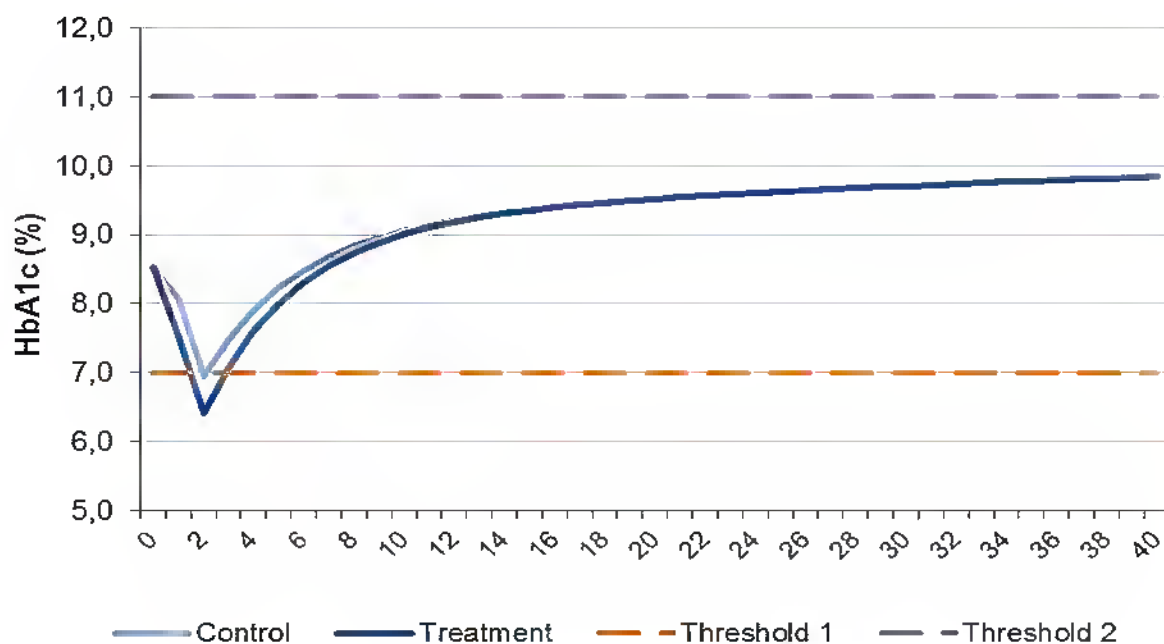
Linia w modelu	Ramię interwencji	Ramię komparatora	Próg HbA <sub>1c</sub> , %	Źródło
I	DAPA+INS±OAD	INS±OAD	8,53*	Wilding 2012
II	intensyfikacja insulinoterapii	intensyfikacja insulinoterapii	11	wysoka wartość HbA <sub>1c</sub> uniemożliwia zmianę linii leczenia
III	-	-	-	nie dotyczy

\* 7% w analizie wrażliwości zgodnie z zaleceniami klinicznymi zaleceniami klinicznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r.<sup>29</sup>

**Rysunek 4. Zmiana HbA<sub>1c</sub> w czasie: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD – analiza podstawowa.**


*Control* – INS±OAD; *treatment* – DAPA+INS±OAD; *threshold 1 i 2* – odpowiednio pierwsza i druga wartość graniczna HbA<sub>1c</sub> – 8,53% i 11%.

Rysunek 5. Zmiana HbA<sub>1c</sub> w czasie: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD – analiza wrażliwości.



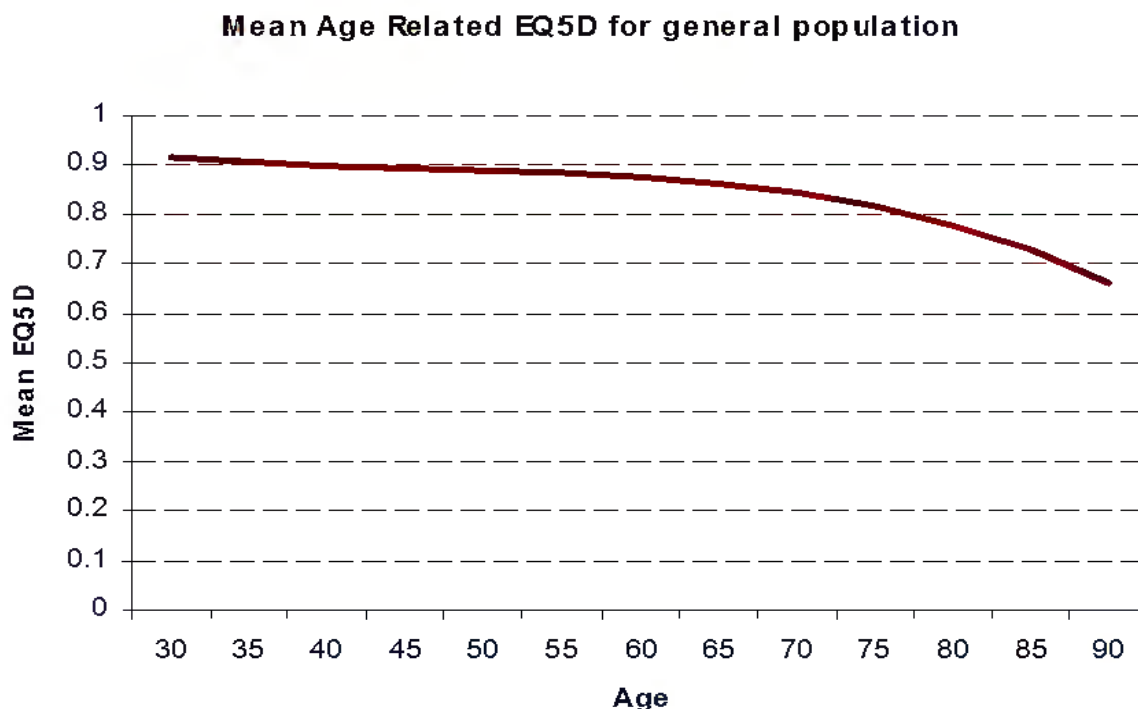
Control – INS±OAD; treatment – DAPA+INS±OAD; threshold 1 i 2 – odpowiednio pierwsza i druga wartość graniczna HbA<sub>1c</sub> – 7% i 11%.

## 6.4 Użyteczności

Liczba QALY w modelu jest oparta na założeniu, że każdy pacjent ma początkowo (przed wystąpieniem powikłań) określony poziom użyteczności, który zmniejsza się wraz z wiekiem. Początkowa użyteczność jest modelowana przy użyciu kwestionariusza EQ5D (kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol) w grupie pacjentów bez poważnych powikłań, na podstawie *Health Survey for England* z 2003 roku.<sup>30</sup> Do oszacowania początkowej użyteczności w zależności od wieku wykorzystano równanie uzyskane z poniższego wykresu:

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

Rysunek 6. Wyjściowe użyteczności w zależności od wieku pacjenta na podstawie *Health Survey for England*.



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

Początkowe wartości użyteczności oszacowane zgodnie z powyższym równaniem w zależności od wieku chorych w momencie wejścia do modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 5. Wartość początkowa użyteczności zależna od wieku.**

Porównanie	Badanie	Wiek, lata	Wartość użyteczności
DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU	Matthaei 2014 i LEAD 5	58,45*	0,877
DAPA+INS±OAD vs INS±OAD	Wilding 2012	59,31*	0,875

\* średnia ważona liczebnością chorych w badaniach/ramionach.

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

### Zdarzenia makro- i mikronaczyniowe

Nie zidentyfikowano opublikowanych, specyficznych dla populacji polskiej danych dotyczących obniżenia użyteczności związanej z powikłaniami cukrzycy. Stąd w modelu przyjęto wartości zgodnie z badaniem *United Kingdom Prospective Diabetes Study 62* (UKPDS 62 – publikacja Clarke 2002),<sup>23</sup> z wyjątkiem wartości dla schyłkowej niewydolności nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD), którą przyjęto z bazy *the Health Outcomes Data Repository* (HODaR, publikacja Currie 2005<sup>31</sup>) oraz wartości dla owrzodzenia, którą przyjęto z badania CODE-2 (w publikacji Bagust 2005<sup>73</sup> raportowano wyniki w oparciu o kwestionariusze aż od 4 641 chorych z cukrzycą typu 2 z 5 krajów europejskich). Zestawienie wartości redukcji użyteczności (ang. *disutilities*) przedstawiono w poniższej tabeli. Ze względu na specyfikę zdarzeń w kolejnych latach przypisano taką samą utratę użyteczności jak w przypadku pierwszego zdarzenia (patrz kolumna „pierwszy rok” w tabeli). W związku ze stałym zmniejszaniem użyteczności co roku w następstwie wystąpienia zdarzenia makro- lub mikronaczyniowego, założono, że kolejne zdarzenia, takie jak zawał serca, udar lub amputacja, nie są już związane z dodatkową utratą użyteczności. Należy zauważyć, że w publikacji Zhang 2010<sup>148</sup> – odnalezionej w przeprowadzonym przeglądzie badań użyteczności (patrz rozdz. 6.8.2.2) – wartości użyteczności dla chorych po amputacji jednej nogi i obu nóg, a więc dla zdarzenia, dla którego spodziewalibyśmy się największego wpływu na jakość życia chorego, są bardzo zbliżone (różnica 0,03, co stanowi zaledwie 10% przyjętej wartości dla amputacji). Wartości testowano w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), gdzie przyjęto błąd standardowy wielkości 20% wartości średniej (patrz rozdz. 6.9.2).

**Tabela 6. Wartości obniżenia użyteczności dla zdarzeń makro- i mikronaczyniowych uwzględnionych w modelu – analiza podstawowa (UKPDS 62).**

Zdarzenie	Obniżenie użyteczności		Źródło
	Pierwszy rok	Kolejny rok	
choroba niedokrwien serca	0,090	0,090	UKPDS 62
zawał serca*	0,055	0,055	UKPDS 62
zastoinowa niewydolność serca	0,108	0,108	UKPDS 62
udar*	0,164	0,164	UKPDS 62
utrata wzroku	0,074	0,074	UKPDS 62
ESRD	0,263	0,263	HODaR
amputacja*	0,280	0,280	UKPDS 62
owrzodzenie	0,170	0,170	Bagust 2005

ESRD – schyłkowa niewydolność nerek; \* kolejnym wystąpieniem zawału serca/udaru/amputacji przypisano wartość 0 (patrz opis w tekście).

## Hipoglikemia i inne działania niepożądane

Wpływ obawy przed hipoglikemią na zmiany w użytecznościach związanych ze zdrowiem dotyczy pierwszego roku, w którym wystąpiła hipoglikemia i oparty jest na danych ankietowych (połączone dane z dwóch ankiet; ang. *the Hypoglycemia Fear Survey*, HFS) od 1 305 pacjentów w Wielkiej Brytanii.<sup>32</sup> W badaniu tym obawę przed hipoglikemią oceniano za pomocą specjalnej ankiety dotyczącej obawy przed hipoglikemią (ang. *the fear of hypoglycaemia survey*, FHS; 8 pytań na skali dotyczącej obawy) i użyteczności związanej ze zdrowiem zgodnie z kwestionariuszem EQ-5D. Zostały opracowane modele statystyczne wiążące obawę przed hipoglikemią ze zmianami w użytecznościach związanych ze zdrowiem uwarunkowanych ciężkością i częstością występowania zdarzeń hipoglikemicznych. Opublikowane równania charakteryzujące relacje pomiędzy obawą przed hipoglikemią i użytecznościami związanymi ze zdrowiem przy użyciu EQ-5D zostały zakodowane w modelu przez pierwotnych autorów,<sup>32</sup> w związku z czym użyteczności dla hipoglikemii odpowiadają domyślnym wartościom w modelu (patrz tabela poniżej).

Do działań niepożądanych analizowanych w badaniach klinicznych i uwzględnionych w modelu należą zakażenia dróg moczowych (ang. *urinary tract infection*, UTI) i narządów płciowych (ang. *genital infection*, GI) – patrz rozdz. 6.5.2. Zdarzeniom tym przypisano zmniejszenie wartości użyteczności o 0,0028 za zdarzenie (patrz tabela poniżej) w oparciu o opublikowane badanie Barry 1997 dotyczące zakażeń dróg moczowych u kobiet leczonych w warunkach ambulatoryjnych (ze względu na brak danych dla GI przyjęto wartość taką samą jak dla UTI).<sup>74,†</sup>

**Tabela 7. Wartości obniżenia użyteczności dla hipoglikemii i innych działań niepożądanych.**

Działanie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Źródło/uwagi
hipoglikemia		w modelu uwzględniono równania wiążące obawę przed hipoglikemią z użytecznościami wg EQ-5D
ciężka hipoglikemia	0,0470	Currie 2006
objawowa hipoglikemia	0,0142	Currie 2006
nocna hipoglikemia	0,0084	Currie 2006
inne DN		wartości z badania przekształcone na QALY
UTI	0,0028	Barry 1997
GI	0,0028	Barry 1997

DN – działania niepożądane; GI – zakażenia narządów płciowych; UTI – zakażenia dróg moczowych.

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

### Wzrost masy ciała

W analizie podstawowej wzrost wskaźnika masy ciała (BMI) o 1 jednostkę ma większy wpływ (negatywny) na jakość życia niż wpływ (pozytywny) zmniejszenia BMI o 1 jednostkę, zgodnie z wynikami badania Lane 2014, stanowiącym najnowsze doniesienie na temat oceny na wpływu BMI na użyteczność zdrowia u chorych z cukrzycą typu 2. Badanie to miało na celu ocenę wpływu na użyteczność zmian masy ciała u chorych na cukrzycę typu 2 w Kanadzie, przy użyciu metody handlowania czasem (ang. *time trade-off*, TTO). Należy zauważyć, że badanie to dotyczyło precyzyjnej oceny wpływu oddzielnie dla zwiększenia i zmniejszenia BMI na użyteczność zdrowia, podczas gdy w innych badaniach analizowano jedynie wpływ zwiększenia BMI na użyteczność. Dodatkowo, wartości te zostały użyte w jednym z dwóch opublikowanych badań ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 (badanie Haalen 2014, patrz rozdz. 6.8.1.2) oraz w raporcie Zleceniodawcy złożonym do NICE.

Ze względu na niepewny charakter parametru w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości tego parametru (w oparciu o badanie Bagust 2005 i Caro 2007 – patrz opis poniżej).

*Evidence Review Group* (ERG) oceniające dokumentację złożoną do *the National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)<sup>70</sup> sugeruje zamiast wartości z badania Lane 2014 użycie wartości w oparciu o badanie Bagust 2005. W publikacji Bagust 2005 raportowano wyniki badania CODE-2 w oparciu o kwestionariusze *EuroQol EQ-5D* od 4 641 chorych z cukrzycą typu 2 z 5 krajów europejskich, przy użyciu skali wizualno-analogowej (ang. *visual analogue scale*, VAS) i metody handlowania czasem (TTO).<sup>73</sup> Należy jednakże zauważyć, że w momencie oceny dokumentacji złożonej do NICE, dane z badania Lane 2014 dostępne były jedynie w ramach doniesienia konferencyjnego, co obniżało ich wiarygodność. Zmniejszenie użyteczności związane ze wzrostem BMI o 1 jednostkę oszacowano w publikacji Bagust 2005 na 0,0061. Wartość tę przyjęto w ramach analizy wrażliwości, w której założono również, nieoceniany bezpośrednio w publikacji, wzrost użyteczności wraz ze zmniejszeniem BMI o 1 jednostkę na 0,0061 (należy zauważyć, że wartość dla zwiększenia BMI uzyskano w badaniu Bagust 2005 w oparciu o wyniki zastosowanej regresji liniowej). Dodatkowo przeprowadzono scenariusz związany z korektą tej wartości z powodu różnych możliwych zakresów wartości użyteczności przy użyciu metody TTO (-0,6 do 1) i VAS (0-1) – skorygowana wartość wyniosła 0,0038. Należy jednakże zauważyć, że wartości użyteczności uzyskane w metodzie handlowania czasem nie są typowo ograniczone do przedziału od 0 do 1.<sup>69</sup>

W przypadku drugiej opublikowanej analizy ekonomicznej dla dapagliflozyny odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego badań ekonomicznych (Sabale 2014, patrz rozdz. 6.8.1.2), redukcja użyteczności związana z jednostkowym przyrostem BMI wynosi w modelu 0,014 (zależność liniowa, założono, że wzrost użyteczności związany z jednostkowym zmniejszeniem BMI wyniesie również 0,014). Wartość tę przyjęto na podstawie badania Caro 2007.<sup>33</sup> Wartość oszacowano na podstawie obserwacji 20 000

chorych z *Health Outcomes Data Repository* (HODaR). Wartość tę przedstawiono również w publikacji Dennett 2008.<sup>34</sup> Jest ona porównywalna z obniżeniem użyteczności raportowanym w badaniu Matza 2007<sup>24</sup>, w którym 3% wzrost masy ciała obniża użyteczność o 0,04, a wzrost o 5% powoduje redukcję o 0,07.

**Tabela 8. Zmiana w wartości użyteczności związana ze zmianami BMI.**

Zdarzenie	Zmiana wartości użyteczności	Źródło
<b>analiza podstawowa</b>		
BMI - zwiększenie o 1 jednostkę	-0,0472	Lane 2014
BMI - zmniejszenie o 1 jednostkę	+0,0171	Lane 2014
<b>analiza wrażliwości</b>		
BMI (zwiększenie / zmniejszenie) o 1 jednostkę	0,0061	Bagust 2005 (CODE)
BMI (zwiększenie / zmniejszenie) o 1 jednostkę	0,0038	Bagust 2005 - wartość skorygowana
BMI (zwiększenie / zmniejszenie) o 1 jednostkę	0,0140	Caro 2007

BMI - wskaźnik masy ciała.

### Podsumowanie

Wykorzystane w analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, jako najbardziej wiarygodne dane oraz dane, które umożliwiają odniesienie się do innych wyników oszacowanych w modelu. Wartości te są zbieżne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach wykonanego przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 6.8.2.2). Dodatkowo wartości użyteczności uwzględnione w niniejszej analizie pokrywają się z wykorzystywanymi w opublikowanych analizach ekonomicznych dla dapagliflozyny - Sabale 2014 i Haalen 2014 (patrz rozdz. 6.8.1.2; jedyna różnica dotyczy wartości użyteczności dla zmiany BMI o  $\pm 1$  j. w publikacji Sabale 2014, co uwzględniono w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości).

## **6.5 Parametry kliniczne**

Dane kliniczne przyjęto w oparciu o odpowiednie badania kliniczne dla scenariuszy rozpatrywanych w ramach analizy podstawowej:

- DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU - Matthaei 2014 i LEAD 5 (porównanie pośrednie);
- DAPA+INS $\pm$ OAD vs INS $\pm$ OAD - Wilding 2012 (porównanie bezpośrednie).

Kluczowe efekty terapii oceniane w modelu to zmiana w HbA<sub>1c</sub>, zmiana masy ciała i pojawienie się hipoglikemii.



Wartości przedstawiono w postaci średniej i błędzie standardowego (ang. *standard error*, SE) – w przypadku braku wartości SE w badaniach, SE obliczano w oparciu o dostępne dane (tj. odchylenie standardowe lub przedział ufności), a jeżeli nie było to możliwe z powodu braku jakichkolwiek danych, przyjmowano 20% wartości średniej (patrz probabilistyczna analiza wrażliwości, rozdz. 6.9.2). W przypadku braku bezpośrednich danych w odniesieniu do wzrostu chorych/masy ciała, oszacowano je w oparciu o BMI oraz masę ciała/wzrost chorych.

### 6.5.1 Demografia

Populację wejściową do modelu wraz z czynnikami ryzyka zdefiniowano na podstawie badań klinicznych dotyczących analizowanych porównań, z których przyjęto również parametry skuteczności i bezpieczeństwa terapii (patrz rozdz. 6.5.2). W związku z tym w modelu chorzy zaczynają leczenie od analizowanych terapii (tj. nie rozpatrywano wcześniejszych linii leczenia). Założono brak historii powikłań zgodnie z pierwotnymi założeniami modelu. W przypadku braku danych w odpowiednich badaniach klinicznych dotyczących analizowanych porównań przyjęto wartości z badań UKPDS 33<sup>13</sup> i UKPDS 82<sup>26</sup>, zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu.

Demografię wejściowej populacji przedstawiono w postaci tabelarycznej w poniższych podrozdziałach.

#### 6.5.1.1 DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU (porównanie pośrednie)

Populację wejściową do modelu wraz z czynnikami ryzyka dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU zdefiniowano na podstawie raportu klinicznego z badania Matthaei 2014 (ang. *Clinical Study Report*, CSR)<sup>35</sup> dostarczonego przez Wnioskodawcę (uzupełniono o dane z abstraktu konferencyjnego<sup>36</sup>) i z badania LEAD 5<sup>37</sup> (uzupełniono o dane z raportu złożonego do NICE dla liraglutyny (NICE-STA)<sup>38</sup>; patrz tabela poniżej). Przyjęto wartości średnie z obu badań (z uwzględnieniem liczebności populacji w tych badaniach). W przypadku braku wartości w badaniu LEAD 5 przyjęto wartości parametrów z badania Matthaei 2014.

Tabela 9. DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU: charakterystyka chorych wraz z czynnikami ryzyka – dane wejściowe, średnia (SE).

Parametr/badanie	DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU	Źródło
<b>charakterystyka chorych</b>		
wiek, lata	██████████	Matthaei 2014 i LEAD 5
odsetek kobiet	██████████	Matthaei 2014 i LEAD 5
czas trwania cukrzycy, lata	██████████	Matthaei 2014 i LEAD 5
wzrost, m	██████████	Matthaei 2014 i LEAD 5

Parametr/badanie	DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU	Źródło
odsetek AC*	██████████	Matthaei 2014 i NICE-STA dla liraglutynu (dane z badania LEAD 5)
odsetek Indian	0	brak danych (założenie)
odsetek palących	██████████	Matthaei 2014**
<b>czynniki ryzyka</b>		
HbA1c (%)	██████████	Matthaei 2014 i LEAD 5
cholesterol całkowity (mg/dl)	██████████	Matthaei 2014**
HDL (mg/dl)	██████████	Matthaei 2014 abstrakt konferencyjny**
SBP (mmHg)	██████████	Matthaei 2014 i LEAD 5
masa ciała (kg)	██████████	Matthaei 2014 i LEAD 5
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	██████████	Matthaei 2014**
hemoglobina (g/dl)	14,5* (2,9 <sup>^</sup> )	UKPDS 82
albuminuria (mg/l)	47* (9,4 <sup>^</sup> )	UKPDS 82
liczba białych krwinek (x1 06/ml)	██████████	Matthaei 2014**
częstotliwość rytmu serca	██████████	Matthaei 2014**

eGFR - szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); HDL - cholesterol o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein-cholesterol*); SBP - ciśnienie skurczowe krwi (ang. *systolic blood pressure*);\* AC - *Afro-Caribbean*, przyjęto odsetek rasy czarnej/Afroamerykanów z badań klinicznych; \*\* brak danych w badaniu LEAD 5, stąd przyjęto wartość z badania Matthaei 2014; ^ brak danych - do analizy PSA przyjęto 20% wartości średniej.

### 6.5.1.2 DAPA+INS±OAD vs INS±OAD

Populację wejściową do modelu wraz z czynnikami ryzyka dla porównania DAPA+INS±OAD vs INS±OAD zdefiniowano na podstawie badania Wilding 2012<sup>39</sup> (patrz tabela poniżej).

**Tabela 10. DAPA+INS±OAD vs INS±OAD: charakterystyka chorych wraz z czynnikami ryzyka – dane wejściowe, średnia (SE).**

Parametr/badanie	DAPA+INS±OAD vs INS±OAD	Źródło
<b>charakterystyka chorych</b>		
wiek, lata	59,31 (0,29)	Wilding 2012
odsetek kobiet	0,552 (0,110 <sup>^</sup> )	Wilding 2012
czas trwania cukrzycy, lata	13,59 (0,26)	Wilding 2012
wzrost, m	1,68 (0,06)	Wilding 2012
odsetek AC*	0,024 (0,005 <sup>^</sup> )	Wilding 2012

Parametr/badanie	DAPA+INS±OAD vs INS±OAD	Źródło
odsetek Indian	0	brak danych (założenie)
odsetek palących	0,31 (0,06 <sup>^</sup> )	UKPDS 33
<b>czynniki ryzyka</b>		
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,53 (0,03)	Wilding 2012
cholesterol całkowity (mg/dl)	182,84 (1,53)	załącznik do publikacji Wilding 2014
HDL (mg/dl)	47,37 (0,48)	załącznik do publikacji Wilding 2014
SBP (mmHg)	138,52 (0,60)	Wilding 2012
masa ciała (kg)	93,80 (0,62)	Wilding 2012
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	78,43 (0,74)	Wilding 2012
hemoglobina (g/dl)	14,5 (2,9 <sup>^</sup> )	UKPDS 82
albuminuria (mg/l)	61,47 (7,61)	Wilding 2012
liczba białych krwinek (x10 <sup>6</sup> /ml)	6,8 (1,4 <sup>^</sup> )	UKPDS 82
częstotliwość rytmu serca	74,74 (0,40) <sup>††</sup>	Wilding 2012

eGFR - szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); HDL - cholesterol o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein-cholesterol*); SBP - ciśnienie skurczowe krwi (ang. *systolic blood pressure*); \* AC - *Afro-Caribbean*, przyjęto odsetek rasy czarnej/Afroamerykanów z badań klinicznych; \*\* po wyrzuceniu odstającej wartości, tj. wartości dla ramienia DAPA 5 mg; ^ brak danych - do analizy PSA przyjęto 20% wartości średniej.

### 6.5.2 Skuteczność i bezpieczeństwo

Głównym parametrem skuteczności w modelu jest wpływ na HbA<sub>1c</sub> różniący się pomiędzy analizowanymi terapiami. Analizowane terapie mogą mieć również wpływ na różne inne czynniki ryzyka, takie jak masa ciała, SBP, cholesterol całkowity i HDL.

HbA<sub>1c</sub>, ciśnienie skurczowe krwi (SBP), cholesterol całkowity, cholesterol o wysokiej gęstości (HDL-C), cholesterol o niskiej gęstości (LDL-C), szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR), poziom hemoglobiny, częstotliwość rytmu serca, albuminuria, liczba białych krwinek i masa ciała są czynnikami ryzyka zdarzeń klinicznych, wpływając tym samym na prawdopodobieństwo ich wystąpienia (patrz rozdz. 6.1).

Głównym parametrem bezpieczeństwa terapii jest częstość występowania epizodów hipoglikemii (w tym ciężkiej). We wszystkich analizowanych badaniach klinicznych dla dapagliflozyny szczególną uwagę zwraca się na częste działania niepożądane, takie jak: zakażenia dróg moczowych i zakażenia narządów płciowych, stąd zostały one uwzględnione w analizie. Model uwzględnia również możliwość wprowadzenia odsetka chorych, którzy przerwali leczenie.

Parametry skuteczności i bezpieczeństwa zdefiniowano na podstawie badań klinicznych dotyczących analizowanych porównań (patrz kolejne podrozdziały). Wartości wprowadzane do modelu powinny dotyczyć rocznego okresu obserwacji (w modelu wartości te przeliczane są na cykle 6-miesięczne). Jednakże w przypadku badań klinicznych obejmujących ocenę skuteczności/bezpieczeństwa w innym okresie, parametry z tych badań pozostawiono bez zmian, ponieważ nie jest możliwe przyjęcie proporcjonalnych zmian, a w związku z tym wiarygodne oszacowanie tych parametrów, co potwierdzają wyniki badań w różnych okresach.

Parametry skuteczności i bezpieczeństwa dla kolejnych linii leczenia (insuliny w skojarzeniu z MET, a w ostatniej linii leczenia intensywnej insulinoterapii) przyjęto zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu w oparciu o raporty HTA, przeglądy systematyczne i badania kliniczne.<sup>40,41,42</sup>

### Zmiana HbA<sub>1c</sub> i masy ciała w czasie

Parametry wpływające na zmianę HbA<sub>1c</sub> i masy ciała w czasie przyjęte w modelu zebrano w poniższej tabeli. Zmianę HbA<sub>1c</sub> i masy ciała w czasie w modelu opisano poniżej (oraz w rozdz. 6.3).

**Tabela 11. Zmiana HbA<sub>1c</sub> i masy ciała w czasie w modelu.**

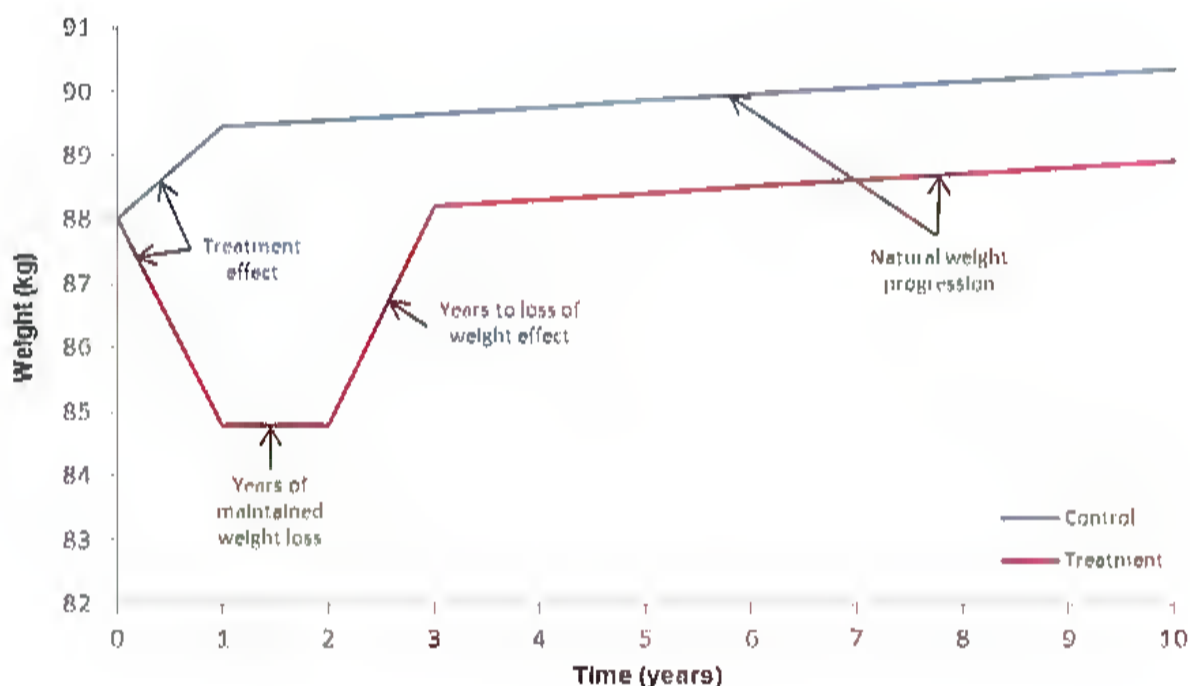
HbA <sub>1c</sub>		Masa ciała			
rozwoj korzyści terapeutycznej, m-ce <sup>^</sup>	opóźnienie wzrostu HbA <sub>1c</sub> , lata <sup>^</sup>	zmiana w skali roku <sup>^^</sup>	utrzymywanie efektu, lata	czas do utraty efektu, lata	naturalny roczny przyrost masy, kg
12	0	0,759	2/1*	1/0*	0,1

<sup>^</sup> założenie pierwotnych autorów modelu; <sup>^^</sup> Łopatyński 2001;<sup>43</sup> \* DAPA/komparator i kolejne linie leczenia; w analizie wrażliwości przyjęto utrzymywanie efektu i czas do utraty efektu w ramieniu DAPA jak dla ramienia komparatora.

Pełny efekt terapeutyczny w postaci zmiany poziomu HbA<sub>1c</sub> uzyskiwany jest w ciągu 2 pierwszych lat. Na to, jaka część efektu zostanie uwzględniona w pierwszym roku wskazuje parametr dotyczący rozwoju korzyści terapeutycznych, ustalony zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu na 12 m-cy, co oznacza, że część efektu terapeutycznego przypadająca na pierwszy rok leczenia nie jest zmniejszona (tj. u chorych następuje stały spadek poziomu HbA<sub>1c</sub> w ciągu 2 pierwszych lat aż do osiągnięcia założonej zmiany). Następnie obserwuje się stopniowe pogorszenie kontroli glikemii (wzrost poziomu HbA<sub>1c</sub> zgodnie z wynikami badania UKPDS<sup>16</sup>), która zgodnie z przyjęciem braku opóźnienia wzrostu HbA<sub>1c</sub> (zgodnie z pierwotnymi założeniami modelu) następuje od razu po uzyskaniu pełnego efektu terapeutycznego w 2-im roku analizy. Zmiany leczenia w wyniku uzyskiwania wartości progowych HbA<sub>1c</sub> dla analizowanych porównań przedstawiono w rozdz. 6.3.1 (patrz Rysunek 2, Rysunek 3, Rysunek 4, Rysunek 5).

Wpływ zastosowanej terapii na masę ciała chorych ma miejsce tylko w pierwszym roku rozpoczęcia leczenia (założenie konserwatywne). Zgodnie z wynikami badań klinicznych w ramieniu DAPA jest to zmniejszenie masy ciała, a w ramieniu komparatora – zwiększenie. Zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu uzyskane obniżenie masy ciała w ramieniu DAPA jest utrzymywane w ciągu kolejnego roku, a czas do utraty efektu (tj. powrotu do wyjściowej masy ciała) wynosi kolejny rok. Po tym okresie następuje naturalny przyrost masy ciała. Roczny przyrost masy ciała założono na poziomie 0,1 kg w oparciu o badanie UKPDS. W analizie wrażliwości przyjęto utrzymywanie efektu i czas do utraty efektu w ramieniu DAPA jak dla ramienia komparatora. Przebieg zmian masy ciała w modelu w czasie przedstawiono schematycznie na poniższym rysunku.

Rysunek 7. Przebieg zmian masy ciała w modelu w czasie.



Oznaczenia: *weight* – masa ciała; *time (years)* – czas (lata); *treatment effect* – skuteczność terapii, tj. zmiana masy ciała zgodnie z wynikami badań klinicznych; *years of maintained weight loss* - utrzymywanie efektu (1 rok w ramieniu dapagliflozyny, brak w ramieniu komparatora – pierwotne założenia autorów modelu związane ze specyfiką terapii); *years to loss weight effect* - czas do utraty efektu (tj. powrotu do wyjściowej masy ciała); *natural weight progression* – naturalny przyrost masy ciała o 0,1 kg na rok zgodnie z badaniem UKPDS; *control* – ramię komparatora; *treatment* – ramię interwencji.

### 6.5.2.1 DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU (porównanie pośrednie)

Parametry skuteczności przyjęte w modelu dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU zdefiniowano jako różnicę tych terapii względem placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (ramię analizowane w obu badaniach) i przedstawiono w postaci średniej ważonej różnic (ang. *weighted mean difference*, WMD) dla parametrów skuteczności (obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 2010).

Parametry bezpieczeństwa przedstawiono w postaci częstości zdarzeń w danej grupie (DAPA lub INS) z badań klinicznych.

Wartości parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, w oparciu o które przeprowadzono oszacowanie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa użytych w modelu patrz Tabela 14 dla porównania DAPA+MET+SU vs placebo+MET+SU oraz Tabela 15 dla porównania INS+MET+SU vs placebo+MET+SU. Wartości te przyjęto na podstawie raportu klinicznego z badania Matthaai 2014 (CSR<sup>35</sup>) dla [REDACTED] horyzontu czasowego badania oraz z raportu dotyczącego dłuższego - [REDACTED] okresu<sup>44</sup> (uzupełniono o dane z abstraktu konferencyjnego<sup>36</sup>; oba raporty zostały dostarczone przez Wnioskodawcę; patrz Tabela 12) i z badania LEAD 5<sup>37</sup> (uzupełniono o dane z raportu złożonego do NICE dla liraglutynu (NICE-STA<sup>38</sup>; patrz Tabela 13).

W analizie podstawowej przyjęto wartości z CSR dotyczącego oceny punktów końcowych po [REDACTED] jako porównywalny horyzont do analizowanego w badaniu LAED-5 - 26 tyg. Jako iż maksymalny efekt terapeutyczny osiągany jest w dłuższym czasie, w analizie wrażliwości uwzględniono wartości z CSR dotyczącego oceny punktów końcowych po [REDACTED]. Należy pamiętać, że związane jest to z ograniczeniem wyników porównania DAPA z insuliną ze względu na prawie 2-krotnie krótszy horyzont czasowy w badaniu LEAD 5.

**Tabela 12. DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU: parametry skuteczności i bezpieczeństwa przyjęte w modelu w oparciu o badanie Matthaai 2014 [REDACTED] i LEAD 5 (26 tyg.), średnia (SE).**

Parametr	DAPA+MET+SU vs MET+SU		INS+MET+SU vs MET+SU	
	WMD	SE(WMD)	WMD	SE(WMD)
<b>skuteczność</b>				
zmiana zawartości HbA1c (%)	[REDACTED]	[REDACTED]	-0,85	0,14
zmiana masy ciała (kg)	[REDACTED]	[REDACTED]	2,02	0,51
zmiana skurczowego ciśnienia krwi (mmHg)	[REDACTED]	[REDACTED]	1,94	2,04
zmiana stężenia cholesterolu całkowitego (mmol/l)	[REDACTED]	[REDACTED]	0,070	0,01
zmiana stężenia cholesterolu HDL (mmol/l)	[REDACTED]	[REDACTED]	-0,020	0,23
	DAPA+MET+SU		INS+MET+SU	
<b>bezpieczeństwo</b>	częstość	SE	częstość	SE

Parametr	DAPA+MET+SU vs MET+SU		INS+MET+SU vs MET+SU	
odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie	■	■	0,022	0,004*
odsetek hipoglikemii (objawowych)	■	■	0,289	0,058*
odsetek hipoglikemii (ciężkich)	■	■	0	0
odsetek zakażeń dróg moczowych	■	■	0,013	0,003*
odsetek zakażeń narządów płciowych	■	■	0	0

b.d. – brak danych (przyjęto 0); podano wartości zaokrąglone; \* brak danych w badaniu – do analizy PSA przyjęto 20% wartości średniej.

**Tabela 13. DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU: parametry skuteczności i bezpieczeństwa w oparciu o badania Matthaai 2014 i LEAD 5 (26 tyg.) – analiza wrażliwości, średnia (SE).**

Parametr	DAPA+MET+SU vs MET+SU		INS+MET+SU vs MET+SU	
<b>skuteczność</b>	WMD	SE(WMD)	WMD	SE(WMD)
zmiana zawartości HbA1c (%)	■	■	-0,85	0,14
zmiana masy ciała (kg)	■	■	2,02	0,51
zmiana skurczowego ciśnienia krwi (mmHG)	■	■	1,94	2,04
zmiana stężenia cholesterolu całkowitego (mmol/l)	■	■	0,070	0,01
zmiana stężenia cholesterolu HDL (mmol/l)	■	■	-0,020	0,23
	DAPA+MET+SU		INS+MET+SU	
<b>bezpieczeństwo</b>	częstość	SE	częstość	SE
odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie	■	■	0,022	0,004*
odsetek hipoglikemii (objawowych)	■	■	0,289	0,058*
odsetek hipoglikemii (ciężkich)	■	■	0	0
odsetek zakażeń dróg moczowych	■	■	0,013	0,003*
odsetek zakażeń narządów płciowych	■	■	0	0

b.d. – brak danych (przyjęto 0); podano wartości zaokrąglone; \* brak danych w badaniu – do analizy PSA przyjęto 20% wartości średniej.

**Tabela 14. DAPA+MET+SU vs MET+SU: parametry skuteczności i bezpieczeństwa w oparciu o badanie Matthaei 2014 [1], średnia (SE).**

Parametr	Matthaei 2014 (24 tyg.) / Matthaei 2014 (52 tyg.)		Źródło
	DAPA+MET+SU	MET+SU	
<b>skuteczność, N</b>	<b>108</b>	<b>108</b>	
zmiana zawartości HbA1c (%)	██████████	██████████	CSR ██████████
	██████████	██████████	CSR ██████████
zmiana masy ciała (kg)	██████████	██████████	CSR ██████████
	██████████	██████████	CSR ██████████
zmiana skurczowego ciśnienia krwi (mmHG)*	██████████	██████████	CSR ██████████
	██████████	██████████	CSR ██████████
zmiana stężenia cholesterolu całkowitego (mmol/l)	██████████	██████████	CSR ██████████
	██████████	██████████	Matthaei abstrakt konferencyjny ██████████
zmiana stężenia cholesterolu HDL (mmol/l)	██████████	██████████	CSR ██████████
	██████████	██████████	Matthaei abstrakt konferencyjny ██████████
<b>bezpieczeństwo, N</b>	<b>109</b>	<b>109</b>	
odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie	██████████	██████████	CSR ██████████
	██████████	██████████	CSR ██████████
	██████████	██████████	
	██████████	██████████	
odsetek hipoglikemii (objawowych)	██████████	██████████	CSR ██████████
	██████████	██████████	CSR ██████████
	██████████	██████████	
	██████████	██████████	
odsetek hipoglikemii (ciężkich)	██████████	██████████	CSR ██████████
	██████████	██████████	CSR ██████████
odsetek zakażeń dróg moczowych	██████████	██████████	CSR ██████████
	██████████	██████████	CSR ██████████
	██████████	██████████	
	██████████	██████████	
odsetek zakażeń narządów płciowych	██████████	██████████	CSR ██████████
	██████████	██████████	CSR ██████████
	██████████	██████████	
	██████████	██████████	

N - liczebność populacji, w której oceniano skuteczność/bezpieczeństwo; \* ocenione po ██████████; podano wartości zaokrąglone.



**Tabela 15. INS+MET+SU vs MET+SU: parametry skuteczności i bezpieczeństwa w oparciu o badanie LEAD 5 (26 tyg.), średnia (SE).**

Parametr	LEAD 5		Źródło
	INS+MET+SU	MET+SU	
<b>skuteczność, N</b>	<b>232</b>	<b>114</b>	
zmiana zawartości HbA1c (%)	-1,09 (0,09)	-0,24 (0,11)	LEAD 5
zmiana masy ciała (kg)	1,60 (0,33)	-0,42 (0,39)	LEAD 5
zmiana skurczowego ciśnienia krwi (mmHG)	0,54 (1,31)	-1,4 (1,57)	NICE-STA dla liraglutylu (dane z badania LEAD 5)
zmiana stężenia cholesterolu całkowitego (mmol/l)	0,07 (0,01)	0 - b.d (0 - b.d.)	NICE-STA dla liraglutylu (dane z badania LEAD 5)
zmiana stężenia cholesterolu HDL (mmol/l)	-0,02 (0,17)	0* (0,16)	NICE-STA dla liraglutylu (dane z badania LEAD 5)
<b>bezpieczeństwo, N</b>	<b>232</b>	<b>114</b>	
odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie	5/232 - 0,022 (0 - b.d.)	1/114 - 0,009 (0 - b.d.)	LEAD 5
odsetek hipoglikemii (objawowych)	67/232 - 0,289 (0 - b.d.)	19/114 - 0,167 (0 - b.d.)	LEAD 5
odsetek hipoglikemii (ciężkich)	0	0	brak danych
odsetek zakażeń dróg moczowych	3/232 - 0,013 (0 - b.d.)	2/114 - 0,018 (0 - b.d.)	LEAD 5
odsetek zakażeń narządów płciowych	0	0	brak danych

N – liczebność populacji, w której oceniano skuteczność/bezpieczeństwo; \* w raporcie dla liraglutylu złożonym do NICE podano wartość -0,00, co nie pozwala ustalić, jaki rzeczywiście był efekt, stąd w analizie przyjęto 0; podano wartości zaokrąglone.

### 6.5.2.2 DAPA+INS±OAD vs INS±OAD

Parametry skuteczności i bezpieczeństwa przyjęte w modelu dla porównania DAPA+INS±OAD vs INS±OAD zdefiniowano na podstawie badania Wilding 2012<sup>39</sup> (w przypadku braku danych uzupełniono je o wartości z przedłużenia badania w oparciu o załącznik do publikacji Wilding 2014<sup>45</sup>; patrz tabela poniżej).

Wartości te odpowiadają 48-tyg. okresowi obserwacji i zostały przyjęte w analizie podstawowej jako najbardziej zbliżone do rocznego okresu. Wartości parametrów z okresu przedłużonego do 2 lat (publikacja Wilding 2014) pokazują, że efekt terapeutyczny w długim okresie zaczyna się zmniejszać ze względu na specyfikę choroby, stąd nie jest właściwe przyjęcie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w podstawowej analizie w oparciu o tak długi okres obserwacji. Wartości te analizowano w ramach analizy wrażliwości.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości analizowano również wartości z badania dla okresu 24-tyg., odpowiadającego okresowi oceny pierwszorzędowego punktu końcowego. Jednakże, patrząc na obniżenie poziomu HbA<sub>1c</sub> po 24 i 48 tyg. można zauważyć, że okres 24 tyg. jest za krótki do oszacowania maksymalnego efektu terapeutycznego terapii, stąd nie analizowano go w ramach analizy podstawowej. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu nie przedstawiono dla okresu 24 tyg., stąd w ramach tego scenariusza analizy wrażliwości przyjęto wartości jak dla 48 tyg.

**Tabela 16. DAPA+INS±OAD vs INS±OAD: parametry skuteczności i bezpieczeństwa przyjęte w modelu w oparciu o badanie Wilding 2012 (48 tyg.), średnia (SE).**

Parametr	DAPA+INS±OAD		INS±OAD		Źródło
	Średnia	SE	Średnia	SE	
<b>skuteczność</b>					
zmiana zawartości HbA <sub>1c</sub> (%)	-1,01	0,06	-0,47	0,06	Wilding 2012 (48 tyg.)
zmiana masy ciała (kg)	-1,61	0,27	0,82	0,27	Wilding 2012 (48 tyg.)
zmiana skurczowego ciśnienia krwi (mmHG)	-4,09	1,02	-1,49	1,05	Wilding 2012 (48 tyg.)
zmiana stężenia cholesterolu całkowitego (mmol/l)	0,033	0,08	-0,019	0,10	brak danych, przyjęto dla okresu 104 tyg. w oparciu o załącznik do publikacji Wilding 2014
zmiana stężenia cholesterolu HDL (mmol/l)	0,088	0,02	0,064	0,043	brak danych, przyjęto dla okresu 104 tyg. w oparciu o załącznik do publikacji Wilding 2014
<b>bezpieczeństwo</b>					
odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie	0,051	0,010*	0,046	0,009*	Wilding 2012 (48 tyg.)
odsetek hipoglikemii (objawowych)	0,536	0,107*	0,518	0,104*	Wilding 2012 (48 tyg.)
odsetek hipoglikemii (ciężkich)	0	0*	0,005	0,001*	Wilding 2012 (48 tyg.)
odsetek zakażeń dróg moczowych	0,102	0,020*	0,051	0,010*	Wilding 2012 (48 tyg.)
odsetek zakażeń narządów płciowych	0,107	0,021*	0,025	0,005*	Wilding 2012 (48 tyg.)

b.d. - brak danych (przyjęto 0); podano wartości zaokrąglone; \* brak danych w badaniu - do analizy PSA przyjęto 20% wartości średniej.

**Tabela 17. DAPA+INS±OAD vs INS±OAD: parametry skuteczności i bezpieczeństwa w oparciu o badanie Wilding 2012 (24 tyg.) - analiza wrażliwości, średnia (SE).**

Parametr	DAPA+INS±OAD		INS±OAD		Źródło
	Średnia	SE	Średnia	SE	
<b>skuteczność</b>					
zmiana zawartości HbA1c (%)	-0,96	0,06	-0,39	0,06	Wilding 2012 (24 tyg.)
zmiana masy ciała (kg)	-1,61	0,19	0,43	0,20	Wilding 2012 (24 tyg.)
zmiana skurczowego ciśnienia krwi (mmHG)	-6,66	0,95	-3,56	0,98	Wilding 2012 (24 tyg.)
zmiana stężenia cholesterolu całkowitego (mmol/l)	0,033	0,08	-0,019	0,10	brak danych, przyjęto dla okresu 104 tyg. w oparciu o załącznik do publikacji Wilding 2014
zmiana stężenia cholesterolu HDL (mmol/l)	0,088	0,02	0,064	0,04	brak danych, przyjęto dla okresu 104 tyg. w oparciu o załącznik do publikacji Wilding 2014
<b>bezpieczeństwo</b>					
odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie	0,051	0,010*	0,046	0,009*	brak danych, przyjęto dla okresu 48 tyg. w oparciu o badanie Wilding 2012
odsetek hipoglikemii (objawowych)	0,536	0,107*	0,518	0,104*	brak danych, przyjęto dla okresu 48 tyg. w oparciu o badanie Wilding 2012
odsetek hipoglikemii (ciężkich)	0	0*	0,005	0,001*	brak danych, przyjęto dla okresu 48 tyg. w oparciu o badanie Wilding 2012
odsetek zakażeń dróg moczowych	0,102	0,020*	0,051	0,010*	brak danych, przyjęto dla okresu 48 tyg. w oparciu o badanie Wilding 2012
odsetek zakażeń narządów płciowych	0,107	0,021*	0,025	0,005*	brak danych, przyjęto dla okresu 48 tyg. w oparciu o badanie Wilding 2012

b.d. – brak danych (przyjęto 0); podano wartości zaokrąglone; \* brak danych w badaniu – do analizy PSA przyjęto 20% wartości średniej.

**Tabela 18. DAPA+INS±OAD vs INS±OAD: parametry skuteczności i bezpieczeństwa w oparciu o badanie Wilding 2014 (104 tyg.) – analiza wrażliwości, średnia (SE).**

Parametr	DAPA+INS±OAD		INS±OAD		Źródło
	Średnia	SE	Średnia	SE	
<b>skuteczność</b>					
zmiana zawartości HbA1c (%)	-0,78	0,07	-0,43	0,08	Wilding 2014 (104 tyg.)
zmiana masy ciała (kg)	-1,50	0,36	1,83	0,40	Wilding 2014 (104 tyg.)
zmiana skurczowego ciśnienia krwi (mmHG)	-7,50	1,5*	-0,50	0,1*	Wilding 2014 (104 tyg.)
zmiana stężenia cholesterolu całkowitego (mmol/l)	0,033	0,08	-0,019	0,10	załącznik do publikacji Wilding 2014
zmiana stężenia cholesterolu HDL (mmol/l)	0,088	0,02	0,064	0,04	załącznik do publikacji Wilding 2014
<b>bezpieczeństwo</b>					
odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie	0,056	0,011*	0,066	0,013*	Wilding 2014 (104 tyg.)
odsetek hipoglikemii (objawowych)	0,607	0,121*	0,619	0,124*	Wilding 2014 (104 tyg.)
odsetek hipoglikemii (ciężkich)	0	0*	0,005	0,001*	Wilding 2014 (104 tyg.)
odsetek zakażeń dróg moczowych	0,138	0,028*	0,056	0,011*	Wilding 2014 (104 tyg.)
odsetek zakażeń narządów płciowych	0,143	0,029*	0,030	0,006*	Wilding 2014 (104 tyg.)

b.d. – brak danych (przyjęto 0); podano wartości zaokrąglone; \* brak danych w badaniu – do analizy PSA przyjęto 20% wartości średniej.

### 6.5.2.3 Kolejne linie leczenia

Dane na temat skuteczności terapii w drugiej i trzeciej linii leczenia zostały zaczerpnięte z badań Monami 2008<sup>40</sup> (INS+MET) oraz, w przypadku intensywnej insulinoterapii, z opracowania brytyjskiej agencji NICE (Vaugh 2010<sup>41</sup>). Są one zgodne z wartościami przyjętymi we wcześniejszych raportach złożonych do AOTM dla dapagliflozyny i saksagliptyny oraz z raportem Wnioskodawcy dla dapagliflozyny złożonym do NICE<sup>73</sup>. W przypadku brakujących wartości przyjęto 0.

**Tabela 19. Kolejne linie leczenia: parametry skuteczności i bezpieczeństwa przyjęte w modelu w oparciu o badane Monami 2008 (INS+MET) i Waugh 2010 (insulina), średnia\*.**

Parametr	INS+MET	Intensyfikacja insulinoterapii
<b>skuteczność</b>	<b>Monami 2008</b>	<b>Waugh 2010</b>
zmiana zawartości HbA1c (%)	-1,10	-1,11
zmiana masy ciała (kg)	+1,08	+1,90 <sup>#</sup>
zmiana skurczowego ciśnienia krwi (mmHG)	0**	0**
zmiana stężenia cholesterolu całkowitego (mmol/l)	0**	0**
zmiana stężenia cholesterolu HDL (mmol/l)	0**	0**
<b>bezpieczeństwo</b>	<b>Monami 2008</b>	<b>Waugh 2010</b>
odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie		
odsetek hipoglikemii (objawowych)	0,0108	0,616
odsetek hipoglikemii (ciężkich)	0,037	0,022
odsetek zakażeń dróg moczowych	0**	0**
odsetek zakażeń narządów płciowych	0**	0**

\* ze względu na brak danych do analizy PSA przyjęto SE jako 20% wartości średniej; \*\* brak danych – przyjęto 0; # zgodnie z badaniem Montanana 2008<sup>42</sup>, opisanym w raporcie HTA NICE (Waugh 2010<sup>41</sup>).

## 6.6 Parametry kosztowe

W poniższej tabeli przedstawiono finansowanie analizowanych terapii w Polsce w leczeniu cukrzycy, zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r.).<sup>46</sup> Leczenie dapagliflozyną nie jest obecnie finansowane w Polsce.

Koszty roczne terapii uwzględnione w modelu oszacowano w oparciu o dawkowanie z badań klinicznych i/lub zdefiniowane dawki dobowe według Światowej Organizacji Zdrowia oraz koszty jednostkowe na podstawie Obwieszczenia MZ i danych Wnioskodawcy. Sposób oszacowania kosztów terapii przedstawiono w rozdz. 6.6.1, 6.6.2, 6.6.4, 6.6.5. W kosztach tych poza zakupem substancji czynnych uwzględniono również koszty monitorowania poziomu glikemii przez chorego w postaci pasków i igieł do nakłuwaczy (patrz rozdz. 6.6.3).

Koszty leczenia powikłań przypisano w oparciu o opublikowane dane dla Polski – patrz rozdz. 6.6.4.

Oszacowane koszty podane są w PLN i są aktualne na wrzesień 2014 r., w tym uwzględniają obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.

Pominięto koszty wizyt u lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ), ponieważ liczba wizyt nie wpłynie na zmianę kosztów leczenia u lekarza POZ (stawka kapitacyjna nie stanowi kosztu nieróżnicującego).

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

**Tabela 20. Finansowanie analizowanych terapii.**

Substancja czynna	Wskazanie refundacyjne	Odpłatność chorego
metformina	cukrzyca*	ryczałt
<b>pocho dne sulfonylomocznika</b>		
gliklazyd	cukrzyca	ryczałt
glimepiryd	cukrzyca	ryczałt
glipizyd	cukrzyca	ryczałt
<b>insuliny</b>		
insulina detemir	cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)	30%
insulina glargine	cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)	30%
insulina ludzka**	cukrzyca	ryczałt
insulina izofanowa*	cukrzyca	ryczałt

\* wymienione również wskazanie pozarejestacyjne: nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; zespół policystycznych jajników; \*\* *insulinum humanum* - preparaty: Humulin N<sup>®</sup>, Gensulin N<sup>®</sup> - 2 preparaty, Insuman Basal SoloStar<sup>®</sup>, Polhurnin N<sup>®</sup>, *insulinum isophanum* - preparaty: Insulatard Penfill<sup>®</sup>, Insuman Basal<sup>®</sup>.

### 6.6.1 Koszt zakupu dapagliflozyny oraz uzasadnienie grupy limitowej

#### Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca AB) nie jest aktualnie refundowana w Polsce.<sup>46</sup>

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Forxiga® ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych we wskazaniu refundacyjnym:

- w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ;
- w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ;

w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych chorych w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2 dla dostępnej prezentacji doustnej leku, tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści ze stosowania dapagliflozyny, przy jednoczesnym zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

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

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.<sup>47</sup>

Dapagliflozyna nie spełnia powyższych kryteriów, ze względu na brak istniejącej grupy limitowej, w której byłyby substancje czynne o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie, ale zbliżonym mechanizmie działania (brak finansowania ze środków publicznych innych leków z grupy inhibitorów SGLT-2).<sup>46</sup> Tym samym, dapagliflozyna kwalifikuje się do osobnej grupy limitowej.

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

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”<sup>47</sup>

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano badania kliniczne z randomizacją dowodzące wyższości dapagliflozyny nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (patrz: *Analiza kliniczna*<sup>21</sup>), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

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

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

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

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

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





## Podsumowanie – koszt terapii rocznej

Oszacowanie kosztu terapii rocznej dapagliflozyny (koszt zakupu substancji czynnej) przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniósł on [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

**Tabela 22. Koszt terapii rocznej dapagliflozyny, PLN.**

Parametr	Koszt NFZ	Koszt NFZ+pacjenta
koszt opak. (10 mg, 30 tabl.)*	[REDACTED]	[REDACTED]
koszt dobowy (1 tabl. 10 mg na dzień zgodnie z ChPL)*	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>koszt roczny (365,25 dni)*</b>	[REDACTED]	[REDACTED]

\*dane zaokrąglone.

### 6.6.2 Koszty jednostkowe pozostałych leków

W przypadku leków obecnie refundowanych w leczeniu cukrzycy (gliklazyd, glipizyd, glimepiryd, metformina, insuliny) koszty jednostkowe leków przyjęto zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r.)<sup>46</sup> z uwzględnieniem udziału poszczególnych preparatów w rynku według danych sprzedażowych NFZ za rok 2013 (ostatni pełny rok kalendarzowy).<sup>50</sup> W przypadku insulin, zgodnie z wytycznymi klinicznymi<sup>29</sup>, uwzględniono preparaty insulin długo działających, tj. insulinę detemir (Levemir®), insulinę glargine (Lantus® - 2 preparaty), insulinę ludzką (Humulin N®, Gensulin N® - 2 preparaty, Insuman Basal SoloStar®, Polhumin N®) oraz insulinę izofanową (Insulatard Penfill®, Insuman Basal®).

Koszty jednostkowe leków zebrano w poniższej tabeli. Koszty roczne leków zebrano w rozdz. 6.6.4.2 i 6.6.5.2.

**Tabela 23. Koszty jednostkowe leków refundowanych w leczeniu cukrzycy.**

Lek	Koszt jednostkowy, PLN/mg		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ+pacjenta	
gliklazyd	0,003	0,012	Obwieszczenie MZ <sup>46</sup> , dane NFZ <sup>50</sup>
glimepiryd	0,08	0,16	Obwieszczenie MZ <sup>46</sup> , dane NFZ <sup>50</sup>
glipizyd	0,01	0,05	Obwieszczenie MZ <sup>46</sup> , dane NFZ <sup>50</sup>
metformina	0,0002	0,0003	Obwieszczenie MZ <sup>46</sup> , dane NFZ <sup>50</sup>
średnia z insulin*	0,07 PLN/IU	0,08 PLN/IU	Obwieszczenie MZ <sup>46</sup> , dane NFZ <sup>50</sup>

IU - jednostka międzynarodowa (ang. *international unit*); \* insuliny bazalne długo działające - preparaty refundowane: insulina detemir (Levemir®), insulina glargine (Lantus® - 2 preparaty), insulina ludzka (Humulin N®, Gensulin N® - 2 preparaty, Insuman Basal SoloStar®, Polhumin N®), insulina izofanowa (Insulatard Penfill®, Insuman Basal®).

### 6.6.3 Koszty pasków i nakłuwaczy

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

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r.<sup>29</sup> chorzy stosujący doustne leki przeciwcukrzycowe pomiary glikemii wykonują codziennie o różnych porach dnia oraz dodatkowo raz w tygodniu skrócony profil glikemii (4 pomiary: na czczo i po głównych posiłkach). W przypadku chorych leczonych stałymi dawkami insuliny zalecane są 1–2 pomiary glikemii codziennie, raz w tygodniu skrócony profil glikemii (4 pomiary: na czczo i po głównych posiłkach) oraz raz w miesiącu pełny profil glikemii (10 pomiarów: na czczo, przed każdym głównym posiłkiem, 2 godziny po każdym głównym posiłku, przed snem, o godzinie 24.00, w godz. 2.00–4.00). W przypadku wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (tj. co najmniej 3 × dziennie) częstość pomiarów glikemii wynosi co najmniej 4.

W związku z powyższym oszacowano, że chorzy stosujący leki doustne zużywają średnio 1,4 pasków diagnostycznych i nakłuwaczy dziennie, natomiast insuliną w skojarzeniu z OAD – 2,1 pasków diagnostycznych i nakłuwaczy dziennie (przyjęto średnie zużycie 1,5 pasków diagnostycznych i nakłuwaczy dziennie oprócz zalecanego skróconego i pełnego profilu glikemii), a w przypadku insulinoterapii w kolejnej linii leczenia – 4.

Koszt pasków diagnostycznych wykorzystywanych w celu badania glukozy we krwi przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. z uwzględnieniem udziału poszczególnych opakowań w rynku według danych sprzedażowych NFZ za rok 2013 (ostatni pełny rok kalendarzowy).<sup>50</sup>

Koszty igieł i nakłuwaczy wykorzystywanych w celu badania glukozy we krwi przyjęto z witryny internetowej Medmess <http://www.medycyna.medmess.pl/igly-i-nakluwacze,45.html><sup>51</sup> – obliczono średnią arytmetyczną dla dostępnych wyrobów. Igły i nakłuwacze nie są refundowane (koszty ponoszone wyłącznie przez chorego, tj. uwzględnione jedynie w perspektywie łącznej NFZ i pacjenta).

Koszty roczne pasków i nakłuwaczy patrz Tabela 26 i Tabela 29 odpowiednio w rozdz. 6.6.4.2 i 6.6.5.2.

**Tabela 24. Koszty pasków i nakłuwaczy stosowanych do oznaczania glukozy we krwi.**

Lek	Wyrób medyczny	Zużycie szt./dzień*	Koszt NFZ, PLN/szt.	Koszt NFZ + pacjent, PLN/szt.
leki doustne	paski**	1,4	0,55	0,81
	igły i nakłuwacze	1,4	0,00	0,45
insulina	paski**	2,1	0,55	0,81
	igły i nakłuwacze	2,1	0,00	0,45
intensyfikacja insulinoaterapii	paski***	4	0,73	0,81
	igły i nakłuwacze	4	0,00	0,45

\* zużycie zgodne z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego; \*\*koszty pasków do pomiaru glukozy refundowanych za odpłatnością 30%; \*\*\* koszty pasków do pomiaru glukozy refundowanych za odpłatnością ryczałtową (wskazanie: cukrzyca typu I; pozostałe typy cukrzycy wymagające co najmniej 3 wstrzyknięć insuliny na dobę oraz terapia cukrzycy za pomocą pompy insulinowej).

## 6.6.4 Koszty terapii: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU

### 6.6.4.1 Dawkowanie

W oparciu o badania Matthaesi 2014 i LEAD 5 (porównanie pośrednie) analizowano porównanie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (gliklazydem, glicemipirydem lub gliburydem) z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (glicemipirydem), w związku z czym skojarzenia te stanowią pierwszą analizowaną linię leczenia w modelu. Gliburyd pominięto, ponieważ nie jest refundowany w Polsce.

Przyjęto, że kolejne linie leczenia są takie same niezależnie od leczenia pierwszej linii (tj. interwencji lub komparatora) i składają się na nie: insulina w skojarzeniu z metforminą w przypadku drugiej linii leczenia i zintensyfikowana insulinoaterapia w przypadku trzeciej linii leczenia, zgodnie z wcześniej złożoną dokumentacją do AOTM/NICE.<sup>17,69</sup>

Dawkę dapagliflozyny przyjęto na 10 mg/d, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Forxiga® oraz zdefiniowaną dawką dobową według Światowej Organizacji Zdrowia. Koszty leku oszacowano w rozdz. 6.6.1.

Dawkę metforminy i glicemipirydu przyjęto zgodnie ze zdefiniowanymi dawkami dobowymi według Światowej Organizacji Zdrowia, tak jak to miało miejsce we wcześniejszej dokumentacji dla dapagliflozyny złożonej do AOTM.

Dawkę insuliny w pierwszej analizowanej linii leczenia w modelu przyjęto w oparciu o badanie kliniczne LEAD 5 – średnia dawka wyniosła 24 IU/d na koniec badania.

Dawkę insuliny jako kolejnej linii leczenia po analizowanych terapiach przyjęto na 40 IU\*\*/d Jest to zgodne z założeniem przyjętym we wcześniejszej dokumentacji złożonej do AOTM oraz ze zdefiniowaną dawką dobową (ang. *defined daily doses*, DDD) według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO<sup>49</sup>).

Założono, że w przypadku intensyfikacji insulinoterapii następuje wzrost dawki insuliny o 50%, zgodnie z założeniem przyjętym we wcześniejszej dokumentacji złożonej do AOTM/NICE.<sup>17,69</sup>

Dawkowanie terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25. Dawkowanie terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU.**

Linia w modelu	Ramię interwencji	Ramię komparatora	Źródło
I	DAPA (10 mg)+MET (2177,9 mg w BC/2000 mg w SA)+SU (116,5/4,2 mg, 60/2* mg w SA)	Insulina (24 IU w BC lub 40 IU w SA)+MET (2000 mg)+SU** (4 mg w BC, 2 mg w SA)	BC: insulina: LEAD 5, MET: Matthaei 2014 (CSR), LEAD 5, SU: Matthaei 2014 (CSR), LEAD 5 SA: insulina, MET, SU: DDD wg WHO
II	MET (2000 mg)+insulina (40 IU)	MET (2000 mg)+insulina (40 IU)	DDD wg WHO
III	Intensyfikacja insulinoterapii (+50%, tj. 60 IU)	Intensyfikacja insulinoterapii (+50%, tj. 60 IU)	założenie

BC - analiza podstawowa (ang. *base case analysis*); SA - analiza wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*); \* gliklazyd/glimepiryd; \*\* glimepiryd zgodnie z badaniem klinicznym LEAD 5.

#### 6.6.4.2 Koszty - podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono koszty roczne nabycia substancji czynnych użytych w modelu w oparciu o koszty jednostkowe przedstawione w rozdz. 6.6.1 (koszt lenalidomidu), 6.6.2 (koszt pozostałych leków) i 6.6.3 (koszt pasków i nakłuwaczy) oraz dawkowanie leków przedstawione w rozdz. 6.6.4.1. W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne istotne z punktu widzenia płatnika lub pacjenta, tj. koszty zakupu leków i monitorowania glikemii (paski diagnostyczne, igły i nakłuwacze).

\*\* Jednostka międzynarodowa (ang. *international unit*).

**Tabela 26. Koszty terapii rocznej.**

Terapia	Koszty leków		Koszty testów paskowych i nakłuwaczy		Koszty łączne ramienia	
	Perspektywa NFZ, PLN	Perspektywa NFZ+pacjenta, PLN	Perspektywa NFZ, PLN	Perspektywa NFZ+pacjenta, PLN	Perspektywa NFZ, PLN	Perspektywa NFZ+pacjenta, PLN
<b>analiza podstawowa</b>						
<b>I linia</b>						
DAPA+MET+SU	■	■	289,07	653,92	■	■
INS+MET+SU	841,45	1 178,02	432,30	977,92	<b>1 273,74</b>	<b>2 155,94</b>
<b>II linia</b>						
INS +MET	1 133,63	1 424,56	432,30	977,92	<b>1 565,93</b>	<b>2 402,48</b>
<b>III linia</b>						
Intensyfikacja insulinoaterapii	1 535,15	1 783,02	1 064,02	1 832,30	<b>2 599,17</b>	<b>3 615,32</b>
<b>analiza wrażliwości</b>						
<b>I linia</b>						
DAPA+MET+SU	■	■	289,07	653,92	■	■
INS +MET+SU	1 192,23	1 539,02	432,30	977,92	<b>1 624,52</b>	<b>2 516,95</b>
<b>II linia</b>						
INS +MET	1 133,63	1 424,56	432,30	977,92	<b>1 565,93</b>	<b>2 402,48</b>
<b>III linia</b>						
Intensyfikacja insulinoaterapii	1 535,15	1 783,02	1 064,02	1 832,30	<b>2 599,17</b>	<b>3 615,32</b>

## 6.6.5 Koszty terapii: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD

### 6.6.5.1 Dawkowanie

W badaniu Wilding 2012 analizowano porównanie dapagliflozyny w skojarzeniu z INS±OAD z INS±OAD, w związku z czym skojarzenia te stanowią pierwszą analizowaną linię leczenia w modelu.

Przyjęto, że kolejna linia leczenia jest taka sama niezależnie od leczenia wcześniejszej linii (tj. interwencji lub komparatora) i odpowiada ona zintensyfikowanej insulinoaterapii, zgodnie z leczeniem ostatniej linii we wcześniej złożonej dokumentacji do AOTM/NICE.<sup>17,69</sup>

Dawkę dapagliflozyny przyjęto na 10 mg/d, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Forxiga® oraz zdefiniowaną dawką dobową według Światowej Organizacji Zdrowia (brak danych w badaniu). Koszty leku oszacowano w rozdz. 6.6.1.

Dawkę insuliny przyjęto zgodnie z badaniem klinicznym - średnia dawka insuliny w momencie rozpoczęcia badania Wilding 2012 wyniosła 73,7 IU w ramieniu INS±OAD oraz 78,0 IU w ramieniu DAPA+INS±OAD (średnia dla wszystkich ramion analizowanych w badaniu wyniosła 77,1 IU). Założono, że w przypadku intensyfikacji insulinoterapii następuje wzrost dawki insuliny o 50%, zgodnie z założeniem przyjętym we wcześniejszej dokumentacji złożonej do AOTM/NICE.<sup>17,69</sup>

W ramach analizy wrażliwości dawkę insuliny przyjęto na 40 IU/d. Jest to zgodne z założeniem przyjętym we wcześniejszej dokumentacji złożonej do AOTM oraz ze zdefiniowaną dawką dobową według Światowej Organizacji Zdrowia. W przypadku intensyfikacji insulinoterapii następuje wzrost dawki insuliny o 50%, tj. z 40 do 60 IU.

W analizie nie uwzględniono możliwości modyfikacji dawkowania INS wykazanego w analizie klinicznej, tj. wzrostu dawki INS w grupie chorych nieleczonych DAPA. Założenie jest założeniem konserwatywnym analizy i niedoszacowuje kosztów związanych z leczeniem insuliną w ramieniu komparatora (wzrost o 11,25 jednostek insuliny w grupie placebo względem grupy leczonych DAPA; Wilding 2012). Należy podkreślić, że w modelu nie istnieje możliwość wprowadzenia wzrostu dawki terapii po określonym z góry czasie.

W aktualnej wersji modelu istnieje jednakże możliwość przypisania kosztów insuliny tak, aby uwzględnić zależność zmiany dawki insuliny od zmian w masie ciała chorego w czasie przebiegu symulacji podając koszt insuliny na kilogram masy ciała. Związane jest to ze specyfiką podawania insuliny (w ChPL dla insuliny dawkowanie podawane jest na kg masy ciała<sup>152</sup>). W związku z tym w analizie wrażliwości zbadano wpływ uwzględnienia zmiennych kosztów leczenia insuliny w następstwie zmian w masie ciała chorego w czasie przebiegu symulacji (koszty terapii przyjęte w ramach tej analizy wrażliwości patrz Tabela 54 w rozdz. 6.9.1).

W badaniu Wilding 2012 nie wszyscy chorzy leczeni byli doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi takimi jak metformina lub pochodna sulfonylomocznika. Udział OAD w analizowanych ramionach patrz Tabela 27. Ze względu na brak danych odnośnie pochodnej sulfonylomocznika stosowanej w badaniu, w celu oszacowania kosztów przyjęto średnią ważoną refundowanych leków (glipizydu, glimepirydu i gliklazydu) wg danych historycznych NFZ za rok 2013 (ostatni pełny rok kalendarzowy, odpowiednio: 32,64%, 67,13%, 0,23%).<sup>50</sup> Dawkę metforminy i glipizydu przyjęto zgodnie ze zdefiniowanymi dawkami dobowymi według Światowej Organizacji Zdrowia (brak jest danych w badaniu klinicznym).

Dawkowanie terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia dla porównania DAPA+INS±OAD vs INS±OAD patrz Tabela 28.

**Tabela 27. Charakterystyka początkowa chorych w badaniu Wilding 2012 w odniesieniu do leczenia skojarzonego OAD.\***

OAD	Liczba chorych w badaniu klinicznym Wilding 2012 leczonych OAD w ramieniu DAPA+INS±OAD /INS±OAD, n	Odsetek chorych przyjęty w analizie w ramieniu DAPA+INS±OAD /INS±OAD, %
brak	96/96	51,34%/51,34%
MET w monoterapii	83/78	44,39%/41,71%
MET+SU**	8/13	4,28%/6,95%

\* pominięto skojarzenia mające znikomy udział ilościowy: MET+TZD (tiazolidynodion), MET+inne OAD, inne leki lub skojarzenia leków; \*\* brak danych odnośnie konkretnej substancji czynnej w badaniu - przyjęto preparaty refundowane: gliklazyd, glimepiryd, glipizyd (udział wg danych sprzedażowych NFZ za 2013 rok, tj. odpowiednio: 32,64%, 67,13%, 0,23%).

**Tabela 28. Dawkowanie terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia dla porównania DAPA+INS±OAD vs INS±OAD.**

Linia w modelu	Ramię interwencji	Ramię komparatora	Badanie
I	DAPA (10 mg)+insulina (78,0 IU w BC/40 IU w SA)±OAD (MET 2000 mg, SU 60/2/10* mg)	insulina (73,7 IU w BC/40 IU w SA)±OAD (MET 2000 mg, SU 60/2/10* mg)	insulina: Wilding 2012 (BC)/DDD wg WHO (SA), OAD (MET i SU): DDD wg WHO
II	Intensyfikacja insulinoterapii (+50%, tj. 117,00 IU w BC/60 IU w SA)	Intensyfikacja insulinoterapii (+50%, tj. 110,55 IU w BC/60 IU w SA)	założenie
III	-	-	-

BC - analiza podstawowa (ang. *base case analysis*); SA - analiza wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*); \* brak danych odnośnie konkretnej substancji czynnej w badaniu - przyjęto preparaty refundowane: gliklazyd, glimepiryd, glipizyd.

### 6.6.5.2 Koszty - podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono koszty roczne nabycia substancji czynnych użytych w modelu w oparciu o koszty jednostkowe przedstawione w rozdz. 6.6.1 (koszt dapagliflozyny), 6.6.2 (koszt pozostałych leków) i 6.6.3 (koszt pasków i nakłuwaczy) oraz dawkowanie leków przedstawione w rozdz. 6.6.5.1. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne istotne z punktu widzenia płatnika lub pacjenta, tj. koszty zakupu leków i monitorowania glikemii (paski diagnostyczne, igły i nakłuwacze).



Tabela 29. Koszty terapii rocznej.

Terapia	Koszty leków		Koszty testów paskowych i nakłuwaczy		Koszty łączne ramienia	
	Perspektywa NFZ, PLN	Perspektywa NFZ+pacjenta, PLN	Perspektywa NFZ, PLN	Perspektywa NFZ+pacjenta, PLN	Perspektywa NFZ, PLN	Perspektywa NFZ+pacjenta, PLN
<b>analiza podstawowa</b>						
<b>I linia</b>						
DAPA+INS±OAD	████████	████████	432,30	977,92	████████	████████
INS±OAD	1 943,34	2 316,45	432,30	977,92	<b>2 375,64</b>	<b>3 294,37</b>
<b>II linia</b>						
intensyfikacja insulinoterapii w ramieniu interwencji	2 993,54	3 476,90	1 064,02	1 832,30	<b>4 057,56</b>	<b>5 309,19</b>
intensyfikacja insulinoterapii w ramieniu komparatora	2 828,52	3 285,22	1 064,02	1 832,30	<b>3 892,54</b>	<b>5 117,52</b>
<b>analiza wrażliwości</b>						
<b>I linia</b>						
DAPA+INS±OAD	████████	████████	432,30	977,92	████████	████████
INS±OAD	1 081,10	1 314,99	432,30	977,92	<b>1 513,40</b>	<b>2 292,91</b>
<b>II linia</b>						
intensyfikacja insulinoterapii*	1 535,15	1 783,02	1 064,02	1 832,30	<b>2 599,17</b>	<b>3 615,32</b>

\* taka sama w obu ramionach ze względu na przyjęcie takiej samej dawki insuliny w obu ramionach w analizie wrażliwości.

### 6.6.6 Koszty leczenia powikłań

W poniższej tabeli przedstawiono koszty leczenia powikłań, w tym ciężkiej hipoglikemii, przyjęte w modelu. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co oznacza, że koszty powikłań związanych z cukrzycą mogą być niedoszacowane.

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

Koszty leczenia hipoglikemii przypisano jedynie ciężkim zdarzeniom, ponieważ założono, że jedynie one wymagają interwencji medycznej.

W analizie uwzględniono również koszty infekcji układu moczowo-płciowego, będących przedmiotem szczególnego zainteresowania ze względu na mechanizm działania inhibitorów kotransportera glukozy-sodowej 2. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla dapagliflozyny większość zakażeń dróg moczowych i narządów płciowych ma nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.<sup>2</sup> W przypadku leczenia zakażeń dróg moczowych i narządów płciowych założono, że jest ono związane z jednorazowym kosztem dodatkowej wizyty ambulatoryjnej u ginekologa/urologa (wizyta specjalistyczna 1-go typu, wycena punktu zgodnie ze średnią arytmetyczną z 5 ośrodków z różnych województw z największą wartością kontraktu)<sup>55,56</sup> oraz kosztem zakupu przepisanych na wizycie leków.

U pacjentów stosujących inhibitory kotransporterów sodowo-glukozowych typu 2 zapalenia narządów płciowych (głównie grzybicze powodowane przez *Candida albicans*) występują ok. 3-krotnie częściej. Rzadszym powikłaniem są łagodne i umiarkowane zakażenia układu moczowego, o typowej etiologii: *Escherichia coli*, *Klebsiella*.<sup>52</sup>

W związku z powyższym koszt terapii stosowanych w leczeniu zakażeń narządów płciowych oszacowano jako średnią ważoną (wg sprzedaży NFZ za 2013 rok<sup>50</sup>) leków refundowanych wymienionych (wraz z dawkowaniem) w leczeniu zakażeń grzybiczych w wytycznych Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.<sup>53</sup>

Koszt terapii stosowanych w leczeniu zakażeń układu moczowego oszacowano jako średnią ważoną (wg sprzedaży NFZ za 2013 rok<sup>50</sup>) leków refundowanych wymienionych (wraz z dawkowaniem) w leczeniu zakażeń układu moczowego w publikacji Kiliś-Pstrusińska 2012 (Praktyka Lekarska).<sup>54</sup>

W analizie uwzględniono także dodatkowy koszt związany z przerwaniem leczenia (patrz parametry bezpieczeństwa w rozdz. 6.5.2). Założono, że jest on związany z jednorazowym kosztem dodatkowej wizyty ambulatoryjnej. Przyjęto wycenę wizyty specjalistycznej 1-go typu (3,5 pkt.<sup>55</sup>) przy wycenie punktu dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (świadczeń w zakresie diabetologii) jako średniej z 5 ośrodków z największą wartością kontraktu z wybranych województw (9,12 PLN/pkt<sup>56</sup>).

Koszty przyjęto w oparciu o publikację Grzeszczak 2012,<sup>57</sup> w której oszacowano koszty wchodzące do niniejszego modelu na 2009 rok, dlatego powiększono je o współczynniki inflacji (3,5% w 2009 r, 2,6% w 2010 r, 4,3% w 2011 r., 3,7% w 2012 r. i 0,9% w 2013 r. – dane GUS).<sup>58</sup> Przyjęto, że koszty związane z pojawieniem się kolejnego zawału serca, udaru lub amputacji zakończonych lub niezakończonych zgonem, nie różnią się od kosztów wystąpienia tych zdarzeń po raz pierwszy. W przypadku kolejnego zawału serca, udaru lub amputacji nie uwzględniono kosztów leczenia podtrzymującego, ponieważ jest ono naliczane już od momentu wystąpienia tych zdarzeń po raz pierwszy. Koszty leczenia owrzodzenia, niedostępne w publikacji Grzeszczak 2012, oszacowano na podstawie pracy Łasocha 2013<sup>59</sup> w oparciu o koszt hospitalizacji pacjenta z zespołem stopy cukrzycowej (najnowsze doniesienie na ten temat). Przyjęto, że koszty te nie

różnią się dla zdarzenia zakończonego i niezakończonego zgonem. Ze względu na brak danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie kosztu leczenia podtrzymującego owrzodzenia, przyjęto konserwatywne założenie, że brak jest kosztów leczenia podtrzymującego owrzodzenia.

Publikacja Grzeszczak 2012 stanowi analizę kosztów-użyteczności saksagliptyny w porównaniu z insuliną NPH w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w leczeniu cukrzycy typu 2 w Polsce z perspektywy NFZ. Analiza została przeprowadzona przy użyciu modelu Cardiff, dlatego kategorie kosztów przedstawione w analizie odpowiadają kategoriom uwzględnionym w niniejszej analizie. Publikacja Grzeszczak 2012 stanowi wiarygodne źródło kosztów leczenia powikłań cukrzycy w Polsce. Koszty z publikacji na rok 2009 przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 30. Koszty leczenia powikłań cukrzycy na rok 2009 (Grzeszczak 2012).**

Zdarzenie	Koszty zdarzeń zakończonych zgonem	Koszty zdarzeń niezakończonych zgonem	Koszty leczenia podtrzymującego	Źródło
zdarzenia makronaczyniowe				
choroba niedokrwienna serca	na	3 897	3 897	W. Banasiak (konsultacja, lipiec 2009)
zawał serca	7 956	10 338	2 548	Ministerstwo Zdrowia, Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych PL-ACS*
zastoinowa niewydolność serca	2 805	3 231	3 231	opinia ekspercka (grupa badawcza PolKARD 2003-2005)
udar	2 232	13 737	7 054	M. Niewada (konsultacja, lipiec 2009)
zdarzenia mikronaczyniowe				
amputacja	6 120	8 011	1 956	Ministerstwo Zdrowia
utrata wzroku	na	6 120	1 410	Ministerstwo Zdrowia
ESRD	na	68 042	65 380	Ministerstwo Zdrowia
ciężka hipoglikemia**	597			w oparciu o rozkład kosztów hospitalizacji, pomocy na ostrym dyżurze i porady lekarskiej wg danych NFZ

\* [www.rejestrozw.republika.pl/](http://www.rejestrozw.republika.pl/); \*\* przyjęto brak kosztów w przypadku hipoglikemii objawowej, zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu i założeniami we wcześniejszej analizie (Grzeszczak 2012); nie na - nie dotyczy.

Poniżej zebrano koszty użyte w modelu, oszacowane w oparciu o koszty z publikacji Grzeszczak 2012 przy uwzględnieniu współczynników inflacji.

**Tabela 31. Koszty leczenia powikłań cukrzycy uwzględnione w modelu (analiza podstawowa), PLN.\***

Zdarzenie	Koszty zdarzeń zakończonych zgonem	Koszty zdarzeń niezakończonych zgonem	Koszty leczenia podtrzymującego	Źródło
<b>zdarzenia makronaczyniowe</b>				
choroba nie dokrwienna serca	na	4 516	4 516	Grzeszczak 2012,57 w współczynniki inflacji wg GUS <sup>≡</sup>
zawał serca	9 220	11 981	2 953	Grzeszczak 2012,57 w współczynniki inflacji wg GUS <sup>≡</sup>
zastoinowa niewydolność serca	3 251	3 744	3 744	Grzeszczak 2012,57 w współczynniki inflacji wg GUS <sup>≡</sup>
udar	2 587	15 920	8 175	Grzeszczak 2012,57 w współczynniki inflacji wg GUS <sup>≡</sup>
<b>zdarzenia mikronaczyniowe</b>				
amputacja	7 092	9 284	2 267	Grzeszczak 2012,57 w współczynniki inflacji wg GUS <sup>≡</sup>
utrata wzroku	na	7 092	1 634	Grzeszczak 2012,57 w współczynniki inflacji wg GUS <sup>≡</sup>
ESRD	na	78 853	75 768	Grzeszczak 2012,57 w współczynniki inflacji wg GUS <sup>≡</sup>
ciężka hipoglikemia	692			Grzeszczak 2012,57 w współczynniki inflacji wg GUS <sup>≡</sup>
<b>inne</b>				
owrzodzenie	7 829	7 829	0 (założenie)	Łasocha 2013 - koszt hospitalizacji pacjenta z ze spodem stopy

Zdarzenie	Koszty zdarzeń zakończonych zgonem	Koszty zdarzeń niezakończonych zgonem	Koszty leczenia podtrzymującego	Źródło
				cukrzycowej
kolejny zawał serca	9 220	11 981	na	jak powyżej (założenie)
kolejny udar	2 587	15 920	na	jak powyżej (założenie)
kolejna amputacja	7 092	9 284	na	jak powyżej (założenie)
przerwanie leczenia	31,92			1 wizyta ambulatoryjna (wizyta specjalistyczna u diabetologa 1-go typu – założenie)
leczenie zakażeń dróg moczowych	36,44 NFZ/42,06 NFZ+pacjent			1 wizyta ambulatoryjna + leki** (wizyta specjalistyczna u ginekologa/urologa 1-go typu – założenie)
leczenie zakażeń narządów płciowych	39,98 NFZ/47,49 NFZ+pacjent			1 wizyta ambulatoryjna + leki*** (wizyta specjalistyczna u ginekologa/urologa 1-go typu – założenie)

na – nie dotyczy (ang. *not applicable*); \* podano wartości zaokrąglone; \*\* średnia ważona wg sprzedaży NFZ za 2013 rok leków refundowanych wymienionych (wraz z dawkowaniem) w leczeniu zakażeń układu moczowego w publikacji Kiliś-Pstrusińska 2012; \*\*\* średnia ważona wg sprzedaży NFZ za 2013 rok leków refundowanych wymienionych (wraz z dawkowaniem) w leczeniu zakażeń grzybiczych w wytycznych Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego.

### Analiza wrażliwości

Dostępne jest również oszacowanie kosztów powikłań cukrzycy dla modelu CORE (Szmurło 2011<sup>60</sup>), jednakże kategorie kosztów uwzględnionych w tym modelu nie pokrywają się w pełni z kategoriami uwzględnionymi w modelu Cardiff. Co więcej, koszty te podano w EUR, bez podania użytego przelicznika z PLN. Przy uwzględnieniu średniego kursu EUR na rok 2011 według Europejskiego Banku Centralnego, koszty te niewiele różnią się od kosztów z publikacji Grzeszczak 2012 (różnice 2-5%, z wyjątkiem kosztu udaru, który różni się o ok. 10% od kosztu udaru z publikacji Grzeszczak 2012). Przy uwzględnieniu współczynników inflacji według GUS w obu publikacjach, oszacowane koszty na 2012 r. różnią się ok. 10%, z wyjątkiem udaru w pierwszym roku, z publikacji Szmurło 2011 w porównaniu z udarem niezakończonym zgonem z publikacji Grzeszczak 2012 – różnica ok. 20% oraz udaru w kolejnym roku, z publikacji

Szumrło 2011 w porównaniu z kosztami leczenia podtrzymującego w przypadku udaru w publikacji Grzeszczak 2012 – różnica 3%.

Z tego względu w ramach analizy wrażliwości odchyłono koszty leczenia powikłań o +20% w odniesieniu do kosztów analizy podstawowej zebranych w powyższej tabeli.

Koszty scenariusza 3A deterministycznej analizy wrażliwości (patrz rozdz. 6.9.1) odpowiadające zwiększeniu kosztów leczenia powikłań o 20% w odniesieniu do kosztów analizy podstawowej patrz Tabela 32, a koszty scenariusza 3A deterministycznej analizy wrażliwości odpowiadające zwiększeniu kosztów leczenia powikłań o 20% w odniesieniu do kosztów analizy podstawowej patrz Tabela 33.

**Tabela 32. Koszty leczenia powikłań cukrzycy uwzględnione w modelu w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 3A\*) – koszty dla analizy podstawowej + 20%, PLN.\*\***

Zdarzenie	Koszty zdarzeń zakończonych zgonem	Koszty zdarzeń niezakończonych zgonem	Koszty leczenia podtrzymującego
choroba nie dokrwienna serca	na	5 419	5 419
zawał serca	11 064	14 377	3 543
zastoinowa niewydolność serca	3 901	4 493	4 493
udar	3 104	19 104	9 810
amputacja	8 511	11 141	2 720
utrata wzroku	na	8 511	1 961
ESRD	na	94 624	90 922
ciężka hipoglikemia	830		
owrzodzenie	9 395	11 274	0
kolejny zawał serca	11 064	14 377	na
kolejny udar	3 104	19 104	na
kolejna amputacja	8 511	11 141	na
przerwanie leczenia	38,30		
leczenie zakażeń dróg moczowych	43,73 NFZ/50,48 NFZ+pacjent		
leczenie zakażeń narządów płciowych	47,97 NFZ/56,99 NFZ+pacjent		

\* patrz rozdz. 6.9.1; \*\* podano wartości zaokrąglone.

**Tabela 33. Koszty leczenia powikłań cukrzycy uwzględnione w modelu w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 3A\*) – koszty dla analizy podstawowej - 20%, PLN.\*\***

Zdarzenie	Koszty zdarzeń zakończonych zgonem	Koszty zdarzeń niezakończonych zgonem	Koszty leczenia podtrzymującego
choroba niedokrwienna serca	na	3 613	3 613
zawał serca	7 376	9 584	2 362
zastoinowa niewydolność serca	2 601	2 995	2 995
udar	2 069	12 736	6 540
amputacja	5 674	7 427	1 813
utrata wzroku	na	5 674	1 307
ESRD	na	63 083	60 615
ciężka hipoglikemia	553		
owrzodzenie	6 263	5 011	0
kolejny zawał serca	7 376	9 584	na
kolejny udar	2 069	12 736	na
kolejna amputacja	5 674	7 427	na
przerwanie leczenia	25,54		
leczenie zakażeń dróg moczowych	29,15 NFZ/33,65 NFZ+pacjent		
leczenie zakażeń narządów płciowych	31,98 NFZ/37,99 NFZ+pacjent		

\* patrz rozdz. 6.9.1; \*\* podano wartości zaokrąglone.

### 6.6.7 Koszty związane z przyrostem masy ciała

Otyłość może być przyczyną wielu schorzeń, w tym powikłań sercowo-naczyniowych (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, niewydolność serca) i uszkodzenia nerek. W związku z tym w analizie uwzględniono koszty związane z przyrostem masy ciała, głównie związane z leczeniem powikłań i chorób będących konsekwencją otyłości.

Ze względu na brak danych w warunkach polskich, oszacowanie dodatkowych kosztów związanych z przyrostem masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2 oparto na wynikach badania wpływu BMI na koszty recept w warunkach służby zdrowia w Wielkiej Brytanii - *Counterweight Project Team 2008*,<sup>61</sup> przeprowadzonym na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej 3 400 dorosłych pacjentów z 23 ośrodków podstawowej opieki w Wielkiej Brytanii (w latach 2000-2002). Do uwzględnionych w badaniu leków należą leki związane z leczeniem chorób będących konsekwencją leczenia powikłań otyłości, m.in. symwastatyna, atorwastatyna, amlodypina i ramipryl. Podane w publikacji koszty

na 2001 r. w GBP przeliczono wg średniego kursu walut z 2001 r. wg Narodowego Banku Polskiego (NBP)<sup>52</sup> i uwzględniono współczynniki inflacji wg Głównego Urzędu Statystycznego<sup>58</sup> (GUS). Oszacowane koszty zebrano w poniższej tabeli.

Z powodu braku specyficznych danych polskich w analizie wrażliwości testowano scenariusz zakładający brak kosztów związanych ze zmianą BMI.

**Tabela 34. Roczne koszt przepisywanych leków na receptę.\***

BMI	Koszty na 2001 r., GBP*		Koszty na 2001 r., PLN**		Koszty na 2014 r. uwzględnione w modelu, PLN***	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
18,5-20	50,71	62,59	299,19	369,28	<b>428,31</b>	<b>528,65</b>
21	55,18	66,34	325,56	391,41	<b>466,06</b>	<b>560,32</b>
22	60,02	70,30	354,12	414,77	<b>506,94</b>	<b>593,77</b>
23	65,25	74,49	384,98	439,49	<b>551,11</b>	<b>629,16</b>
24	70,92	78,91	418,43	465,57	<b>599,00</b>	<b>666,49</b>
25	77,04	83,59	454,54	493,18	<b>650,69</b>	<b>706,02</b>
26	78,97	81,13	465,92	478,67	<b>666,99</b>	<b>685,24</b>
27	80,92	78,73	477,43	464,51	<b>683,46</b>	<b>664,97</b>
28	82,88	76,39	488,99	450,70	<b>700,02</b>	<b>645,20</b>
29	84,87	74,11	500,73	437,25	<b>716,83</b>	<b>625,95</b>
30	115,93	111,23	683,99	656,26	<b>979,17</b>	<b>939,47</b>
31	122,53	115,46	722,93	681,21	<b>1034,91</b>	<b>975,20</b>
32	129,45	119,84	763,76	707,06	<b>1093,36</b>	<b>1012,19</b>
33	136,72	124,37	806,65	733,78	<b>1154,76</b>	<b>1050,45</b>
34	144,36	129,06	851,72	761,45	<b>1219,29</b>	<b>1090,06</b>
35	152,36	133,91	898,92	790,07	<b>1286,86</b>	<b>1131,03</b>
36	160,77	138,92	948,54	819,63	<b>1357,89</b>	<b>1173,34</b>
37	169,58	144,10	1000,52	850,19	<b>1432,30</b>	<b>1217,09</b>
38	178,82	149,46	1055,04	881,81	<b>1510,35</b>	<b>1262,37</b>
39	188,50	155,00	1112,15	914,50	<b>1592,10</b>	<b>1309,16</b>
≥ 40	198,66	160,73	1172,09	948,31	<b>1677,92</b>	<b>1357,55</b>

\* m.in.: leki z grupy statyn (symwastatyna i atorwastatyna), prazoli (omeprazol, lanzoprazol) i inne (amlodypina, ramipryl, klopidogrel, wenlafaksyna); \* dane dla Wielkiej Brytanii, źródło: *Counterweight Project Team 2008*;<sup>61</sup> po przeliczeniu wg średniego kursu walut z 2001 r. wg NBP (1 GBP=5,9 PLN);<sup>62</sup> skorygowano o współczynniki inflacji (5,5% w 2001 r., 5,5% w 2002 r., 5,5% w 2003 r., 5,5% w 2004 r., 5,5% w 2005 r., 5,5% w 2006 r., 5,5% w 2007 r., 5,5% w 2008 r., 3,5% w 2009 r., 2,6% w 2010 r., 4,3% w 2011 r., 3,7% w 2012 r. i 0,9% w 2013 r. - dane GUS).<sup>63</sup>



## 6.7 Dyskontowanie

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych, dla analizy podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% wyników zdrowotnych.<sup>150</sup>

Wartości stopy dyskontowej są przedmiotem analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTM (5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów).

## 6.8 Walidacja modelu

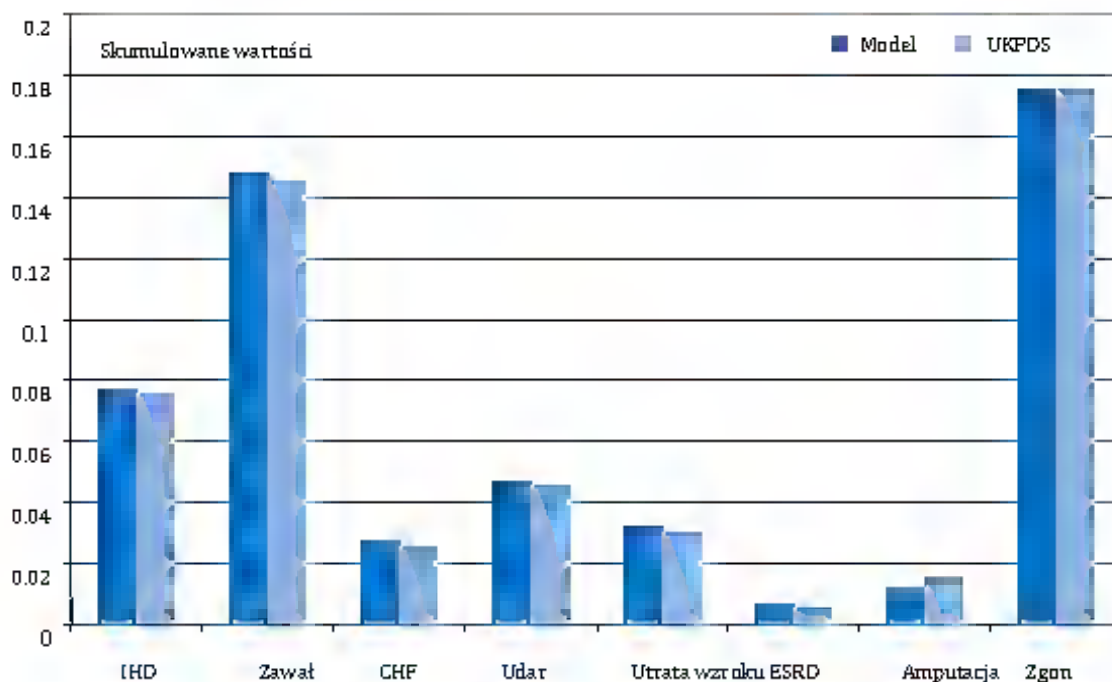
Modelowanie progresji cukrzycy i wpływu leczenia jest złożone i istnieje kilka podejść do modelowania tego zagadnienia. Podejście zastosowane w niniejszej analizie (modelowanie czynników ryzyka, ich związek ze zdarzeniami związanymi z cukrzycą, koszty i wyniki zdrowotne) było walidowane na kilka sposobów. Model jest oparty na przyjętym dla cukrzycy typu 2 modelu Eastmana, po raz pierwszy opublikowanym w 1997 roku.<sup>63</sup> Został on zaktualizowany przy użyciu nowych dostępnych danych. Obecna wersja modelu jest oparta na równaniach ryzyka i parametrach wejściowych z badania UKPDS 68<sup>16</sup>, co zwiększa jego wiarygodność. Zwalidowane zostały również zmienne wyjściowe. Zmienne wyjściowe zostały porównane z opublikowanymi wynikami dla podobnych populacji i interwencji. Przedstawienie wyników i porównanie ich do danych z modeli UKPDS, Eastman i Cardiff przemawia za wiarygodnością modelu i stawia go na równi z innymi stosowanymi rozwiązaniami. Został on również przedstawiony na czwartym spotkaniu *Mount Hood Challenge* w 2004 roku. Spotkania *Mount Hood Challenge* odbywają się od 2000 roku i stanowią forum dyskusyjne dla porównywania modeli i dyskusji na temat kluczowych osiągnięć w tej dziedzinie. Podczas czwartego spotkania *Mount Hood Challenge* w 2004 roku przedstawiono osiem grup modeli, za pomocą których symulowano wyniki dla pacjentów na podstawie opublikowanych badań klinicznych i konfrontowano je z wynikami rzeczywistymi z obserwacji klinicznych. Wyniki walidacji oraz przesłanki dotyczące istotnych różnic między modelami zostały opisane szczegółowo w raporcie z czwartego spotkania *Mount Hood Challenge* opublikowanym w *Diabetes Care* w 2007 roku.<sup>64</sup>

Dodatkowo została przeprowadzona również wewnętrzna walidacja modelu przez autorów modelu. M.in. długofalowy odsetek ciężkich zdarzeń związanych z cukrzycą oczekiwany w modelu porównano z obserwacjami z badania UKPDS 68.<sup>16</sup> Na poniższym rysunku (Rysunek 8) przedstawiono skumulowane częstości występowania zdarzeń związanych z cukrzycą w ciągu 12 lat, otrzymane w modelu oraz obserwowane w badaniu UKPDS 68.

Przeprowadzono również walidację wewnętrzną w odniesieniu do poprzednich wersji modelu.

W obecnej wersji modelu istnieje również możliwość użycia równań z badania UKPDS 82<sup>26</sup>. Ze względu na to, iż zostały opublikowane niedawno (tj. w 2013 roku), nie były jeszcze szeroko stosowane i zwalidowane, a ich dokładność w przewidywaniu częstości występowania zdarzeń klinicznych nie jest jeszcze ustalona, w związku z czym w analizie podstawowej wykorzystano równania w oparciu o UKPDS 68.

**Rysunek 8. Skumulowane częstości wystąpienia ciężkich zdarzeń związanych z rozwojem cukrzycy w ciągu 12 lat, zaobserwowane w populacji z badania UKPDS 68 i przewidywane w modelu AZ/BMS *Cardiff Long-term Cost-Utility*.**



AZ/BMS – AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb; CHF – zastoinowa niewydolność serca; ESRD – schyłkowa niewydolność nerek; IHD – choroba niedokrwienna serca.

## 6.8.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

### 6.8.1.1 Strategia wyszukiwania

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych modeli oceniających opłacalność leczenia dapagliflozyną w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności metforminy, pochodnej sulfonilomocznika lub metforminy i pochodnej sulfonilomocznika.

W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Biomedical Answers*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie

w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.<sup>65</sup> Bazy danych *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* i *Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEAR)*; <https://research.tufts-nemc.org/cear4/>) przeszukano używając następujących słów kluczowych: „dapagliflozin”, „forxiga”, „BMS 512148”, „BMS512148”, „BMS-512148”.

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

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 06.08.2014 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (K.B., W.W.).

**Tabela 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 06.08.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	179 775
#2	Cost allocation [MH]	1 939
#3	Cost-benefit analysis [MH]	59 359
#4	Cost control [MH]	28 713
#5	Cost savings [MH]	8 724
#6	Cost of illness [MH]	17 528
#7	Cost sharing [MH]	3 578
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>179 775</u>
#9	dapagliflozin [nm]	105
#10	dapagliflozin [tw]	169
#11	forxiga [nm]	105
#12	forxiga [tw]	3
#13	BMS 512148 [tw]	4
#14	BMS512148 [tw]	1
#15	BMS-512148 [tw]	4
#16	<u>#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15</u>	<u>196</u>
#17	<b>#8 AND #16</b>	<b>1</b>

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

**Tabela 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*); dane na dzień 06.08.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	64 352
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	99 237
#3	'Cost of illness'/exp	13 970
#4	'Cost control'/exp	48 912
#5	'Cost minimization analysis'/exp	2 505
<b>#6</b>	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</b>	<b>207 318</b>
#7	dapagliflozin/exp	581
#8	dapagliflozin:ab,ti	342
#9	forxiga/exp	581
#10	forxiga:ab,ti	10
#11	'BMS 512148':ab,ti	3
#12	'BMS512148':ab,ti	0
#13	'BMS-512148':ab,ti	3
<b>#14</b>	<b>#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13</b>	<b>602</b>
<b>#15</b>	<b>#6 AND #14</b>	<b>24</b>

**Tabela 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 06.08.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	22 617
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	16
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	16 151
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	1 188
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	920
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 145
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	40
<b>#8</b>	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</b>	<b>22 617</b>
#9	(dapagliflozin):ti,ab,kw	67
#10	(forxiga):ti,ab,kw	1
#11	(BMS 512148):ti,ab,kw	1
#12	(BMS512148):ti,ab,kw	0
#13	(BMS-512148):ti,ab,kw	1
<b>#14</b>	<b>#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13</b>	<b>67</b>

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#15	#8 AND #14	2
	#15 in Economic Evaluations	2

Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 06.08.2014 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	dapagliflozin	13
#2	forxiga	1
#3	BMS 512148	1
#4	BMS512148	0
#5	BMS-512148	1
#6	dapagliflozin OR forxiga OR BMS 512148 OR BMS512148 OR BMS-512148	13

Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy *Cost-effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 06.08.2014 r.

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

### 6.8.1.2 Wyniki przeglądu

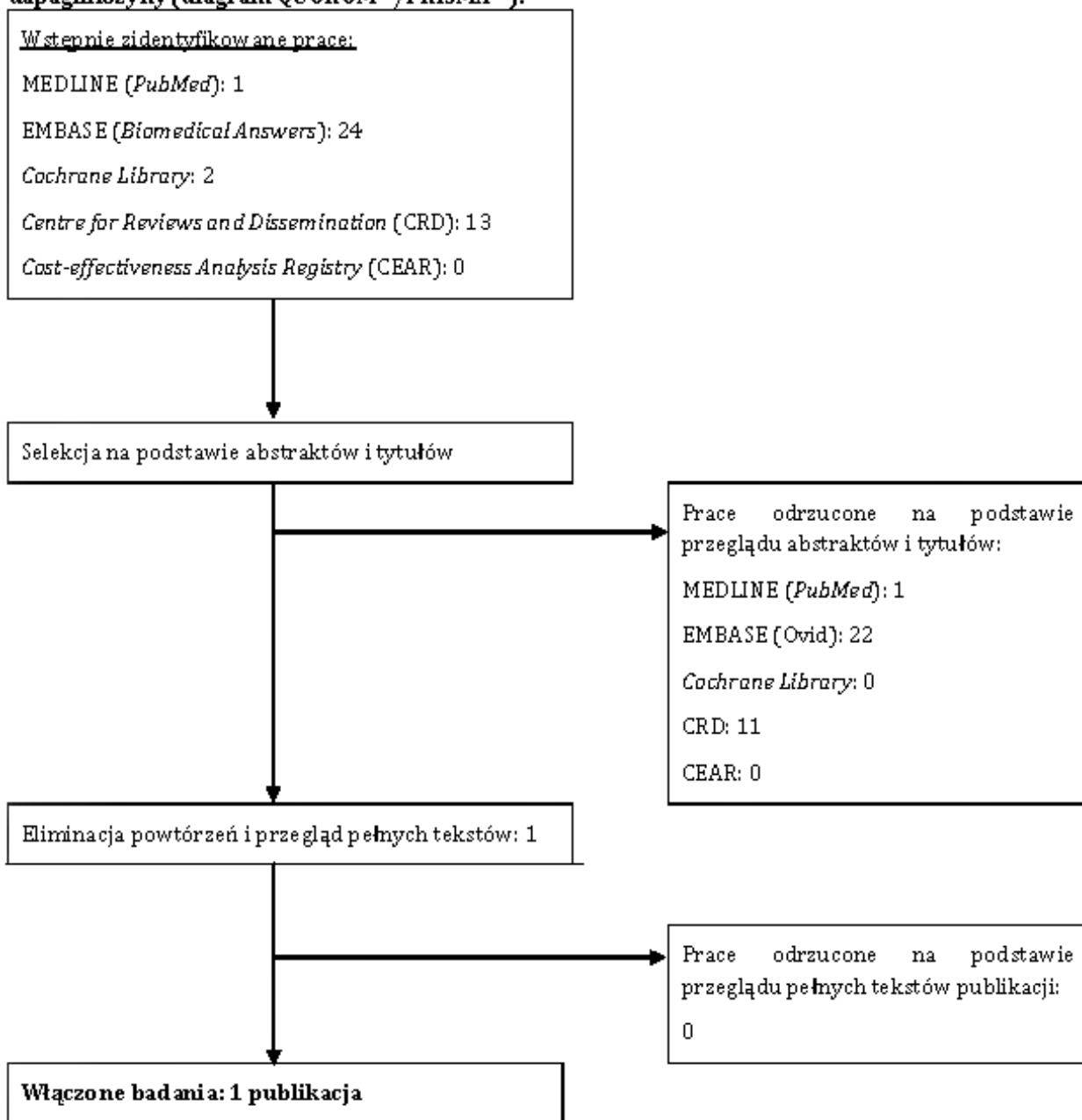
Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 6. sierpnia 2014 r. zidentyfikowano 2 prace, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg QUOROM<sup>66</sup>/PRISMA,<sup>67</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na poniższym schemacie.

Kryterium włączenia do przeglądu stanowiły opublikowane badania pełnotekstowe dotyczące oceny kosztów-efektywności dapagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2.

**W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 opublikowaną analizę ekonomiczną oceniającą stosowanie dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych z cukrzycą typu 2.**

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

**Rysunek 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny (diagram QUOROM<sup>66</sup>/PRISMA<sup>67</sup>).**



### Haalen 2014 - DAPA+INS±OAD vs INS±OAD

W publikacji Haalen 2014<sup>68</sup> opisano ocenę kosztów-użyteczności dapagliflozyny dodawanej do insuliny w porównaniu z insuliną u chorych z cukrzycą typu 2 w Holandii. Wykorzystano opisany i zwalidowany wcześniej model *Cardiff Diabetes Model* oraz dane z badania porównującego bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych terapii – badania Wilding 2012.<sup>39</sup> W badaniu dopuszczony był wzrost dawek insuliny w przypadku ciężkich zaburzeń glikemicznych. Czynniki ryzyka progresji i wystąpienia zdarzeń naczyniowych oszacowano przy użyciu równań z badania UKPDS 68. Analizę przeprowadzono z perspektywy społecznej w horyzoncie dożywotnym (tj. 40-letnim), z uwzględnieniem cykli 6-miesięcznych w modelu. W analizie podstawowej przyjęto próg HbA<sub>1c</sub>, przy którym następuje zmiana leczenia na insulinę NPH, na 8,5% (parametr testowany w analizie wrażliwości). Przyjęto 4% stopę dyskontową na koszty i 1,5% na efekty.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej były następujące:

- stosowanie dapagliflozyny wiązało się z rzadszym występowaniem zdarzeń makro- i mikronaczyniowych oraz dłuższym przeżyciem chorych w porównaniu do chorych nieleczonych dapagliflozyną (19,43 vs 19,35 LYG - zyskane lata życia, ang. *life years gained*);
- dodatkowe koszty na poziomie 2 293 EUR dla dapagliflozyny pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,42 QALY;
- koszt dodatkowego roku życia ustalono na 27 779 EUR/LYG, a koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie 5 502 EUR/QALY.

Przeprowadzone analizy wrażliwości wykazały odporność wyników na zmiany w przyjętych założeniach i danych wejściowych do modelu.

**Autorzy publikacji wnioskują, że leczenie dapagliflozyną w skojarzeniu z insuliną jest opcją efektywną kosztowo w porównaniu do insuliny (bez DAPA) u chorych z cukrzycą typu 2 w Holandii.**

### National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Wykorzystany w niniejszej analizie model ekonomiczny (Cardiff) został użyty również w dokumentacji złożonej przez Bristol-Myers Squibb i AstraZeneca do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)<sup>69</sup> i ocenionej przez *Evidence Review Group* (ERG).<sup>70</sup> W raporcie złożonym do NICE oceniano dapagliflozynę jako składnik terapii dwulekowej (tj. w skojarzeniu z metforminą) w porównaniu z: pochodną sulfonilomocznika (SU), inhibitorami dipeptydylo-peptydazy 4 (DPP-4), tiazolidinedionami (TZD) oraz jako składnik terapii w skojarzeniu z insuliną w porównaniu z inhibitorami dipeptydylo-peptydazy 4. Wyniki analizy podstawowej zebrano w poniższej tabeli. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla dapagliflozyny w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika (oba leki w skojarzeniu z metforminą) wyniósł 2 671 GBP/QALY, a

dla porównania DAPA z inhibitorami DPP-4 w skojarzeniu z insuliną oszacowano go na 4 358 GBP/QALY, co wskazuje na opłacalność stosowania dapagliflozyny. W przypadku porównania dapagliflozyny jako składnika terapii dwulekowej (tj. w skojarzeniu z metforminą) z inhibitorami dipeptydylo-peptydazy 4 i tiazolidinedionami, dapagliflozyna była terapią dominującą, związaną z mniejszymi kosztami i większymi wynikami zdrowotnymi w postaci QALY. Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości dla porównania DAPA+MET z SU+MET wyniosły od 2 218 GBP/QALY do 3 290 GBP/QALY, a dla porównania DAPA+INS z DPP-4+INS - od 2 312 GBP/QALY do 8 370 GBP/QALY. W przypadku pozostałych dwóch porównań większość z analizowanych scenariuszy analizy wrażliwości wskazywały na DAPA jako terapię dominującą. ERG stwierdza, że wartości wejściowe do modelu zostały właściwie zaadresowane i przebadane w ramach analizy wrażliwości, w szczególności w odniesieniu do wpływu masy ciała na użyteczność związaną ze zdrowiem (badano wartości alternatywne do przyjętych z Lane 2014 w oparciu o wartości, w tym wartości skorygowane, z publikacji Bagust 2005 - scenariusze uwzględnione również w niniejszej analizie, patrz rozdz. 6.4 i 6.9).

**Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej złożonej do NICE**

Porównanie	Różnica kosztów, GBP	Różnica LYG	Różnica QALY	ICUR, GBP/QALY
DAPA+MET vs SU+MET	1 246	0,050	0,467	2 671
DAPA+MET vs TZD-4+MET	-60	0	+0,42	DAPA terapią dominującą*
DAPA+MET vs DPP-4+MET	-149	0,03	0,02	DAPA terapią dominującą*
DAPA+INS vs DPP-4+INS	517	0,007	0,119	4 358

DAPA - dapagliflozyna; DPP-4 - inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4; ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności; LYG - zyskane lata życia; QALY - lata życia skorygowane o jakość; TZD - tiazolidinediony; \* tj. związaną z niższymi kosztami i większymi efektami zdrowotnymi.

## 6.8.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

### 6.8.2.1 Strategia wyszukiwania

Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby przedstawiono w poniższych tabelach, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*Biomedical Answers*) oraz *the Cochrane Library*. Elektroniczne systemy baz danych były przeszukiwane z datą odcięcia 06.08.2014 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (D.M./K.B., W.W.).



W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka publikacji.

**Tabela 41. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 06.08.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility[Title/Abstract] OR disutility[Title/Abstract] OR EQ5D[Title/Abstract] OR SF36[Title/Abstract] OR QALY[Title/Abstract]	123 782
#2	diabetes[Title/Abstract] AND "type 2"[Title/Abstract]	72 251
#3	"ischaemic heart disease"[Title/Abstract] OR "myocardial infarction"[Title/Abstract] OR "congestive heart failure"[Title/Abstract] OR stroke[Title/Abstract] OR amputation[Title/Abstract] OR blindness[Title/Abstract] OR "end stage renal disease"[Title/Abstract] OR "transplant"[Title/Abstract] OR hypoglycaemia[Title/Abstract] OR hypoglycemia[Title/Abstract] OR "body mass index"[Title/Abstract] OR ulcer[Title/Abstract] OR "urinary tract"[Title/Abstract] OR "genital" [Title/Abstract]	759 984
#4	#1 AND #2 AND #3	195

**Tabela 42. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (*Biomedical Answers*) do dnia 06.08.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility:ab,ti OR disutility:ab,ti OR eq5d:ab,ti OR sf36:ab,ti OR qaly:ab,ti	158 634
#2	diabetes:ab,ti AND 'type 2':ab,ti	102 882
#3	'ischaemic heart disease':ab,ti OR 'myocardial infarction':ab,ti OR 'congestive heart failure':ab,ti OR stroke:ab,ti OR amputation:ab,ti OR blindness:ab,ti OR 'end stage renal dis-ease':ab,ti OR 'transplant':ab,ti OR hypoglycaemia:ab,ti OR hypoglycemia:ab,ti OR 'body mass index':ab,ti OR ulcer:ab,ti OR 'urinary tract':ab,ti OR genital:ab,ti	992 253
#4	#1 AND #2 AND #3	311

**Tabela 43. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 06.08.2014 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility:ti,ab,kw OR disutility:ti,ab,kw OR eq5d:ti,ab,kw OR sf36:ti,ab,kw OR qaly:ti,ab,kw	6 283
#2	diabetes:ti,ab,kw AND 'type 2':ti,ab,kw	14 453
#3	'ischaemic heart disease':ti,ab,kw OR 'myocardial infarction':ti,ab,kw OR 'congestive heart failure':ti,ab,kw OR stroke:ti,ab,kw OR	85 460

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	amputation:ti,ab,kw OR blindness:ti,ab,kw OR 'end stage renal disease':ti,ab,kw OR 'transplant':ti,ab,kw OR hypoglycaemia:ti,ab,kw OR hypoglycemia:ti,ab,kw OR 'body mass index':ti,ab,kw OR ulcer:ti,ab,kw OR 'urinary tract':ti,ab,kw OR genital:ti,ab,kw	
#4	#1 AND #2 AND #3	40
	#4 in trials	38
	#4 in economic evaluations	2

### 6.8.2.2 Wyniki przeglądu

Dnia 06.08.2014 r. przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 73 publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia. Przejrzano również piśmiennictwo włączonych publikacji oraz zasoby Internetu i dodatkowo włączono 37 kolejnych publikacji. **Łącznie do przeglądu włączono 64 publikacje pełnotekstowe** (23 publikacje wykluczono na podstawie oceny pełnego tekstu).

Diagram wg QUOROM<sup>66</sup>/PRISMA<sup>67</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku.

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

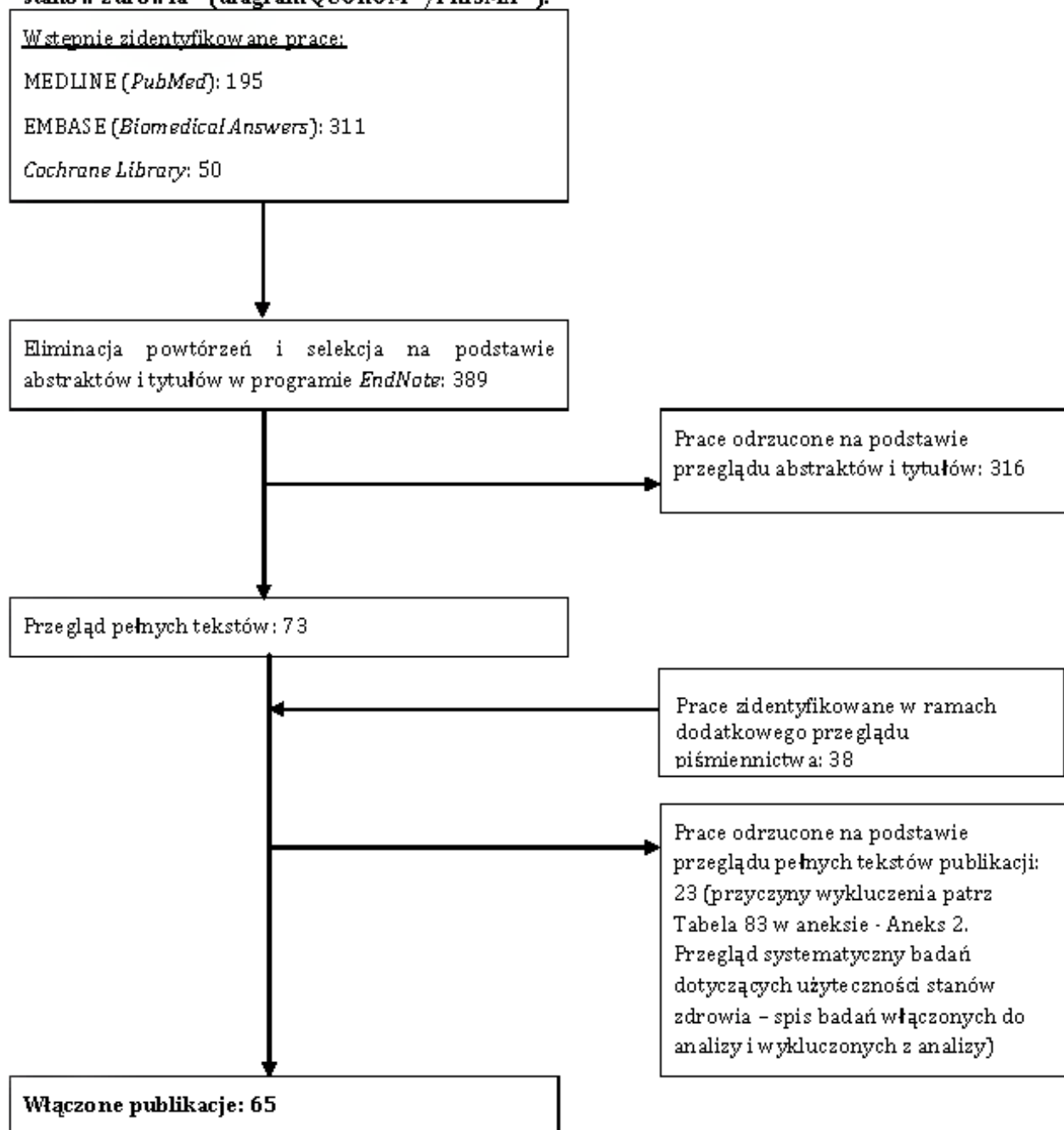
Pochodzące z odnalezionych badań poszukiwane wartości użyteczności dla zdarzeń wyróżnionych w modelu przedstawiono w tabelach poniżej.

W większości odnalezionych publikacji użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z cukrzycą typu 2 oraz z towarzyszącymi progresji choroby powikłaniami zaczerpnięto z brytyjskiego badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS).<sup>81,23</sup> W tabelach przedstawiono użyteczności jedynie dla najważniejszych zdarzeń zdefiniowanych w modelu.

W żadnej z odnalezionych publikacji nie uwzględniono wartości użyteczności dla wszystkich stanów/działań niepożądanych rozpatrywanych w analizie. W części z publikacji dostępne są wartości jedynie dla kilku analizowanych stanów (1-3 stany). W odnalezionych badaniach pierwotnych stosowano różne kwestionariusze oceny jakości życia, choć w przeważającej części był to kwestionariusz EQ-5D. Wiele z odnalezionych publikacji stanowią opracowania wtórne.

W niniejszej analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, jako najbardziej wiarygodne dane oraz dane, które umożliwiają odniesienie się do innych wyników oszacowanych w modelu. Wartości te są zbieżne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach wykonanego przeglądu systematycznego. Dodatkowo wartości użyteczności uwzględnione w niniejszej analizie (patrz rozdz. 6.4) pokrywają się z wykorzystywanymi w opublikowanych analizach ekonomicznych dla dapagliflozyny - Sabale 2014 i Haalen 2014 (jedyna różnica dotyczy wartości użyteczności dla zmiany BMI o  $\pm 1$  j. w publikacji Sabale 2014, co uwzględniono w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości, patrz rozdz. 6.9.1).

Rysunek 10. Schemat kolejnych etapów w wyszukiwaniu i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów z drowia – (diagram QUOROM<sup>66</sup>/PRISMA<sup>67</sup>).



**Tabela 44. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 1.**

Badanie	Adibe 2013 <sup>71</sup>	Alvarez- Guisasola 2010 <sup>72</sup>	Bagust 2005 <sup>73</sup>	Barry 1997 <sup>74</sup>	Beaudet 2011 <sup>75</sup>	Beaudet 2014 <sup>76</sup>	Bergen eim 2012 <sup>77</sup>	Boye 2007 <sup>78</sup>	Brandle 2011 <sup>79</sup>	Cameron 2009 <sup>80</sup>
Źródło/metoda pomiaru	HIU2, HIU3	EQ-5D	EQ-5D – VAS i TTO**	QWB	wtórne	wtórne (przeгляд)	wtórne	EQ-5D, VAS	wtórne	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	-	-	-	0,814	0,711-0,940	-	0,70	-	0,8
Choroba niedokrwienności serca	-	-	-	-	-	-0,027 do -0,090	-	-	-0,09	-
Zawał mięśnia sercowego	-	-	-	-	-0,129	-0,007 do -0,059	-	-	-0,055	-0,0409222
Niewydolność serca	-	-	-0,028	-	-0,181*	-0,051 do -0,108	-	-	-0,108	-0,0546
Udar mózgu	-0,59 -0,37	-	-0,115	-	-0,181	-0,046 do -0,164	-	-	-0,164	-0,0523513
Amputacja	-	-	-0,272	-	-0,538	-0,063 do -0,280	-	-	-0,280	-0,266
Utrata wzroku	-	-	-0,057	-	-0,144*	-0,074 do -0,490	-	-	-0,074	-0,0497859
Schyłkowa niewydolność nerek	-	-	-0,175	-	-	0,621 (hemodializa); 0,581 (dializa otrzewnowa)	-	-	-0,263	-
Hipoglikemia ciężka	-	0,54	-	-	-	-0,047 do -0,270	-	-	-0,047	-0,5485*
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	0,71	-	-	-	-0,014 do -0,070	-0,08	-	-0,0142	-0,167***
Hipoglikemia nocna	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,0084	-
Transplantacja	-	-	-	-	-0,064	-0,076	-	-	-0,075	-0,03
Owrzodzenie	-	-	-0,170	-	-0,064*	-0,016 do -0,206	-	-	-	-0,09/-0,14^
BMI +1	-	-	-0,0061	-	-	-0,002 do -0,006	-	-	-	-
BMI -1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UTI	-	-	-	-0,0367 na m- ąc (dysuria)	-	-	-	-	-	-
GI	-	-	-	-0,0367 na m- ąc^^	-	-	-	-	-	-

HUI - the Health Utilities Index; QWB - kwestionariusz oceny jakości życia *Quality of Well Being Index*; TTO - metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*); VAS - skala wizualno-analogowa (ang. *visual analogue scale*); \* wyliczona różnica między użytecznością podstawową, a użytecznością dla określonego stanu; \*\* w tabeli podano wartości dla metody TTO; † spadek wartości użyteczności dla pojedynczego epizodu przez 24 godz.; \*\* spadek wartości użyteczności dla pojedynczego epizodu przez 15 min; ^ niezakażone/zakażone; ^^ zapalenie pochwy, wartość zmniejszenia użyteczności na miesiąc

**Tabela 45. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 2.**

Badanie	Caro 2007 <sup>23</sup>	Clarke 2002 <sup>23</sup>	Clarke 2004 <sup>41</sup>	Clarke 2006 <sup>42</sup>	Coffey 2002 <sup>43</sup>	Currie 2005 <sup>21</sup>	Currie 2006 <sup>42</sup>	Davies 2012 <sup>44</sup>	Davis 2005 <sup>45</sup>	Dennett 2008 <sup>44</sup>
Źródło/metoda pomiaru	wtórne	EQ-5D-TTO i VAS, modele Tobit i OLS <sup>**</sup>	EQ-5D	SF-6D	QWB-SA	EQ-5D	EQ-5D	wtórne	EQ-5D	wtórne (EQ-5D, VAS, TTO)
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	0,77 (TTO i VAS)	-	-	0,689	18-39 lat 0,753/0,787 40-64 lat 0,593/0,531 65+ lat: 0,557/0,503	-	0,814	-	-
Choroba niedokrwienna serca	-0,126	-0,090	-0,090	-	-	-	-0,090	-0,132	-	-
Zawał mięśnia sercowego	-0,072	-0,055	-0,055	-	-	-	-	-0,129	-	-
Niewydolność serca	-	-0,108	-0,108	-	-0,052	-	-	-0,181	-	-
Udar mózgu	-0,185	-0,164	-0,164	-	-0,044 (TIA/udar)	-	-	-0,181	-	-
Amputacja	-	-0,280	-0,280	-	-0,105	-	-	-0,109	-	-
Utrata wzroku	-	-0,074	-0,074 <sup>†</sup>	-0,054 <sup>**</sup>	-0,043 <sup>†</sup> -0,170	-	-	0,734	-	-
Szybka niewydolność nerek	-	-	-	-	-0,078 (dializa) -0,011 (choroba nerek)	-	-0,105	0,490 (hemodializa) 0,560 (dializa otrzewnowa)	-	-
Hipoglikemia ciężka	-	-	-	-	-	-	-0,047 <sup>*</sup>	-0,0118	0,53	-
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-	-	-	-	-	-0,0142 <sup>*</sup>	-0,0035	0,65 (łagodna/umiarkowana)	-
Hipoglikemia nocna	-	-	-	-	-	-	-0,0084	0,77	-	-

Badanie	Caro 2007 <sup>33</sup>	Clarke 2002 <sup>23</sup>	Clarke 2004 <sup>81</sup>	Clarke 2006 <sup>82</sup>	Coffey 2002 <sup>83</sup>	Currie 2005 <sup>31</sup>	Currie 2006 <sup>32</sup>	Davies 2012 <sup>84</sup>	Davis 2005 <sup>85</sup>	Dennett 2008 <sup>34</sup>
Transplantacja	-	-	-	-	-	-	-	0,052	-	-
Owrzodzenie	-	-	-	-	-	-	-0,144	0,600	-	-
BMI +1	-0,014	-	-	-0,002	-	-	-0,014	-0,01	-	-0,0061; -0,29; -0,01
BMI -1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UTI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

SF-6D – kwestionariusz oceny jakości życia *Short Form 6D*; OLS – zwykła metoda najmniejszych kwadratów (ang. *Ordinary Least Squares*); QWB-SA – samodzielnie wypełniany przez pacjenta kwestionariusz ogólny używany do oceny jakości życia (ang. *Self-Administered Quality of Well Being Index*); TIA – przemijający atak niedokrwienny (ang. *transient ischaemic attack*); TTO – metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*); VAS – skala wizualno-analogowa (ang. *visual analogue scale*); \* wyliczona różnica między użytecznością podstawową, a użytecznością dla określonego stanu; \*\* w tabeli przedstawiono wyniki metody Tobit; \*\*\* w porównaniu ze wzrokiem normalnym.

**Tabela 46. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 3.**

Badanie	Erhardt 2012 <sup>86</sup>	Ericsson 2013 <sup>87</sup>	Ewans 2013 <sup>88</sup>	Fenwick 2012 <sup>89</sup>	Fidler 2011 <sup>90</sup>	Goldney 2004 <sup>91*</sup>	Grandy 2008 <sup>92</sup>	Grandy 2012 <sup>93</sup>	Granstrom 2012 <sup>94</sup>	Grima 2007 <sup>95</sup>
Źródło/metoda pomiaru	wtórne	wtórne	TTO	EQ-5D	wtórne	SF-36	EQ-5D	EQ-5D	wtórne	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	0,87	-	0,78	0,711-0,89	57,6**	0,778	0,798 w 2004 r 0,767 w 2009 r	-	0,80
Choroba niedokrwienna serca	-0,090	-	-	-	-	-	-	-	-0,090	-
Zawał mięśnia sercowego	-0,055	-	-	-	-	-	-	-	-0,055	-0,04*
Niewydolność serca	-0,108	-	-	-	-	-	-	-	-0,108	-0,107*
Udar mózgu	-0,164	-	-	-	-	-	-	-	-0,164	-0,08*
Amputacja	-0,280	-	-	-	-	-	-	-	-0,280	-0,122*
Utrata wzroku	-0,074	-	-	-	-	-	-	-	-0,074	-
Schyłkowa niewydolność nerek	-0,263	-	-	-	-	-	-	-	-0,263	-0,156*
Hipoglikemia ciężka	-	-0,0525	-0,06† -0,078††	-	0,467-0,67	-	-	-	-0,047	-
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-0,0045†	-0,005†	-	0,70-0,78;	-	-	-	-0,0142	-

Badanie	Erhardt 2012 <sup>86</sup>	Ericsson 2013 <sup>87</sup>	Ewans 2013 <sup>88</sup>	Fenwick 2012 <sup>89</sup>	Fidler 2011 <sup>90</sup>	Goldney 2004 <sup>91*</sup>	Grandy 2008 <sup>92</sup>	Grandy 2012 <sup>93</sup>	Granstrom 2012 <sup>94</sup>	Grima 2007 <sup>95</sup>
		-0,0060††	-0,007††		-0,0033 – -0,0055					
Hipoglikemia nocna		-0,0060^	-0,007^	-	0,77	-	-	-	-0,0084	-
Transplantacja	-0,075	-	-	-	-	-	-	-	-0,075	-
Dwuzrodzenie		-	-	-	-	-	-	-	-	-
BMI +1	-0,014	-	-	-	-	-	-	-	-0,014	-
BMI -1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UTI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

SF-36 - kwestionariusz oceny jakości życia Short Form 36; TTD - metoda handlowania czasem (ang. time trade-off); \* wyliczona różnica między użytecznością podstawową a użytecznością dla określonego stanu; † hipoglikemia występująca w ciągu dnia; †† hipoglikemia występująca w ciągu nocy; ^ hipoglikemia łagodna nocna; \* nieokreślony typ cukrzycy; \*\* zdrowie ogólne; † utrata wzroku w jednym oku.

**Tabela 47. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 4.**

Badanie	Grzeszczak 2012 <sup>97</sup>	Haji 2013 <sup>98</sup>	Hakim 2002 <sup>97</sup>	Haleen 2014 <sup>98</sup>	Harris 2014 <sup>98</sup>	Kahn 2010 <sup>99</sup>	Kiadaliri 2014 <sup>100</sup>	Kiberd 1995 <sup>101</sup>	Kontodimopoulos 2012 <sup>102</sup>	Lane 2014 <sup>103</sup>
Źródło/metoda pomiaru	wtórne	wtórne	VAS/TTD	wtórne	TTD	wtórne	EQ-5D (wersja UK/szwedzka)	wtórne	EQ-5D, SF-6D, 15D	TTD
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	-	-	-	0,8631	-	0,77 [95%CI: 0,75; 0,78]/ 0,88 [95%CI: 0,87; 0,88]	0,838	EQ-5D: 0,797/0,662^^ SF-6D: 0,783/0,735^^ 15D: 0,847/0,783^^	0,911
Choroba niedokrwienna serca	-	-0,090	-	-0,090	-	-	-0,052/-0,025	-	EQ-5D: 0,627, SF-6D: 0,708, 15D: 0,740	-
Zawał mięśnia sercowego	-	-0,055	-	-0,055	-	-0,18	-0,022/-0,012	-	-	-
Niewydolność serca	-	-0,108	-	-0,108	-	-0,2	-0,082/-0,042	-	-	-
Udar mózgu	-	-0,164	-	-0,164	-	-0,167	-0,111/-0,059	-	EQ-5D: 0,563, SF-6D: 0,710, 15D: 0,754	-
Amputacja	-	-0,280	-	-0,280	-	-0,105	-	-	-	-
Utrata wzroku	-	-0,074	-	-0,074	-	-0,16	-0,012/-0,010 (retinopatia)	-	-	-



Badanie	Grzeszczak 2012 <sup>57</sup>	Haji 2013 <sup>96</sup>	Hakim 2002 <sup>97</sup>	Haleen 2014 <sup>68</sup>	Harris 2014 <sup>98</sup>	Kahn 2010 <sup>99</sup>	Kiadaliri 2014 <sup>100</sup>	Kiberd 1995 <sup>101</sup>	Kontodimopoulos 2012 <sup>102</sup>	Lane 2014 <sup>103</sup>
Schyłkowa niewydolność nerek	-	-0,263**	-	-0,263	-	-	-0,114/-0,041 (choroby nerek)	0,567	-	-
Hipoglikemia ciężka	-0,047	-	-	-0,047	-0,0726†	-	-	-	-	-
					-0,0826††					
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-	-	-0,0142	-0,0028†	-	-	-	-	-
					-0,0076††					
Hipoglikemia nocna	-	-	-	-	-0,0076^	-	-	-	-	-
Transplantacja	-	-	-	-	-	-	-	0,762	-	-
Owrzodzenie	-	-	-	-	-	-0,170	-	-	EQ-5D: 0,300, SF-6D:0,584, 15D: 0,608 (stopa cukrzycowa)	-
BMI +1	-	-	-	-0,0472	-	-	-0,006/-0,0027	-	-	-0,0472
BMI -1	-	-	+0,020/0,017	+0,0171	-	-	-	-	-	+0,0171
UTI	-	-	-	-0,004	-	-	-	-	-	-
GI	-	-	-	-0,004	-	-	-	-	-	-

15D - kwestionariusz oceny jakości życia 15D; SF-6D – kwestionariusz oceny jakości życia *Short Form 6D*; TTO – metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*); VAS – skala wizualno-analogowa (ang. *visual analogue scale*); \*\* niewydolność nerek; †hipoglikemia występująca w ciągu dnia; †† hipoglikemia występująca w ciągu nocy; ^ hipoglikemia łagodna nocna; ^^ mężczyźni/kobiety.

**Tabela 48. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 5.**

Badanie	Langelaan 2007 <sup>104</sup>	Lee 2005 <sup>105</sup>	Lee 2012 <sup>106</sup>	Levy 2008 <sup>107</sup>	Li 2010 <sup>108</sup>	Lloyd 2008 <sup>109</sup>	Lundkvist 2005 <sup>110</sup>	Marrett 2009 <sup>111</sup>	Marrett 2011 <sup>112</sup>	Matza 2007 <sup>113</sup>	Matza 2007a <sup>114</sup>	Matza 2007b <sup>115</sup>
Źródło/metoda pomiaru	EQ-5D	EQ-5D, VAS	EQ-5D	TTO	wtórne	SG	EQ-5D	EQ-5D	EQ-5D	SG	EQ-5D	EQ-5D, VAS
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,73	-	0,9365/0,9023*	-	0,689	-	0,77	0,86	-	0,89 0,77	0,75	0,72/0,80**
Choroba niedokrwienna serca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zawał mięśnia sercowego	-	-	-	-	-0,052	-	-	-	-	-	-	-
Niewydolność serca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Udar mózgu	-	-	-	-	-0,072	-	-	-	-	-	-	-
Amputacja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Badanie	Langelaan 2007 <sup>104</sup>	Lee 2005 <sup>105</sup>	Lee 2012 <sup>106</sup>	Levy 2008 <sup>107</sup>	Li 2010 <sup>108</sup>	Lloyd 2008 <sup>109</sup>	Lundqvist 2005 <sup>110</sup>	Marrett 2009 <sup>111</sup>	Marrett 2011 <sup>112</sup>	Matza 2007 <sup>113</sup>	Matza 2007a <sup>114</sup>	Matza 2007b <sup>115</sup>
Utrata wzroku	-	-	-	*	*	0,58-0,67	*	*	*	*	-	-
Szytkowa niewydolność nerek	-	-	-	*	-0,2	*	*	*	*	*	-	-
Hipoglikemia ciężka	-	-	-	*	*	*	*	-0,19	-0,18 ciężka -0,23 b. ciężka	*	-	-
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-	-	-0,0033	*	*	-0,07	-0,03	-0,03	*	0,73	-
Hipoglikemia nocna	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,60	-
Transplantacja	-	-	-	*	*	*	*	*	*	*	-	-
Dwuzrodzenie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BMI +1	-	-0,01	-	*	*	*	*	*	*	*	-	-
BMI -1	-	-	-	*	*	*	*	*	*	*	-	-
UTI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

SG – metoda loterii (ang. *standard gamble*); TTO – metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*); VAS – skala wizualno-analogowa (ang. *visual analogue scale*); \* mężczyźni/kobiety; \*\* chorzy z otyłością lub bez.

**Tabela 49. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 6.**

Badanie	McEwan 2006 <sup>27</sup>	McEwan 2010a <sup>116</sup> McEwan 2010b <sup>117</sup>	Mittendorf 2009 <sup>118</sup>	Nita 2011 <sup>119</sup>	O'Reilly 2011 <sup>120</sup>	Ortegaon 2004 <sup>121</sup>	Flosker 2004 <sup>122</sup>	Pollock 2011 <sup>123</sup>	Pollock 2013 <sup>124</sup>	Quah 2011 <sup>125</sup>	Ramsey 2008 <sup>126</sup>	Redekop 2002 <sup>127</sup> (CODE-2)
Źródło/metoda pomiaru	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	EQ-5D	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	EQ-5D	wtórne	EQ-5D, Euroqol VAS
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,710	*	-	-	0,76	*	0,74	0,814	*	0,89/0,82**	0,76	EQ-5D: 0,79/0,70** Euroqol VAS: 0,70/0,67**
Choroba niedokrwienna serca	-	-0,09	-	-0,090	*	-	*	*	*	0,78	*	-

Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2  
– analiza ekonomiczna

Badanie	McEwan 2006 <sup>27</sup>	McEwan 2010a <sup>116</sup> McEwan 2010b <sup>117</sup>	Mittendorf 2009 <sup>118</sup>	Nita 2011 <sup>119</sup>	O'Reilly 2011 <sup>120</sup>	Ortegon 2004 <sup>121</sup>	Plosker 2004 <sup>122</sup>	Pollock 2011 <sup>123</sup>	Pollock 2013 <sup>124</sup>	Quah 2011 <sup>125</sup>	Ramsey 2008 <sup>126</sup>	Redekop 2002 <sup>127</sup> (CODE- 2)
Zawał mięśnia sercowego	0,661	-0,055	-	-0,055	-	-	-	-0,129*	-	-	-0,05	-
Niewydolność serca	-	-0,108	-	-0,108	-	-	-	-	-	-	-	-
Udar mózgu	0,478	-0,164	-	-0,164	-	-	-	-	-	0,74	-0,11	-
Amputacja	0,488 (PVD z amputacją)	-0,280	-	-0,280	-	-	-	-	-	-	-	-
Utrata wzroku	0,267	-0,074	-	-0,074	-	-	-	-	-	-	-	-
Schyłkowa niewydolność nerek	0,496	-0,263	-	-0,263	-	-	-	-	-	0,76 (choroba nerek)	-	-
Hipoglikemia ciężka	-	-0,047	-	-	-	-	-	-0,0118	-	-	-	-
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-0,0142	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipoglikemia nocna	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Transplantacja	-	-	-	-0,075	-	-	-	-	-	-	-	-
Owzrodzenie	-	-	-	-	-	0,75	-	-	-	-	-	-
BMI +1	-	-0,014	-0,0061	-0,014	-	-	-	-	-0,0038	-	-	-
BMI -1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UTI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

PVD - choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*); VAS – skala wizualno-analogowa (ang. *visual analogue scale*); \* wyliczona różnica między użytecznością podstawową, a użytecznością dla określonego stanu; \*\* chorzy z otyłością lub bez; # brak danych odnośnie typu cukrzycy, ale stopa cukrzycowa dotyka częściej pacjentów z cukrzycą typu 2.

**Tabela 50. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 7.**

Badanie	Redekop 2004 <sup>131</sup>	Rhodes 2012 <sup>132,AAA</sup>	Ridderstrale 2013 <sup>133</sup>	Roux 2008 <sup>131</sup>	Sabale 2014	Samyshkin 2012 <sup>132</sup>	Schaufler 2010 <sup>133</sup>	Schwarz 2008 <sup>134</sup>	Sharma 2003 <sup>135A</sup>	Sulli 2010 <sup>136</sup>	Steen Carlsson 2014 <sup>137</sup>	Tengs 2000 <sup>138</sup>
Źródło/metoda pomiaru	TTO	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne QWB-SA	wtórne	TTO	EQ-5D	wtórne	.
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	.	.	.	0,663/0,650*	.	0,814	0,689	-0,22	.	0,85	.	.
Choroba niedokrwienna serca	.	0,947, 0,64, 0,88	.	0,647/0,623**	-0,090	.	.	-0,09	.	.	-0,028	.
Zawał mięśnia sercowego	.	.	.	.	-0,055	-0,129	-0,052	-0,055	.	.	-0,028	.
Niewydolność serca	.	.	.	.	-0,108	-0,181*	.	-0,108	.	.	-0,028	.
Udar mózgu	.	0,50, 0,31	.	0,599/0,599**	-0,164	-0,181	-0,044 (TIA lub udar)	-0,164	.	.	-0,115	.
Amputacja	0,68^^, 0,63^^^	0,80, 0,55	.	.	-0,280	-0,109	-0,105	-0,280	.	.	-0,272	.
Utrata wzroku	.	0,69, 0,38	.	.	-0,074	-0,244*	-0,043 <sup>§</sup> -0,170	-0,074 <sup>§</sup>	0,79**	.	-0,057	.
Schyłkowa niewydolność nerek	.	0,61, 0,35	.	.	-0,263	-0,210 (hemodializa), 0,202 (dializa otrzewnowa)	.	-0,265	.	.	-0,175	0,75***
Hipoglikemia ciężka	.	.	.	.	-0,047	.	.	.	.	.	-0,054	.
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	.	.	-0,0142	.	-0,0142	.	.	.	.	.	-0,003	.
Hipoglikemia nocna	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Transplantacja	.	.	.	.	.	-0,032	-0,076	.	.	.	.	.
Owzrodzenie	0,75^	.	.	.	.	-0,064*	-0,099	.	.	.	.	.
BMI +1	.	.	-0,01 -0,0061 (SA)	.	-0,014	.	.	.	.	.	-0,006	.
BMI -1	.	.	.	.	+0,014	.	.	.	.	.	.	.
UTI	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Badanie	Redekop 2004 <sup>128</sup>	Rhodes 2012 <sup>129,###</sup>	Ridderstrale 2013 <sup>130</sup>	Roux 2008 <sup>131</sup>	Sabale 2014	Samyshkin 2012 <sup>132</sup>	Schaufler 2010 <sup>133</sup>	Schwarz 2008 <sup>134</sup>	Sharma 2003 <sup>135*</sup>	Solli 2010 <sup>136</sup>	Steen Carlsson 2014 <sup>137</sup>	Tengs 2000 <sup>138</sup>
GI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

QWB-SA - samodzielnie wypełniany przez pacjenta kwestionariusz ogólny używany do oceny jakości życia (ang. *Self-Administered Quality of Well Being Index*); TTO – metoda handlowania czasem (ang. *time trade-off*); \* wyliczona różnica między użytecznością podstawową, a użytecznością dla określonego stanu; ^ użyteczność dla stanu: owrzodzenie stóp bez amputacji ^^ użyteczność dla stanu: brak owrzodzenia stóp, wcześniejsza amputacja ^^^ użyteczność dla stanu: owrzodzenie stóp, wcześniejsza amputacja; \*\* użyteczność stanu zdrowia; \*\*\* użyteczność stanu zdrowia: transplantacja nerek; § utrata wzroku w jednym oku; # nieokreślony typ cukrzycy; # mężczyźni/kobiety w wieku 40 lat; ## stan niezależny od występowania cukrzycy; ### przedstawiono wartości wymienione dla osób dorosłych.

**Tabela 51. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 8.**

Badanie	Tunis 2009 <sup>139</sup>	Tunis 2010 <sup>140</sup>	UKPDS 1999 <sup>141</sup>	Valentine 2007 <sup>142</sup>	Vexiau 2008 <sup>143</sup>	Warren 2004 <sup>144</sup>	Waugh 2010 <sup>145</sup>	Wexler 2006 <sup>146</sup>	Yu 2013 <sup>147</sup>	Zhang 2012 <sup>148</sup>	Zhou 2005 <sup>149</sup>
Źródło/metoda pomiaru	-	wtórne	EQ-5D i VAS	wtórne	EQ-5D	wtórne	wtórne	HIU-III	wtórne	EQ-5D	wtórne QWB-SA
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	0,783	-	-	0,801	-	-	0,70	-	0,80*	0,689**
Choroba niedokrwienna serca	-	-0,0412	-	-	-	-	-0,090	-0,11	-	0,81	-
Zawał mięśnia sercowego	-	-0,0409	-	-	-	-	-0,055	-	-0,055	-	-
Niewydolność serca	-	-0,0546	-	-	-	-	-0,108	-0,24	-	0,72	-0,052
Udar mózgu	-	-0,0524	-	-	-	-	-0,164	-0,07	-0,164	0,75 (TIA)	-0,044 (TIA lub udar)
Amputacja	-	-0,266	-	-	-	-	-0,280	-	-	0,70/0,67^	-0,105
Utrata wzroku	-	-0,0498	-	-	-	-	-0,074	-	-	-	-0,043 <sup>§</sup> -0,170
Schyłkowa niewydolność nerek	-	-	-	-	-	-	-0,263 (niewydolność nerek)	-	-	0,68/0,76^^	-0,078 (chorzy dializowani)
Hipoglikemia ciężka	-0,0118	-0,001503	-	-0,0121	-0,257	-0,15 przez 4 dni	-	-	-	-	-
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-0,0035	-4,767 × 10 <sup>-6</sup>	0,8 <sup>§</sup>	-0,0052	-0,068	-	-	-	-	-	-
Hipoglikemia nocna	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Badanie	Tunis 2009 <sup>139</sup>	Tunis 2010 <sup>140</sup>	UKPDS 1999 <sup>141</sup>	Valentine 2007 <sup>142</sup>	Vexiau 2008 <sup>143</sup>	Warren 2004 <sup>144</sup>	Waugh 2010 <sup>145</sup>	Wexler 2006 <sup>146</sup>	Yu 2013 <sup>147</sup>	Zhang 2012 <sup>148</sup>	Zhou 2005 <sup>149</sup>
Transplantacja	-0,03	-0,03	-	-	-	-	-	-	-	0,83	-
Dwuzrodzenie		-0,090/-0,0140 <sup>§§</sup>	-								
BMI +1	*	*	-	*	*	*	-0,0061 -0,0057	*	*	*	*
BMI -1	*	*	-	*	*	*	*	*	*	*	*
UTI			-					-			
GI			-					-			

HUI - the Health Utilities Index; § utrata wzroku w jednym oku; QWB-SA - samodzielnie wypełniany przez pacjenta kwestionariusz ogólny używany do oceny jakości życia (ang. *Self-Administered Quality of Well Being Index*); VAS - skala wizualno-analogowa (ang. *visual analogue scale*); § nie określono typu hipoglikemii; §§ niezakażony/zakażony; ^ jednej nogi/obu nóg; ^^ chorzy dializowani/nie dializowani \* w tym chorzy z powikłaniami; \*\* mężczyźni 0,651 dla kobiet).

## 6.9 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTM i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.<sup>150,151</sup>

Stabilność wyników scenariuszy analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 6.9.1), i probabilistyczną analizę (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 6.9.2).

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

### 6.9.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

Kluczowe dane wejściowe do modelu obejmowały:

- skuteczność i bezpieczeństwo terapii oraz dawkowanie leków,
- wartości użyteczności (BMI),
- oraz oszacowane koszty (powikłań i komparatora oraz BMI).

W ramach podstawowych założeń modelu znajdują się również:

- wartość progowa HbA<sub>1c</sub> oraz zmiana masy ciała w czasie,
- horyzont czasowy,
- dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych.

Wszystkie badane scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli (patrz Tabela 52), a opis przedstawiono poniżej (oraz w odpowiednich rozdziałach dotyczących zmienianych parametrów).

#### Dyskontowanie (SA 1A, SA1B, SA1C)

Wartości stopy dyskontowej są przedmiotem analizy wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTM (5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów).

---

### Horyzont czasowy (SA 2)

Ze względu na niepewny charakter parametru, w ramach analizy wrażliwości testowano 20-letni horyzont czasowy, zgodnie z wcześniej złożoną dokumentacją do AOTM i NICE. Biorąc pod uwagę przeciętną długość trwania życia w Polsce i wiek wejściowy do modelu, 20 lat wydaje się minimalną wartością mogącą pokryć okres leczenia.

### Koszty powikłań (w tym hipoglikemii, SA 3A, SA 3B)

Ze względu na alternatywne wartości kosztów leczenia powikłań cukrzycy w Polsce (powikłania uwzględnione w modelu CORE, Szmurło 2011<sup>60</sup>), podane w EUR na rok 2011, które po przeliczeniu na PLN i uwzględnieniu współczynników inflacji różnią się maksymalnie o ok. 20% (patrz rozdz. 6.6.4), w ramach analizy wrażliwości odchyłono koszty leczenia powikłań o  $\pm 20\%$  (również dla powikłań nieanalizowanych we wspomnianych publikacjach ze względu na brak innych bardziej wiarygodnych danych).

### Koszty związane z przyrostem masy ciała (SA 4)

W ramach analizy podstawowej w modelu uwzględniono dodatkowe koszty związane z przyrostem masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2 (patrz rozdz. 0). Ze względu na brak danych w warunkach polskich, oszacowanie dodatkowych kosztów związanych z przyrostem masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2 oparto na wynikach badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii (w latach 2000-2002).<sup>61</sup> Z powodu braku specyficznych danych polskich w analizie wrażliwości przyjęto brak kosztów związanych ze zmianą BMI w celu zbadania ich wpływu na wyniki analizy.

### Koszty komparatora (koszty całego ramienia, SA 5A, SA 5B)

W ramach analizy wrażliwości testowano zmianę kosztów ramienia komparatora jako jeden z kluczowych parametrów analizy o  $\pm 10\%$  (założenie arbitralne - uznano, iż potencjalne niewielkie zmiany w dawkowaniu leków lub kosztów w kolejnych Obwieszczeniach MZ wpłyną w niewielkim stopniu na zmianę kosztów ramienia komparatora i są pokryte przez odchylenie kosztów o  $\pm 10\%$ ). Koszty roczne ramienia komparatora odchyłone o  $\pm 10\%$  - patrz Tabela 53.

### Koszty insuliny (SA 6)

W aktualnej wersji modelu istnieje możliwość przypisania kosztów insuliny tak, aby uwzględnić zmiany dawki od zmian w masie ciała chorego w czasie przebiegu symulacji (koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych są stałe). Związane jest to ze specyfiką podawania insuliny (w ChPL dla insuliny dawkowanie podawane jest na kg masy ciała<sup>152</sup>). W analizie wrażliwości zbadano wpływ uwzględnienia zmiennych kosztów leczenia insuliny w następstwie zmian w masie ciała chorego w czasie przebiegu symulacji (koszty terapii przyjęte w ramach tej analizy wrażliwości patrz Tabela 54). W tym celu przeliczono dawkowanie przyjęte w analizie podstawowej (patrz rozdz. 6.5.1.1 i 6.5.1.2) na kilogram masy ciała przy uwzględnieniu średniej masy ciała chorych w badaniach klinicznych (patrz rozdz. 6.6.4.1 i 6.6.5.1; dla uproszczenia obliczeń



dawkowania na kilogram masy ciała w kolejnych liniach leczenia przyjęto tę samą wyjściową masę ciała co dla pierwszej linii w modelu).

#### Utrata użyteczności związana z BMI (SA 7A, 7B, 7C)

Ze względu na niepewny charakter parametru w ramach analizy wrażliwości testowano wartości przyjęte w innych analizach dla dapagliflozyny (patrz rozdz. 6.4). Alternatywne wartości tego parametru przyjęto w oparciu o badanie Bagust 2005<sup>73</sup> – wartość podstawowa (zmiana BMI o 1 jednostkę powoduje zmianę użyteczności  $\pm 0,0061$ ) i wartość skorygowana z powodu zakresu wartości użyteczności odpowiadającego metodzie użytej w badaniu (zmiana BMI o 1 jednostkę powoduje zmianę użyteczności  $\pm 0,0038$ ) – oraz badanie Caro 2007<sup>33</sup> (zmiana BMI o 1 jednostkę powoduje zmianę użyteczności  $\pm 0,0140$ ).

#### Wartość progowa HbA<sub>1c</sub> (SA 8)

W analizie wrażliwości analizowano wartość graniczną HbA<sub>1c</sub> w oparciu o zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r.<sup>29</sup> (tj. 7%) – patrz rozdz. 6.3.1.

#### Zmiana w czasie masy ciała (SA 9)

W analizie wrażliwości przyjęto utrzymywanie efektu i czas do utraty efektu w ramieniu dapagliflozyny jak dla ramienia komparatora (patrz rozdz. 6.5.2).

#### Dawkowanie (SA 10)

W analizie podstawowej dla obu analizowanych porównań przyjęto dawkowanie w oparciu o badania kliniczne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii. W ramach analizy wrażliwości przyjęto dawkowanie zgodne ze zdefiniowanymi dawkami dobowymi według Światowej Organizacji Zdrowia (patrz Tabela 25 w rozdz. 6.6.4.1 dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU oraz Tabela 28 w rozdz. 6.6.5.1 dla porównania DAPA+INS±OAD vs INS±OAD).

#### Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych terapii (SA 11A dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU oraz SA 11A i SA 11B dla porównania DAPA+INS±OAD vs INS±OAD)

Dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU w analizie podstawowej przyjęto wartości skuteczności i bezpieczeństwa dla ramienia dapagliflozyny z raportu klinicznego z badania Matthaai 2014 (CSR<sup>35</sup>) dotyczącego oceny punktów końcowych po [REDACTED] jako porównywalny horyzont do analizowanego w badaniu LAED-5 dla insuliny – 26 tyg. Jako iż maksymalny efekt terapeutyczny osiągany jest w dłuższym czasie, w analizie wrażliwości uwzględniono wartości z CSR dotyczącego oceny punktów końcowych po [REDACTED]. Należy pamiętać, że związane jest to z ograniczeniem wyników porównania DAPA z insuliną ze względu na prawie 2-krotnie krótszy horyzont czasowy w badaniu LEAD 5. Parametry skuteczności i bezpieczeństwa przyjęte w analizie wrażliwości (scenariusz 11A) przedstawiono w rozdz. 6.5.2.1 (patrz Tabela 13).

Dla porównania DAPA+INS±OAD vs INS±OAD w analizie podstawowej przyjęto wartości skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badania Wilding 2012.<sup>39</sup> Wartości te odpowiadają 48-tyg okresowi obserwacji i zostały przyjęte w analizie podstawowej jako najbardziej zbliżone do rocznego okresu. Wartości parametrów z okresu przedłużonego do 2 lat (publikacja Wilding 2014<sup>45</sup>) pokazują, że efekt terapeutyczny w długim okresie zaczyna się zmniejszać ze względu na specyfikę choroby, stąd nie jest właściwe przyjęcie parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w podstawowej analizie w oparciu o tak długi okres obserwacji, jednakże wpływ tych wartości na wyniki analizy postanowiono pokazać w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 11A). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości analizowano również wartości z badania dla okresu 24-tyg., odpowiadającego okresowi oceny pierwszorzędnego punktu końcowego (scenariusz 11B). Jednakże, patrząc na obniżenie poziomu HbA<sub>1c</sub> po 24 i 48 tyg. można zauważyć, że okres 24 tyg. jest za krótki do oszacowania maksymalnego efektu terapeutycznego terapii, stąd nie analizowano go w ramach analizy podstawowej. Wyniki oceny bezpieczeństwa w badaniu nie przedstawiono dla okresu 24 tyg., stąd w ramach analizowanego scenariusza analizy wrażliwości przyjęto wartości jak dla 48 tyg. Parametry skuteczności i bezpieczeństwa przyjęte w analizie wrażliwości (scenariusze 11A i 11B) przedstawiono w rozdz. 6.5.2.2 (patrz Tabela 18 i Tabela 17).

#### Równania ryzyka występowania zdarzeń klinicznych (SA 12)

Występowanie zdarzeń klinicznych związanych z cukrzycą, w tym makro- i mikronaczyniowych powikłań, jest modelowane w ciągu zadanego horyzontu czasowego zgodnie z oszacowaniami ryzyka, które zależą od takich czynników ryzyka, jak np.: wiek pacjenta, HbA<sub>1c</sub> i wcześniejsze zdarzenia. W modelu istnieje możliwość wyboru dwóch zestawów równań ryzyka występowania zdarzeń klinicznych związanych z cukrzycą - w oparciu o badania UKPDS 68<sup>16</sup> i UKPDS 82<sup>26</sup> (patrz rozdz. 6.1). Równania z badania UKPDS 68 były powszechnie stosowane w modelowaniu chorych z cukrzycą i wielokrotnie zwalidowane i w związku z tym zostały uwzględnione w analizie podstawowej. Równania w oparciu o badanie UKPDS 82<sup>26</sup> zostały opublikowane niedawno i nie są jeszcze powszechnie stosowane i zwalidowane, a ich dokładność w przewidywaniu częstości występowania zdarzeń klinicznych nie jest jeszcze ustalona, w związku z czym badano ich wpływ na wyniki analizy w ramach analizy wrażliwości.

**Tabela 52. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).**

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość parametru przed zmianą – BC (źródło)	Wartość parametru po zmianie – SA (źródło)	Oznaczenie scenariuszy
dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (wytyczne AOTM, , patrz rozdz. 6.7)	alternatywy w oparciu o wytyczne AOTM: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów	SA 1A (dyskontowanie: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych) SA 1B (dyskontowanie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych) SA 1C (dyskontowanie: 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów)
horyzont czasowy	40-letni (horyzont dożywotni, maksymalny horyzont w modelu, patrz rozdz. 4)	20-letni (zgodnie z dokumentacją dla leku Forxiga® złożoną do NICE <sup>69</sup> )	SA 2 (horyzont 20-letni)
koszty powikłań	patrz rozdz. 6.6.4 Tabela 31 (Grzeszczak 2012 z uwzględnieniem współczynników inflacji, Łasocha 2013, założenia, wytyczne Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Kiliś-Pstrusińska 2012, Obwieszczenie MZ na wrzesień 2014, Zarządzenia NFZ, dane sprzedażowe NFZ)	BC +20% - patrz rozdz. 6.6.4 Tabela 32 BC -20% - patrz rozdz. 6.6.4 Tabela 33 (odchylenie kosztów pokrywa różnice w kosztach między publikacją Grzeszczak 2012 a Szmurło 2011 – patrz rozdz. 6.6.4, dla pozostałych powikłań założono takie same odchylenie ze względu na brak innych bardziej wiarygodnych danych)	SA 3A (koszty powikłań +20%) SA 3B (koszty powikłań -20%)
koszty BMI	uwzględniono (w oparciu o wyniki badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii w latach 2000-2002 <sup>61</sup> ; patrz Tabela 34 w rozdz. 0)	nie uwzględniono (założenie konserwatywne uwzględniające brak specyficznych danych polskich)	SA 4 (brak kosztów BMI)
koszty komparatora (koszty całego ramienia)	patrz Tabela 26 w rozdz. 6.6.4.2 i Tabela 29 w rozdz. 6.6.5.2 (Obwieszczenie MZ <sup>46</sup> , dane NFZ <sup>50</sup> )	patrz Tabela 53 (założenie konserwatywne uwzględniające możliwe niewielkie wahania dawkowania leków oraz kosztów w kolejnych	SA 5A (koszty komparatora +10%) SA 5B (koszty komparatora -10%)

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość parametru przed zmianą - BC (źródło)	Wartość parametru po zmianie - SA (źródło)	Oznaczenie scenariuszy
koszty insuliny	koszty stałe (analogicznie jak dla pozostałych leków - założenie arbitralne; patrz Tabela 26 w rozdz. 6.6.4.2 i Tabela 29 w rozdz. 6.6.5.2)	Obwieszczeniach MZ) koszty zmienne w następstwie zmian w masie ciała chorego w czasie przebiegu symulacji (ze względu na specyfikę podawania/dawkowania insuliny - ChPL <sup>128</sup> ; patrz Tabela 54)	SA 6 (koszty insuliny na kg)
utrata użyteczności związana z BMI	wzrost BMI o 1 j. - zmiana użyteczności o -0,0472, spadek BMI o 1 j. - zmiana użyteczności o +0,0171 (Lane 2014, patrz rozdz. 6.4)	spadek/wzrost BMI o 1 j. odpowiada zmianie użyteczności o: ±0,0061 (Bagust 2005); ±0,0038 (Bagust 2005 - wartość skorygowana z powodu zakresu wartości użyteczności odpowiadającego metodzie użytej w badaniu); ±0,014 (Caro 2007) - patrz rozdz. 6.4	SA 7A (użyteczność BMI - Bagust 2005) SA 7B (użyteczność BMI - Bagust 2005 skorygowany) SA 7C (użyteczność BMI - Caro 2007)
wartość progowa HbA <sub>1c</sub>	w oparciu o wartości wyjściowe w badaniach klinicznych: 8,26% (DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU, średnia z badań Natthaei 2013 i LEAD 5); 8,53% (DAPA+INS±OAD vs INS±OAD, Wilding 2012) - zgodnie z wcześniejszą dokumentacją dla dapagliflozyny złożoną do AOTMi NICE <sup>1379</sup>	7% (zgodnie z wytycznymi PTD <sup>28</sup> , patrz rozdz. 6.3.1)	SA 8 (wartość progowa HbA <sub>1c</sub> 7%)
zmiana w czasie masy ciała dla DAPA	utrzymywanie efektu: 2 lata, czas do utraty efektu: 1 rok (pierwotne założenia autorów modelu związane ze specyfiką terapii)	utrzymywanie efektu: 1 rok, czas do utraty efektu: brak (tj. jak dla ramienia komparatora - założenie konserwatywne)	SA 9 (zmiana w czasie masy ciała dla DAPA)
dawkowanie	w oparciu o badania kliniczne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii - patrz Tabela 25 w rozdz. 6.6.4.1 dla DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU oraz Tabela 28 w rozdz. 6.6.5.1	dawkowanie zgodne z DDD wg WHO - patrz Tabela 25 w rozdz. 6.6.4.1 dla DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU oraz Tabela 28 w rozdz. 6.6.5.1 dla DAPA+INS±OAD vs INS±OAD	SA 10 (dawkowanie wg DDD)

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość parametru przed zmianą – BC (źródło)	Wartość parametru po zmianie – SA (źródło)	Oznaczenie scenariuszy
	dla DAPA+INS±OAD vs INS±OAD		
skuteczność i bezpieczeństwo	DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU: skuteczność dla ramienia DAPA przyjęta ██████████ obserwacji (raport z badania Matthaer 2014 - CSR <sup>35</sup> ) ze względu na porównywalny horyzont do analizowanego w badaniu LAED-5 dla insuliny – 26 tyg. DAPA+INS±OAD vs INS±OAD: wyniki 48-tyg. obserwacji w badaniu Wilding 2012 jako najbardziej zbliżone do rocznego okresu#	DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU: skuteczność dla ramienia DAPA przyjęta z ██████████ obserwacji – założenie związane z tym, iż maksymalny efekt terapeutyczny osiągany jest w dłuższym czasie niż 24 tyg.* DAPA+INS±OAD vs INS±OAD: wyniki z dłuższej (2 lata, Wilding 2014) i krótszej (24 tyg., Wilding 2012) obserwacji – alternatywne okresy analizowane w badaniu Wilding 2012##	DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU: SA 11 (skuteczność i bezpieczeństwo z przedłużonej obserwacji) DAPA+INS±OAD vs INS±OAD: SA 11A (skuteczność i bezpieczeństwo z przedłużonej obserwacji) SA 11B** (skuteczność z krótszej obserwacji)
równania ryzyka występowania zdarzeń klinicznych	w oparciu o badanie UKPDS 68 <sup>16</sup> – powszechnie stosowane i wielokrotnie zwalidowane	w oparciu o badanie UKPDS 82 <sup>26</sup> – nowe, nie były jeszcze szeroko stosowane i zwalidowane	SA 12 (równań ryzyka wg UKPDS 82)

DDD - zdefiniowane dawki dobowe; WHO - Światowa Organizacja Zdrowia; \* należy pamiętać, że scenariusz ten związany jest z ograniczeniem wyników porównania DAPA z insuliną ze względu na prawie 2-krotnie krótszy horyzont czasowy w badaniu LEAD 5; \*\* tylko dla porównania DAPA+INS±OAD vs INS±OAD; # Wartości wprowadzane do modelu powinny dotyczyć rocznego okresu obserwacji (w modelu wartości te przeliczane są na cykle 6-miesięczne); ## należy pamiętać, że okresy te nie są właściwe dla oszacowania maksymalnego efektu terapeutycznego terapii (patrz opis w tekście).

**Tabela 53. Koszty ramienia komparatora w analizowanych scenariuszach.**

Terapia	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ+pacjenta		
	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (BC +10%)	Analiza wrażliwości (BC -10%)	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (BC +10%)	Analiza wrażliwości (BC -10%)
INS+MET+SUL	1 273,74	1 401,12	1 146,37	2 155,94	2 371,53	1 940,35
INS±OAD	2 375,64	2 613,20	2 138,08	3 294,37	3 623,81	2 964,94

**Tabela 54. Koszty terapii rocznej zawierającej insulinę – analiza wrażliwości.**

Terapia	Dawka insuliny, IU/kg	Koszt insuliny na kg masy ciała		Koszty łączne ramienia (tj. leki bez insuliny oraz paski i nakłuwacze)	
		Perspektywa NFZ, PLN	Perspektywa NFZ+pacjenta, PLN	Perspektywa NFZ, PLN	Perspektywa NFZ+pacjenta, PLN
<b>DAPA+MET+SUL vs INS+MET+SUL</b>					
DAPA+MET+SU	nie dotyczy				
INS+MET+SUL (I linia)	0,2777	0,02	0,02	659,68	1 442,73
INS+MET (II linia)	0,4629	0,03	0,04	542,50	1 213,80
intensyfikacja insulinoterapii (III linia)	0,6943	0,05	0,06	1 064,02	1 832,30
<b>DAPA+INS±OAD vs INS±OAD</b>					
DAPA+INS±OAD (I linia)	0,8316	0,06	0,07	■	■
intensyfikacja insulinoterapii w ramieniu interwencji (II linia)	1,2473	0,09	0,10	1 064,02	1 832,30
INS±OAD (I linia)	0,7857	0,06	0,06	489,96	1 104,23
intensyfikacja insulinoterapii w ramieniu komparatora (II linia)	1,1786	0,08	0,10	1 064,02	1 832,30

## 6.9.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (tj. przeprowadzono 1 000 symulacji z parametrami modelu wybranymi losowo z ich rozkładów) dla analizy podstawowej (2 porównania z obu perspektyw).

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

Wyniki analizy przedstawiono w postaci graficznej za pomocą:

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

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

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

**Tabela 55. Parametry i rozkłady użyte w analizie probabilistycznej.**

Parametr	Średnia	SE	Typ rozkładu
<b>DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU</b>			
<b>demografia</b>			
wiek, lata	■	■	normalny
odsetek kobiet	■	■	normalny
czas trwania cukrzycy, lata	■	■	normalny
odsetek AC*	■	■	normalny
odsetek palących	■	■	normalny
<b>DAPA+MET+SU</b>			
<b>czynniki ryzyka</b>			
BMI, mmol/l	■	■	normalny
cholesterol całkowity, mmol/l	■	■	normalny

Parametr	Średnia	SE	Typ rozkładu
cholesterol HDL, mmol/l	████	████	normalny
SBP, mmHg	██████	████	normalny
HbA <sub>1c</sub> %	████	████	normalny
<b>skuteczność – cholesterol (1 linia)</b>			
zmiana stężenia cholesterolu HDL, mmol/l	██████	██████	normalny
zmiana stężenia cholesterolu całkowitego, mmol/l	██████	██████	normalny
<u>I linia</u>			
zmiana zawartości HbA <sub>1c</sub> %	████	████	normalny
zmiana masy ciała, kg	████	████	normalny
zmiana skurczowego ciśnienia krwi, mmHg	████	████	normalny
odsetek hipoglikemii (objawowych)	████	████	normalny
odsetek hipoglikemii (ciężkich)	████	████	normalny
odsetek UTI	████	████	normalny
odsetek GI	████	████	normalny
<u>II linia</u>			
zmiana zawartości HbA <sub>1c</sub> %	-1,1	0,22	normalny
zmiana masy ciała, kg	1,08	0,24	normalny
odsetek hipoglikemii (objawowych)	0,0108	0,0022	normalny
odsetek hipoglikemii (ciężkich)	0,037	0,007	normalny
<u>III linia</u>			
zmiana zawartości HbA <sub>1c</sub> %	-1,11	0,22	normalny
zmiana masy ciała, kg	1,9	0,38	normalny
odsetek hipoglikemii (objawowych)	0,616	0,123	normalny
odsetek hipoglikemii (ciężkich)	0,022	0,004	normalny
<b>INS+MET+SU</b>			
<b>czynniki ryzyka</b>			
BMI, mmol/l	30,99	0,31	normalny
cholesterol całkowity, mmol/l	4,57	2,82	normalny
cholesterol HDL, mmol/l	1,21	0,76	normalny
SBP, mmHg	134,23	0,69	normalny
HbA <sub>1c</sub> %	8,26	0,05	normalny
<b>skuteczność – cholesterol (1 linia)</b>			
zmiana stężenia cholesterolu HDL, mmol/l	-0,02	0,23345	normalny



Parametr	Średnia	SE	Typ rozkładu
zmiana stężenia cholesterolu całkowitego, mmol/l	0,07	0,005	normalny
<b>skuteczność i bezpieczeństwo</b>			
<u>I linia</u>			
zmiana zawartości HbA <sub>1c</sub> , %	-0,85	0,14	normalny
zmiana masy ciała, kg	2,02	0,51	normalny
zmiana skurczowego ciśnienia krwi, mmHg	1,94	0,51	normalny
odsetek hipoglikemii (objawowych)	0,289	0,058	normalny
odsetek hipoglikemii (ciężkich)	0,000	0,000	normalny
odsetek UTI	0,013	0,003	normalny
odsetek GI	0	0	normalny
<u>II linia</u>			
zmiana zawartości HbA <sub>1c</sub> , %	-1,1	0,22	normalny
zmiana masy ciała, kg	1,08	0,24	normalny
odsetek hipoglikemii (objawowych)	0,0108	0,0022	normalny
odsetek hipoglikemii (ciężkich)	0,037	0,007	normalny
<u>III linia</u>			
zmiana zawartości HbA <sub>1c</sub> , %	-1,11	0,22	normalny
zmiana masy ciała, kg	1,9	0,38	normalny
odsetek hipoglikemii (objawowych)	0,616	0,123	normalny
odsetek hipoglikemii (ciężkich)	0,022	0,004	normalny
<b>DAPA+INS±OAD vs INS±OAD</b>			
<b>demografia</b>			
wiek, lata	59,31	0,29	normalny
odsetek kobiet	0,552	0,110	normalny
czas trwania cukrzycy, lata	13,59	0,26	normalny
odsetek AC*	0,024	0,005	normalny
odsetek palących	0,31	0,06	normalny
DAPA+insulina±OAD			
<b>czynniki ryzyka</b>			
BMI, mmol/l	33,23	0,22	normalny
cholesterol całkowity, mmol/l	4,75	1,53	normalny
cholesterol HDL, mmol/l	1,23	0,48	normalny
SBP, mmHg	138,52	0,60	normalny

Parametr	Średnia	SE	Typ rozkładu
HbA <sub>1c</sub> %	8,53	0,03	normalny
<b>skuteczność – cholesterol (1 linia)</b>			
zmiana stężenia cholesterolu HDL, mmol/l	0,08833	0,01912	0,05009
zmiana stężenia cholesterolu całkowitego, mmol/l	0,03262	0,08341	-0,1342
<b>skuteczność i bezpieczeństwo</b>			
<u>I linia</u>			
zmiana zawartości HbA <sub>1c</sub> %	-1,01	0,06	normalny
zmiana masy ciała, kg	-1,61	0,27	normalny
zmiana skurczowego ciśnienia krwi, mmHg	-4,09	0,27	normalny
odsetek hipoglikemii (objawowych)	0,53571	0,10714	normalny
odsetek hipoglikemii (ciężkich)	0,000	0,000	normalny
odsetek UTI	0,10204	0,02041	normalny
odsetek GI	0,10714	0,02143	normalny
<u>II linia</u>			
zmiana zawartości HbA <sub>1c</sub> %	-1,11	0,22	normalny
zmiana masy ciała, kg	1,9	0,38	normalny
odsetek hipoglikemii (objawowych)	0,616	0,123	normalny
odsetek hipoglikemii (ciężkich)	0,022	0,004	normalny
<b>INS±OAD</b>			
<b>czynniki ryzyka</b>			
BMI, mmol/l	33,23	0,22	normalny
cholesterol całkowity, mmol/l	4,75	1,53	normalny
cholesterol HDL, mmol/l	1,23	0,48	normalny
SBP, mmHg	138,52	0,60	normalny
HbA <sub>1c</sub> %	8,53	0,03	normalny
<b>skuteczność – cholesterol (1 linia)</b>			
zmiana stężenia cholesterolu HDL, mmol/l	0,06375	0,03863	normalny
zmiana stężenia cholesterolu całkowitego, mmol/l	-0,01856	0,10394	normalny
<b>skuteczność i bezpieczeństwo</b>			
<u>I linia</u>			
zmiana zawartości HbA <sub>1c</sub> %	-0,47	0,06	normalny
zmiana masy ciała, kg	0,82	0,27	normalny
zmiana skurczowego ciśnienia krwi, mmHg	-1,49	0,27	normalny

Parametr	Średnia	SE	Typ rozkładu
odsetek hipoglikemii (objawowych)	0,51777	0,10355	normalny
odsetek hipoglikemii (ciężkich)	0,00508	0,00102	normalny
odsetek UTI	0,05076	0,01015	normalny
odsetek GI	0,02538	0,00508	normalny
<b>II linia</b>			
zmiana zawartości HbA <sub>1c</sub> , %	-1,11	0,22	normalny
zmiana masy ciała, kg	1,9	0,38	normalny
odsetek hipoglikemii (objawowych)	0,616	0,123	normalny
odsetek hipoglikemii (ciężkich)	0,022	0,004	normalny
<b>wspólne dla wszystkich terapii</b>			
<b>użyteczności</b>			
spadek BMI o 1 j.	0,0171	0,0035	beta
wzrost BMI o 1 j.	0,0472	0,0049	beta
użyteczność początkowa w zależności od wieku: DAPA+MET+SU vs insulina+MET+SU	0,877	0,088	beta
użyteczność początkowa w zależności od wieku: DAPA+insulina±OAD vs insulina±OAD	0,875	0,088	beta
choroba niedokrwienna serca	0,090	0,0180	beta
zawał serca	0,055	0,0110	beta
zastoinowa niewydolność serca	0,108	0,0216	beta
udar	0,164	0,0328	beta
amputacja	0,280	0,0560	beta
utrata wzroku	0,074	0,0148	beta
ESRD	0,263	0,0526	beta
<b>koszty</b>			
<b>zakończone zgonem</b>			
zawał serca	9220,12	1844,02	gamma
zastoinowa niewydolność serca	3250,68	650,14	gamma
udar	2586,64	517,33	gamma
amputacja	7092,40	1418,48	gamma
ciężka hipoglikemia	691,86	69,19	gamma
kolejny udar	2586,64	517,33	gamma
kolejna amputacja	7092,40	1418,48	gamma
<b>niezakończone zgonem</b>			

Parametr	Średnia	SE	Typ rozkładu
choroba niedokrwienna serca	4516,19	903,24	gamma
zawał serca	11980,60	2396,12	gamma
zastoinowa niewydolność serca	3744,37	748,87	gamma
udar	15919,66	3183,93	gamma
amputacja	9283,86	1856,77	gamma
utrata wzroku	7092,40	1418,48	gamma
ESRD	78853,14	15770,63	gamma
ciężka hipoglikemia	691,86	69,19	gamma
owrzodzenie	7829,15	1565,83	gamma
kolejny zawał serca	11980,60	2396,12	gamma
kolejny udar	15919,66	3183,93	gamma
kolejna amputacja	9283,86	1856,77	gamma
<b>leczenie podtrzymujące</b>			
choroba niedokrwienna serca	4516,19	903,24	gamma
zawał serca	2952,85	590,57	gamma
zastoinowa niewydolność serca	3744,37	748,87	gamma
udar	8174,80	1634,96	gamma
amputacja	2266,79	453,36	gamma
utrata wzroku	1634,03	326,81	gamma
ESRD	75768,18	15153,64	gamma
owrzodzenie	0,00	0,00	gamma
kolejny zawał serca	0,00	0,00	gamma
kolejny udar	0,00	0,00	gamma
kolejna amputacja	0,00	0,00	gamma

AC - *Afro-Caribbean*, przyjęto odsetek rasy czarnej/Afroamerykanów z badań klinicznych.

## 6.10 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań,<sup>151</sup> w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **111 381 PLN/QALY**.<sup>153</sup>



## 7 Wyniki

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania:

- DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU – patrz rozdz. 7.1;
- DAPA+INS±OAD vs INS±OAD – patrz rozdz. 7.2.

Wyniki przedstawiono z obu analizowanych perspektyw.



Dla wszystkich porównań przedstawiono wyniki analizy podstawowej (oraz dodatkowo analizy probabilistycznej) i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości. Przeprowadzono również analizę progową dla analizowanych scenariuszy (tj. analizy podstawowej i scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości).

### 7.1 DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU

#### 7.1.1 Perspektywa NFZ

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

Rysunek 11. DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU krzywe przeżycia.

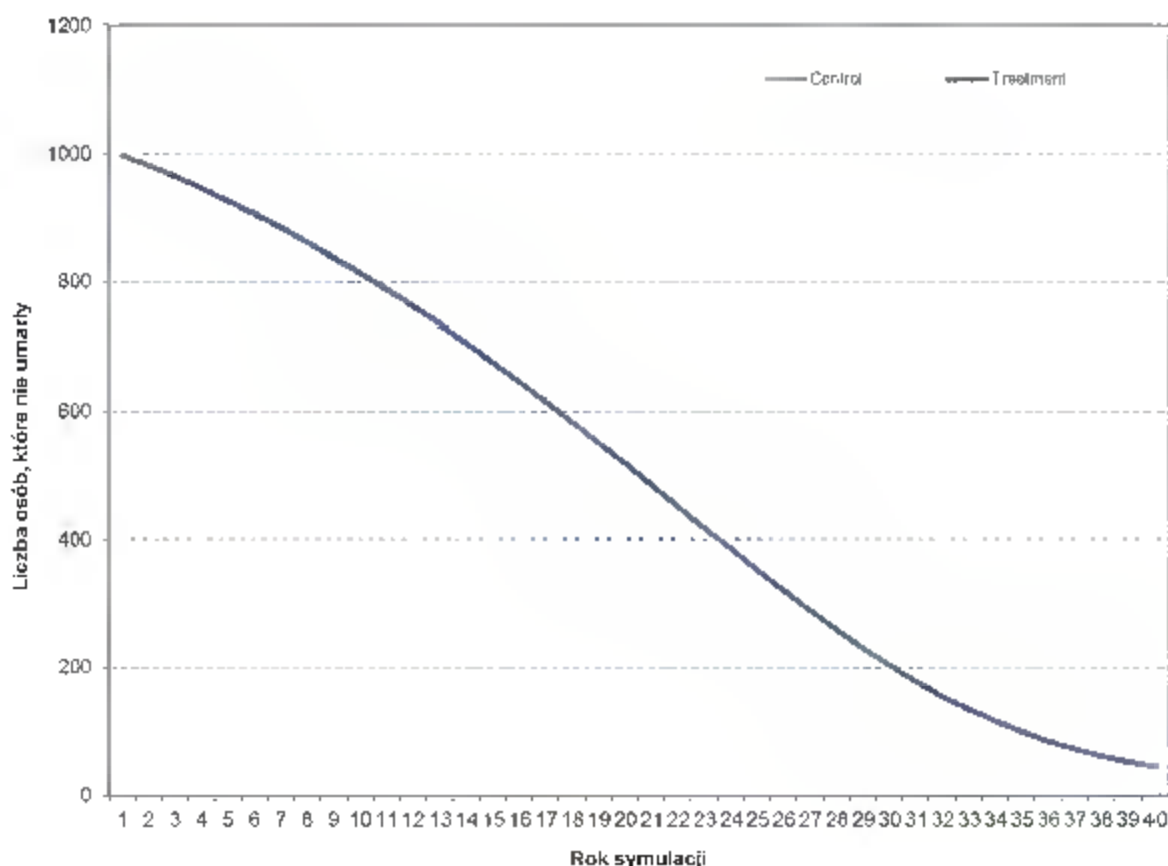


Tabela 56 przedstawia liczbę zdarzeń makro- i mikronaczyniowych dla obu opcji terapeutycznych, a Tabela 57 - liczbę epizodów hipoglikemii. Obydwie tabele dotyczą wyników dla kohorty 1 000 pacjentów. Leczenie dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika było związane z redukcją zdarzeń makro- i mikronaczyniowych, w tym zdarzeń makronaczyniowych zakończonych zgonem. Liczba przypadków hipoglikemii objawowej była mniejsza w grupie dapagliflozyny, jednakże hipoglikemia ciężka występowała rzadziej w ramieniu komparatora.



**Tabela 56. DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Skumulowana liczba powikłań (wielkość kohorty: 1000 pacjentów).**

Zdarzenia	INS+MET+SU		DAPA+MET+SU		Zdarzenia, których uniknięto
	niezakończony zgonem	zakończony zgonem	niezakończony zgonem	zakończony zgonem	
<b>makronaczyniowe</b>					
choroba niedokrwienna serca	■	■	■	■	■
zawał serca	■	■	■	■	■
zastoinowa niewydolność serca	■	■	■	■	■
udar	■	■	■	■	■
<b>mikronaczyniowe</b>					
utrata wzroku	■	■	■	■	■
nefropatia	■	■	■	■	■
amputacja	■	■	■	■	■
<b>zakończone zgonem łącznie</b>					
makronaczyniowe		■		■	■
mikronaczyniowe		■		■	■
inne		■		■	■

**Tabela 57. DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Epizody hipoglikemii – analiza podstawowa z perspektywy NFZ (wielkość kohorty: 1000 pacjentów).**

Zdarzenia	INS+MET+SU	DAPA+MET+SU	Zdarzenia, których uniknięto
hipoglikemia objawowa	■	■	■
ciężka hipoglikemia	■	■	■

**Tabela 58. Całkowity koszt leczenia powikłań dla 1 chorego (PLN): DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.**

Zdarzenia	INS+MET+SU	DAPA+MET+SU
<b>makronaczyniowe</b>		
choroba niedokrwienna serca	■	■
zawał serca	■	■
zastoinowa niewydolność serca	■	■
udar	■	■
<b>mikronaczyniowe</b>		
utrata wzroku	■	■



Zdarzenia	INS+MET+SU	DAPA+MET+SU
nefropatia	■	■
amputacja	■	■
<b>inne</b>		
hipoglikemia	■	■
działania niepożądane	■	■
leczenie	■	■
koszty BMI	■	■
<b>łącznie</b>	■	■

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU zebrano w poniższej tabeli.



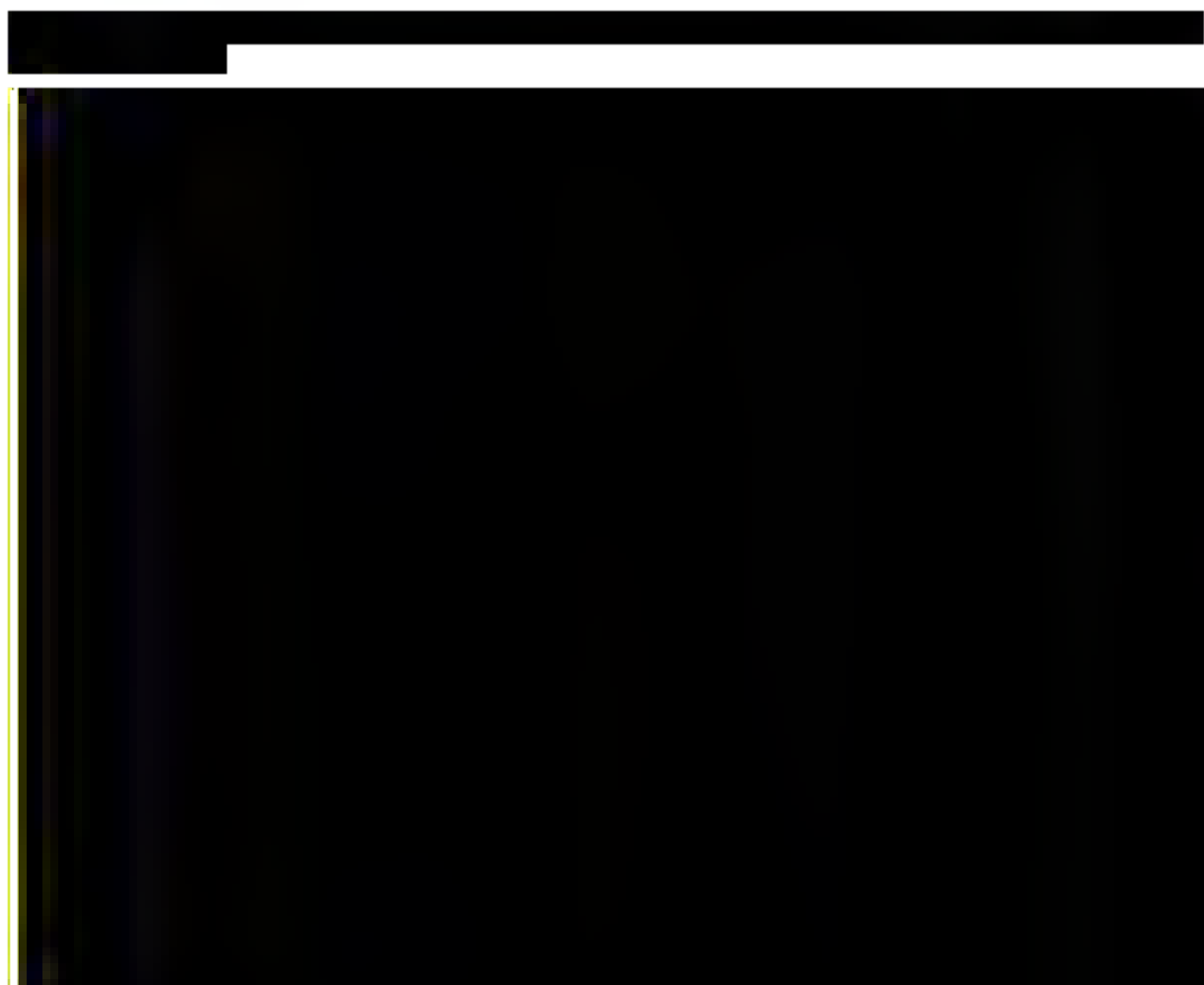
Tabela 59. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

Zdarzenia	INS+MET+SU	DAPA+MET+SU	DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU – różnica
koszty całkowite, PLN	■	■	■
QALY	■	■	■
koszt na QALY, PLN/QALY			■

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Większość wyników mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika niż insuliny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. W pozostałych kwadrantach

znalazła się mniejsza część wyników. Otrzymane wyniki z dużym prawdopodobieństwem wskazują na dapagliflozynę jako terapię kosztowo-efektywną.



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





Wyniki probabilistycznej analizy prawdopodobieństwa podsumowano w poniższej tabeli.

**Tabela 60. Wyniki probabilistycznej analizy prawdopodobieństwa: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.**

Wyniki inkrementalne na 1 pacjenta	Wartość średnia (95%CI)	Opłacalność kosztowa	Wartość
koszty, PLN	██████████	próg opłacalności, PLN/QALY	██████████
QALY	██████████	prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności, %	██████
ICUR, PLN/QALY	██████	prawdopodobieństwo podjęcia niewłaściwej decyzji	██████

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

### 7.1.2 Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

Krzywe przeżycia, liczbę zdarzeń makro- i mikronaczyniowych oraz liczbę epizodów hipoglikemii dla analizowanych terapii przedstawiono wraz z opisem w rozdz. 7.1.1 (patrz odpowiednio: Rysunek 11, Tabela 56, Tabela 57).

**Tabela 61. Całkowity koszt leczenia powikłań dla 1 chorego (PLN): DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza podstawowa z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.**

Zdarzenia	Insulina+ MET+SU	DAPA+ MET+SU
<b>makronaczyniowe</b>		
choroba niedokrwienna serca	■	■
zawał serca	■	■
zastoinowa niewydolność serca	■	■
udar	■	■
<b>mikronaczyniowe</b>		
utrata wzroku	■	■
nefropatia	■	■
amputacja	■	■
<b>inne</b>		
hipoglikemia	■	■
działania niepożądane	■	■
leczenie	■	■
BMI	■	■
<b>łącznie</b>	■	■

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU zebrano w poniższej tabeli.

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

**Tabela 62. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza podstawowa z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.**

Zdarzenia	INS+MET+SU	DAPA+MET+SU	DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU – różnica
koszty całkowite, PLN	■	■	■
QALY	■	■	■
koszt na QALY, PLN/QALY			■

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Większość wyników mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika niż insuliny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika. W pozostałych kwadrantach znalazła się mniejsza część wyników. Otrzymane wyniki z dużym prawdopodobieństwem wskazują na dapagliflozynę jako terapię kosztowo-efektywną.



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





Wyniki probabilistycznej analizy prawdopodobieństwa podsumowano w poniższej tabeli.

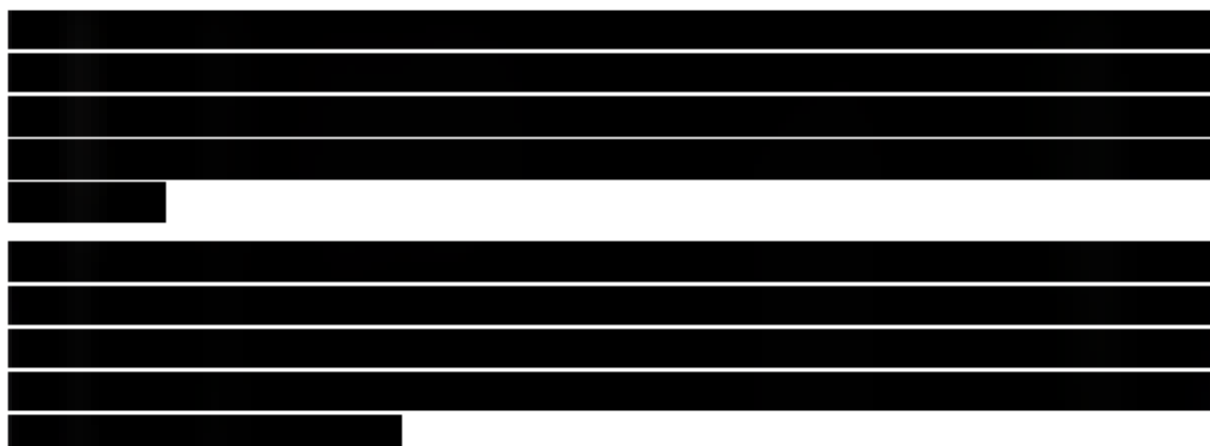
**Tabela 63. Wyniki probabilistycznej analizy prawdopodobieństwa: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza podstawowa z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.**

Wyniki inkrementalne na 1 pacjenta	Wartość średnia (95%CI)	Opłacalność kosztowa	Wartość
koszty, PLN	██████████	próg opłacalności, PLN/QALY	██████████
QALY	██████████	prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności, %	██████████
ICUR, PLN/QALY	██████████	prawdopodobieństwo podjęcia niewłaściwej decyzji	██████████

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

### 7.1.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej. Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) dla analizowanych scenariuszy przedstawiono również w postaci graficznej na poniższych wykresach słupkowych. Zestawienie parametrów w analizowanych scenariuszach znajduje się w rozdz. 6.9.1.



#### Wnioski z obu perspektyw

Największy wpływ na wyniki analiza ma zmiana wartości progowej HbA<sub>1c</sub> oraz wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała.

**Najniższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności** oszacowano dla scenariusza uwzględniającego zmianę wartości progowej HbA<sub>1c</sub> przyjętą na podstawie badań klinicznych na wskazaną przez polskie wytyczne leczenia chorych z cukrzycą, co prowadzi do szybszego przejścia z porównywanych terapii na leczenie kolejnej linii i w związku z tym do zbliżonych kosztów dla obu analizowanych ramion.

**Najwyższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności** oszacowano dla scenariusza 7B odpowiadającego zmianie wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie ze skorygowaną wartością z publikacji Bagust 2005. Przyjęcie użyteczności w oparciu o publikację Bagust 2005 wpływa na istotne zmniejszenie różnicy w QALY pomiędzy analizowanymi terapiami.

W przypadku obu perspektyw zmiana kosztów powikłań lub ramienia komparatora ma niewielki wpływ na wyniki analizy.



**Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza z perspektywy NFZ.**

Scenariusz	DAPA+MET+SU		INS+MET+SU		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
BC							
SA 1A							
SA 1B							
SA 1C							
SA 2							
SA 3A							
SA 3B							
SA 4							
SA 5A							
SA 5B							
SA 6							
SA 7A							
SA 7B							
SA 7C							
SA 8							
SA 9							
SA 10							
SA 11							
SA 12							

**Tabela 65. Wyniki analizy wrażliwości: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.**

Scenariusz	DAPA+MET+SU		INS+MET+SU		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	$\Delta$ QALY	$\Delta$ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
BC							
SA 1A							
SA 1B							
SA 1C							
SA 2							
SA 3A							
SA 3B							
SA 4							
SA 5A							
SA 5B							
SA 6							
SA 7A							
SA 7B							
SA 7C							
SA 8							
SA 9							
SA 10							
SA 11							
SA 12							





### 7.1.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **111 381 PLN/QALY**.

Wyniki dla analizy podstawowej z obu rozpatrywanych perspektyw opisano poniżej.

#### Perspektywa NFZ

Dla dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika stosowanej w cukrzycy typu 2 w porównaniu z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. **111 381 PLN/QALY**. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny [REDACTED]

#### Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

Dla dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika stosowanej w cukrzycy typu 2 w porównaniu z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. **111 381 PLN/QALY**. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny [REDACTED]

Tabela 66. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza z perspektywy NFZ.

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1C	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
SA 5A			
SA 5B			
SA 6			
SA 7A			
SA 7B			
SA 7C			
SA 8			
SA 9			
SA 10			
SA 11			
SA 12			

\* cena zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest w przybliżeniu równy wysokości progu opłacalności, tj. 111 381 PLN/QALY.

**Tabela 67. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.**

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
BC			
SA 1A			
SA 1B			
SA 1C			
SA 2			
SA 3A			
SA 3B			
SA 4			
SA 5A			
SA 5B			
SA 6			
SA 7A			
SA 7B			
SA 7C			
SA 8			

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
SA 9	██████████	██████████	██████████
SA 10	██████████	██████████	██████████
SA 11	██████████	██████████	██████████
SA 12	██████████	██████████	██████████

\* cena zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy której w spódczynnik kosztów -użyteczności jest w przybliżeniu równy wysokości proggu opłacalności, tj. 111 381 PLN/QALY.

## 7.2 DAPA+INS±OAD vs INS±OAD

### 7.2.1 Perspektywa NFZ

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

Rysunek 18. DAPA+INS±OAD vs INS±OAD krzywe przeżycia.

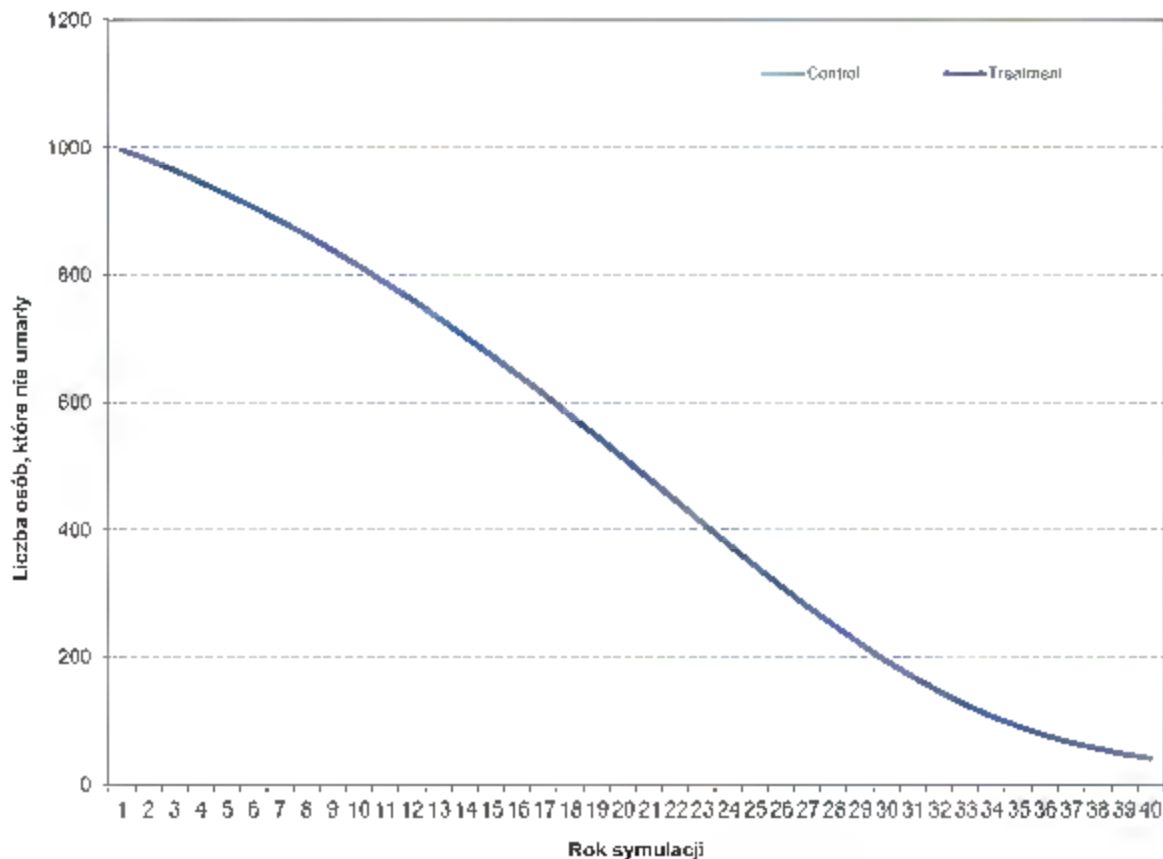


Tabela 68 przedstawia liczbę zdarzeń makro- i mikronaczyniowych dla obu opcji terapeutycznych, a Tabela 69 – liczbę epizodów hipoglikemii. Obydwie tabele dotyczą wyników dla kohorty 1 000 pacjentów. Leczenie dapagliflozyną w skojarzeniu z INS±OAD w porównaniu z INS±OAD było związane z redukcją zdarzeń makro- i mikronaczyniowych, w tym zakończonych zgonem. Liczba przypadków ciężkiej hipoglikemii była mniejsza w ramieniu leczonych dapagliflozyną.

**Tabela 68. Skumulowana liczba powikłań (wielkość kohorty: 1000 pacjentów): DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy NFZ.**

Zdarzenia	INS±OAD		DAPA+INS±OAD		Zdarzenia, których uniknięto
	niezakończony zgonem	zakończony zgonem	niezakończony zgonem	zakończony zgonem	
<b>makronaczyniowe</b>					
choroba niedokrwienna serca	■	■	■	■	■
zawał serca	■	■	■	■	■
zastoinowa niewydolność serca	■	■	■	■	■
udar	■	■	■	■	■
<b>mikronaczyniowe</b>					
utrata wzroku	■	■	■	■	■
nefropatia	■	■	■	■	■
amputacja	■	■	■	■	■
<b>zakończony zgonem łącznie</b>					
makronaczyniowe		■		■	■
mikronaczyniowe		■		■	■
inne		■		■	■

**Tabela 69. Epizody hipoglikemii (wielkość kohorty: 1000 pacjentów): DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy NFZ.**

Zdarzenia	INS±OAD	DAPA+INS±OAD	Zdarzenia, których uniknięto
hipoglikemia objawowa	■	■	■
ciężka hipoglikemia	■	■	■



**Tabela 70. Całkowity koszt leczenia powikłań dla 1 chorego (PLN): DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy NFZ.**

Zdarzenia	INS±OAD	DAPA+INS±OAD
<b>makronaczyniowe</b>		
choroba niedokrwienna serca	■	■
zawał serca	■	■
zastoinowa niewydolność serca	■	■
udar	■	■
<b>mikronaczyniowe</b>		
utrata wzroku	■	■
nefropatia	■	■
amputacja	■	■
<b>inne</b>		
hipoglikemia	■	■
działania niepożądane	■	■
leczenie	■	■
BMI	■	■
<b>łącznie</b>	■	■

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania DAPA+INS±OAD vs INS±OAD zebrano w poniższej tabeli.

■
■
■
■
■
■
■
■
■
■
■

**Tabela 71. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy NFZ.**

Zdarzenia	INS±OAD	DAPA+INS±OAD	DAPA+INS±OAD vs INS±OAD - różnica
koszty całkowite, PLN	■	■	■
QALY	■	■	■
<b>koszt na QALY, PLN/QALY</b>	<b>■</b>		

---

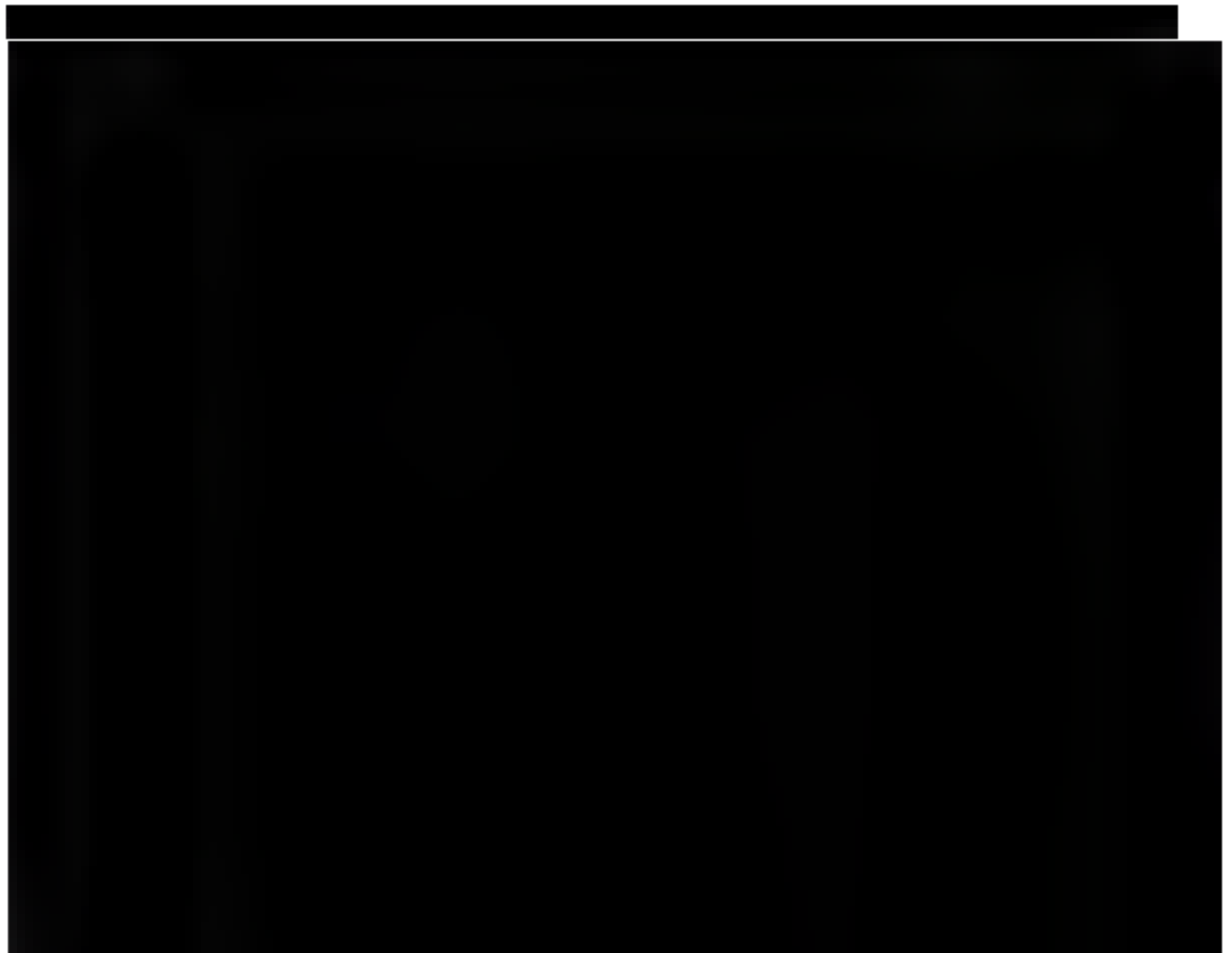
### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Większość wyników mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z INS±OAD niż INS±OAD. W pozostałych kwadrantach znalazła się mniejsza część wyników. Otrzymane wyniki z dużym prawdopodobieństwem wskazują na dapagliflozynę jako terapię kosztowo-efektywną.



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





Wyniki probabilistycznej analizy prawdopodobieństwa podsumowano w poniższej tabeli.

**Tabela 72. Wyniki probabilistycznej analizy prawdopodobieństw a: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.**

Wyniki inkrementalne na 1 pacjenta	Wartość średnia (95%CI)	Opłacalność kosztowa	Wartość
koszty, PLN		próg opłacalności, PLN/QALY	
QALY		prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności, %	
ICUR, PLN/QALY		prawdopodobieństwo podjęcia niewłaściwej decyzji	

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



**Tabela 74. Wyniki analizy kosztów-żyteczności: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.**

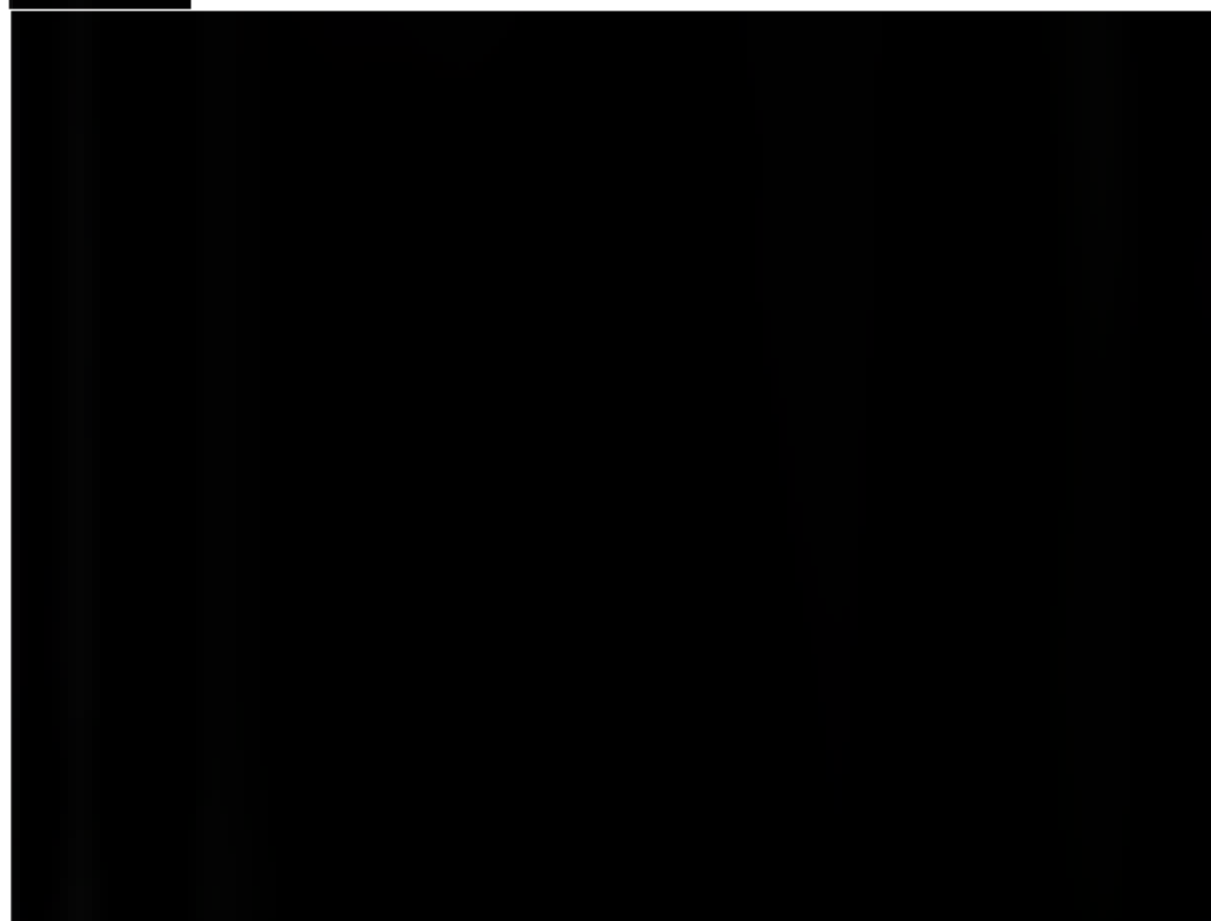
Zdarzenia	INS±OAD	DAPA+INS±OAD	DAPA+INS±OAD vs INS±OAD - różnica
koszty całkowite, PLN	■	■	■
QALY	■	■	■
koszt na QALY, PLN/QALY			■

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Większość wyników mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z INS±OAD niż INS±OAD. W pozostałych kwadrantach znalazła się mniejsza część wyników. Otrzymane wyniki z dużym prawdopodobieństwem wskazują na dapagliflozynę jako terapię kosztowo-efektywną.



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



Wyniki probabilistycznej analizy prawdopodobieństwa podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 75. Wyniki probabilistycznej analizy prawdopodobieństwa: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Wyniki inkrementalne na 1 pacjenta	Wartość średnia (95%CI)	Opłacalność kosztowa	Wartość
koszty, PLN		próg opłacalności, PLN/QALY	
QALY		prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności, %	
ICUR, PLN/QALY		prawdopodobieństwo podjęcia niewłaściwej decyzji	

95%CI – 95% przedział ufności (ang. 95% *Confidence Interval*).

### 7.2.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej. Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) dla analizowanych scenariuszy przedstawiono również w postaci graficznej na poniższych wykresach słupkowych. Zestawienie parametrów w analizowanych scenariuszach znajduje się w rozdz. 6.9.1.

[Redacted content]

#### Wnioski z obu perspektyw

Największy wpływ na wyniki analiza ma zmiana wartości progowej HbA<sub>1c</sub> oraz wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała.

**Najniższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności** oszacowano dla scenariusza uwzględniającego zmianę wartości progowej HbA<sub>1c</sub> przyjętą na podstawie badań klinicznych na wskazaną przez polskie wytyczne leczenia chorych z cukrzycą, co prowadzi do szybszego przejścia z porównywanych terapii na leczenie kolejnej linii i w związku z tym do zmniejszenia różnicy w kosztach dla obu analizowanych ramion.

**Najwyższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności** oszacowano dla scenariusza 7B odpowiadającego zmianie wartości użyteczności związanej ze zmianą

masy ciała zgodnie ze skorygowana wartością z publikacji Bagust 2005. Przyjęcie użyteczności w oparciu o publikację Bagust 2005 wpływa na istotne zmniejszenie różnicy w QALY pomiędzy analizowanymi terapiami.

**Tabela 76. Wyniki analizy wrażliwości: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy NFZ.**

Scenariusz	DAPA+INS±OAD		INS±OAD		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
BC							
SA 1A							
SA 1B							
SA 1C							
SA 2							
SA 3A							
SA 3B							
SA 4							
SA 5A							
SA 5B							
SA 6							
SA 7A							
SA 7B							
SA 7C							
SA 8							
SA 9							
SA 10							
SA 11A							
SA 11B							
SA 12							



Tabela 77. Wyniki analizy wrażliwości: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Scenariusz	DAPA+INS±OAD		INS±OAD		Porównanie		
	QALY	Koszty całkowite, PLN	QALY	Koszty całkowite, PLN	Δ QALY	Δ kosztów, PLN	ICUR, PLN/QALY
BC							
SA 1A							
SA 1B							
SA 1C							
SA 2							
SA 3A							
SA 3B							
SA 4							
SA 5A							
SA 5B							
SA 6							
SA 7A							
SA 7B							
SA 7C							
SA 8							
SA 9							
SA 10							
SA 11A							
SA 11B							
SA 12							





## 7.2.4 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. **111 381 PLN/QALY**.

Wyniki dla analizy podstawowej z obu rozpatrywanych perspektyw opisano poniżej.

### Perspektywa NFZ

Dla dapagliflozyny w skojarzeniu z INS±OAD z pochodną sulfonilomocznika stosowanej w cukrzycy typu 2 w porównaniu z INS±OAD wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. **111 381 PLN/QALY**. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny [REDACTED]

### Perspektywa łączna NFZ i pacjenta

Dla dapagliflozyny w skojarzeniu z INS±OAD z pochodną sulfonilomocznika stosowanej w cukrzycy typu 2 w porównaniu z INS±OAD wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu) jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia na poziomie 3xPKB, tj. **111 381 PLN/QALY**. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny [REDACTED]

**Tabela 78. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy NFZ.**

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1C	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
SA 6			
SA 7A			
SA 7B			
SA 7C			
SA 8			
SA 9			
SA 10			
SA 11A			
SA 11B			
SA 12			

na – nie dotyczy (ang. *not applicable*); \* cena zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest w przybliżeniu równy wysokości progu opłacalności, tj. 111 381 PLN/QALY.

**Tabela 79. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy łącznej NFZ+pacjenta.**

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
BC			
SA 1A			
SA 1B			
SA 1C			
SA 2			
SA 3A			
SA 3B			
SA 4			
SA 5A			
SA 5B			
SA 6			
SA 7A			
SA 7B			
SA 7C			
SA 8			

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa*, PLN	Zmiana w odniesieniu do ceny pierwotnej, %
SA 9	████	████	████
SA 10	████	████	████
SA 11A	████	████	████
SA 11B	████	████	████
SA 12	████	████	████

\* cena zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest w przybliżeniu równy wysokości progu opłacalności, tj. 111 381 PLN/QALY.

## 8 Ograniczenia i dyskusja

Wnioskowane jest stosowanie dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:

- 1) w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą (MET) i pochodną sulfonylomocznika (SU) po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>;
- 2) w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>.

Jako komparatory dla analizowanej terapii przyjęto odpowiednio: insulinę w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika oraz insulinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych.

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych terapii przyjęto na podstawie badań klinicznych bezpośrednio porównujących te terapie odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.<sup>21</sup> W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących dapagliflozynę z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie. Ograniczenia *Analizy klinicznej*, w tym badań włączonych do analizy, przedstawiono szczegółowo w rozdz. 7 *Analizy klinicznej*.<sup>21</sup>

Ze względu na ograniczone możliwości bezpośredniego porównania dapagliflozyny z insuliną w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika (brak opublikowanych badań bezpośrednich porównujących obie terapie), terapie te porównano pośrednio poprzez wspólny komparator – placebo. **Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, dapagliflozyna jako trzeci lek dodany do metforminy i pochodnej sulfonylomocznika w leczeniu cukrzycy typu 2 może być uznana za terapię o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do placebo (m.in. istotnie statystycznie większe zmniejszenie HbA<sub>1c</sub> i BMI w grupie dapagliflozyny w porównaniu z placebo w okresie ██████████) oraz większej skuteczności w stosunku do insulin bazowych (insuliny NPH, insuliny glargine), przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania.** Biorąc pod uwagę fakt, że jedyną możliwą formą porównania dapagliflozyny z insuliną po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika jest porównanie

pośrednie, jakość dowodów oraz zbliżona charakterystyka populacji wskazują, że pomimo ograniczeń wnioskowanie może być wiarygodne.

**Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, dapagliflozyna w skojarzeniu z insuliną i/lub innymi lekami przeciwcukrzycowymi w leczeniu cukrzycy typu 2 może być uznana za terapię o udowodnionej większej skuteczności w stosunku do insuliny w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko stosowania.**

W celu oceny ekonomicznej stosowania dapagliflozyny w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w Polsce zastosowano *Cardiff Long Term Model* stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*.<sup>16</sup> Model *Cardiff Long Term Model* jest wykorzystywany w analizach ekonomicznych dla cukrzycy, w tym do oceny kosztowej efektywności dapagliflozyny (patrz rozdz. 6.8.1.2, w tym wniosek złożony do AOTM dotyczący stosowania dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii<sup>17</sup>) i saksagliptyny oraz był wielokrotnie publikowany w recenzowanych czasopismach naukowych, co uwiarygadnia założenia modelu i daje podstawy do prawidłowego wnioskowania.

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z opublikowanych badań klinicznych dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*<sup>21</sup>. Pozostałe parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu Cardiff.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (patrz rozdz. 6.8.2) w żadnej z odnalezionych publikacji nie uwzględniono wartości użyteczności dla wszystkich stanów/działań niepożądanych rozpatrywanych w analizie. W części z publikacji dostępne są wartości jedynie dla kilku analizowanych stanów (1-3 stany). W odnalezionych badaniach pierwotnych stosowano różne kwestionariusze oceny jakości życia, choć w przeważającej części był to kwestionariusz EQ-5D. Wiele z odnalezionych publikacji stanowią opracowania wtórne. W niniejszej analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, jako najbardziej wiarygodne dane oraz dane, które umożliwiają odniesienie się do innych wyników oszacowanych w modelu. Wartości te są zbieżne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach wykonanego przeglądu systematycznego. Dodatkowo wartości użyteczności uwzględnione w niniejszej analizie (patrz rozdz. 6.4) pokrywają się z wykorzystywanymi w opublikowanych analizach ekonomicznych dla dapagliflozyny - Sabale 2014 i Haalen 2014 (jedyna różnica dotyczy wartości



użyteczności dla zmiany BMI o  $\pm 1$  j. w publikacji Sabale 2014, co uwzględniono w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości, patrz rozdz. 6.9.1).

W niniejszej analizie dane kliniczne przyjęto w oparciu o odpowiednie badania kliniczne dla scenariuszy rozpatrywanych w ramach analizy podstawowej:

- DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU - Matthaai 2014 i LEAD 5 (porównanie pośrednie) - w analizie podstawowej przyjęto wartości z raportu klinicznego z badania Matthaai 2014 dotyczącego oceny punktów końcowych po [REDACTED] [REDACTED] jako porównywalny horyzont do analizowanego w badaniu LAED-5 - 26 tyg.;
- DAPA+INS $\pm$ OAD vs INS $\pm$ OAD - Wilding 2012 (porównanie bezpośrednie) - w analizie podstawowej przyjęto wartości odpowiadające 48-tyg. okresowi obserwacji jako najbardziej zbliżone do maksymalnego efektu terapeutycznego.

Wartości oceny skuteczności i bezpieczeństwa wprowadzane do modelu powinny dotyczyć rocznego okresu obserwacji (w modelu wartości te przeliczane są na cykle 6-miesięczne). Jednakże w przypadku badań klinicznych obejmujących ocenę skuteczności/bezpieczeństwa w innym okresie, parametry z tych badań pozostawiono bez zmian, ponieważ nie jest możliwe przyjęcie proporcjonalnych zmian, a w związku z tym wiarygodne oszacowanie tych parametrów, co potwierdzają wyniki badań w różnych okresach.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki z innych horyzontów czasowych tych badań, jednakże należy zwrócić uwagę na ograniczenia tych scenariuszy: w przypadku pierwszego porównania ze względu na znaczną rozbieżność horyzontów czasowych w porównywanych pośrednio badaniach (patrz rozdz. 6.5.2.1), a w przypadku drugiego porównania ze względu na przyjęcie zbyt długiego lub zbyt krótkiego do oszacowania maksymalnego efektu terapeutycznego terapii (patrz rozdz. 6.5.2.2).

W przypadku porównania DAPA+INS $\pm$ OAD vs INS $\pm$ OAD nie uwzględniono wyników badania Wilding 2009, ponieważ dotyczy małej liczby chorych oraz krótkiego okresu (12-tyg. faza leczenia i 4-tyg. faza obserwacji), który może być uznany za graniczny, aby osiągnięty efekt terapeutyczny uznać za wiarygodny, tj. odpowiadający rzeczywistemu możliwemu do uzyskania efektowi w dłuższym czasie (patrz rycina 3. w publikacji Wilding 2012).

Głównym ograniczeniem przyjętych parametrów klinicznych jest brak badania klinicznego pozwalającego na bezpośrednie porównanie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika. Parametry skuteczności przyjęte w modelu dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU zdefiniowano jako różnicę tych terapii względem placebo w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika (ramię analizowane w obu badaniach) i przedstawiono w postaci średniej ważonej różnic dla

parametrów skuteczności. Parametry bezpieczeństwa przedstawiono w postaci częstości zdarzeń w danej grupie (DAPA lub insulina) z badań klinicznych.

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

W badaniach ROSE<sup>154</sup> i Look AHEAD<sup>155</sup> wykazano, że wzrost masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2 powoduje wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu z jakiegokolwiek powodu. W badaniu Glonger 2013 obejmującym 83 021 chorych z Narodowego Szwedzkiego Rejestru Cukrzycy wykazano silny związek otyłości ze zwiększoną częstością hospitalizacji z powodu niewydolności serca u chorych z cukrzycą typu 2 z BMI >30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>156</sup> Zgodnie z wnioskami autorów badania Glonger 2013 zapobieganie wzrostowi masy ciała i promowanie utraty masy ciała może być kluczowe w redukcji częstości występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca u tych chorych.<sup>156</sup> Oprócz korzyści zdrowotnych bezpośrednio przekłada się to na aspekt finansowy w postaci oszczędności związanych z mniejszą liczbą hospitalizacji oraz dodatkowo podkreśla, iż chorzy z BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> stanowią populację, która może odnieść największe korzyści z odpowiedniego leczenia, wpływającego na obniżenie masy ciała. Z kolei wyniki badań włączonych do *Analizy klinicznej*<sup>21</sup> oraz uwzględnionych w niniejszym modelu jednoznacznie wskazują na **utratę masy ciała podczas stosowania dapagliflozyny, co może mieć wpływ nie tylko na poprawę jakości życia chorych,<sup>157</sup> ale również częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i przeżycie chorych, zwłaszcza że dapagliflozyna oprócz redukcji masy ciała powoduje również obniżenie ciśnienia krwi. Zapobieganie wzrostowi masy ciała, które obserwowane jest szczególnie często podczas leczenia insuliną może przyczynić się do prewencji przedwczesnej śmierci z powodu cukrzycy typu 2.**

Wpływ zmiany masy ciała na użyteczność zdrowia testowano w ramach analizy wrażliwości (w oparciu o badanie Bagust 2005 i Caro 2007).

W modelu chorzy z niewłaściwą kontrolą glikemii przechodzą na leczenie kolejnej linii – dla porównania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika jest to insulina w skojarzeniu z metforminą, a następnie zintensyfikowana insulinoterapia, a dla porównania dapagliflozyny w skojarzeniu z INS±OAD z INS±OAD jest to od razu zintensyfikowana insulinoterapia. Utrata kontroli definiowana jest osiągnięciem wartości progowej zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>). Wartość graniczną HbA<sub>1c</sub> przyjęto, analogicznie jak w przypadku wcześniejszej dokumentacji dla dapagliflozyny złożonej do AOTM i NICE,<sup>17,73</sup> jako średnie wartości wyjściowe w badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny i jej komparatorów. Powrót przez chorego do wyjściowego poziomu HbA<sub>1c</sub> oznacza więc rozpoczęcie kolejnej linii leczenia. W analizie wrażliwości analizowano wartość graniczną HbA<sub>1c</sub> wg zaleceń klinicznych

dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r. (tj. 7%).<sup>29</sup>

Dawkę dapagliflozyny przyjęto na 10 mg/d, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Forxiga® oraz zdefiniowaną dawką dobową według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Dawkowanie pozostałych leków oparto o badania kliniczne, a w przypadku braku odpowiednich informacji w badaniach, o zdefiniowane dawki dobowe według WHO. W przypadku porównania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika dawkę insuliny (w skojarzeniu z metforminą) jako kolejnej linii leczenia po analizowanych terapiach przyjęto na 40 IU/d. Jest to zgodne z założeniem przyjętym we wcześniejszej dokumentacji złożonej do AOTM oraz ze zdefiniowaną dawką dobową według Światowej Organizacji Zdrowia. Założono, że w przypadku intensyfikacji insulinoterapii następuje wzrost dawki insuliny o 50%, zgodnie z założeniem przyjętym we wcześniejszej dokumentacji złożonej do AOTM/NICE.<sup>17,69</sup>

W analizie nie uwzględniono możliwość modyfikacji dawkowania INS wykazanego w analizie klinicznej, tj. wzrostu dawki insuliny w grupie chorych nieleczonych dapagliflozyną. Założenie jest założeniem konserwatywnym analizy i nie doszacowuje kosztów związanych z leczeniem insuliną w ramieniu komparatora (m.in. wzrost o 19,2 jednostek insuliny w grupie placebo względem grupy leczony dapagliflozyną po 2 latach obserwacji; Wilding 2014<sup>39</sup>). Należy podkreślić, że w modelu nie istnieje możliwość wprowadzenia wzrostu dawki terapii po określonym z góry czasie.

W aktualnej wersji modelu istnieje jednakże możliwość przypisania kosztów insuliny tak, aby uwzględnić zależność zmiany dawki insuliny od zmian w masie ciała chorego w czasie przebiegu symulacji podając koszt insuliny na kilogram masy ciała. Związane jest to ze specyfiką podawania insuliny (w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla insuliny dawkowanie podawane jest na kg masy ciała<sup>152</sup>). W związku z tym w analizie wrażliwości zbadano wpływ uwzględnienia zmiennych kosztów leczenia insuliny w następstwie zmian w masie ciała chorego w czasie przebiegu symulacji (koszty terapii przyjęte w ramach tej analizy wrażliwości patrz Tabela 54 w rozdz. 6.9.1). W tym celu przeliczono dawkowanie przyjęte w analizie podstawowej (patrz rozdz. 6.5.1.1 i 6.5.1.2) na kilogram masy ciała przy uwzględnieniu średniej masy ciała chorych w badaniach klinicznych (patrz rozdz. 6.6.4.1 i 6.6.5.1; dla uproszczenia obliczeń dawkowania na kilogram masy ciała w kolejnych liniach leczenia przyjęto tę samą wyjściową masę ciała co dla pierwszej linii w modelu). Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości wskazują, że uwzględnienie wzrostu dawkowania insuliny związanego ze wzrostem BMI chorych ma pomijalny wpływ na wyniki (zmiana w odniesieniu do analizy podstawowej o niecałe 5%, patrz rozdz. 7.2.3) i nie zmienia wniosków z analizy.

Koszty jednostkowe leków przyjęto zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r.)<sup>46</sup> z uwzględnieniem udziału poszczególnych preparatów w rynku według danych

sprzedażowych NFZ za rok 2013.<sup>50</sup> W przypadku insuliny, zgodnie z wytycznymi klinicznymi,<sup>29</sup> uwzględniono preparaty insuliny długo działających. Koszty leczenia powikłań przyjęto w oparciu o publikację Grzeszczak 2012,<sup>57</sup> pracę Łasocha 2013<sup>59</sup> i in. Częstość monitorowania poziomu glikemii przez chorego przyjęto zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2014 r.<sup>29</sup> Należy zauważyć, że w oparciu o wytyczne kliniczne oszacowane zużycie nakłuwaczy i pasków diagnostycznych związanych z monitorowaniem poziomu glikemii przez chorego jest tylko niewiele większe w przypadku insuliny w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi niż w przypadku samych doustnych leków przeciw cukrzycowych (1,4 vs 2,1), jednakże ze względu na brak bardziej wiarygodnych danych, w oparciu o zużycie to oszacowano koszty monitorowania poziomu glikemii w analizie. Koszt pasków diagnostycznych wykorzystywanych w celu badania glukozy we krwi przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. z uwzględnieniem udziału poszczególnych opakowań w rynku według danych sprzedażowych NFZ za rok 2013, a koszty igieł i nakłuwaczy przyjęto z witryny internetowej Medmess (średnia arytmetyczna).<sup>51</sup> Ze względu na brak danych w warunkach polskich, oszacowanie dodatkowych kosztów związanych z przyrostem masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2 oparto na wynikach badania wpływu BMI na koszty recept w warunkach służby zdrowia w Wielkiej Brytanii - *Counterweight Project Team 2008*,<sup>61</sup> przeprowadzonego na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej 3 400 dorosłych pacjentów z 23 ośrodków podstawowej opieki w Wielkiej Brytanii (w latach 2000-2002). W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co oznacza, że całkowite koszty leczenia chorych z cukrzycą mogą być niedoszacowane. Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, iż koszty leczenia powikłań oraz zmiany kosztów komparatorów mają niewielki wpływ na wyniki analizy.

Wyniki analizy przedstawiono w postaci kosztu uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W analizie nie przedstawiono wyników zdrowotnych w postaci zyskanych lat życia (LYG) oraz kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) ze względu na brak wpływu terapii na długość życia (patrz Rysunek 11 i Rysunek 18).

Zgodnie z wynikami analizy z perspektywy NFZ (perspektywy łącznej NFZ i pacjenta):

■ dla dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika dodatkowe koszty na poziomie ■■■■■■ pozwalają na uzyskanie dodatkowego ■■■■■■, a koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie ■■■■■■

■ dla dapagliflozyny w skojarzeniu z INS±OAD w porównaniu z INS±OAD dodatkowe koszty na poziomie ■■■■■■ pozwalają na uzyskanie dodatkowego ■■■■■■, a koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie ■■■■■■

Wszystkie powyższe wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 111 381 PLN/QALY, wskazując na wysoką opłacalność dapagliflozyny w analizowanych porównaniach.

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności i kosztów wykazała umiarkowaną stabilność wyników. Największy wpływ na wyniki analizy ma zmiana wartości progowej HbA<sub>1c</sub> oraz wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała. Najniższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano dla scenariusza uwzględniającego zmianę wartości progowej HbA<sub>1c</sub> przyjętą na podstawie badań klinicznych na wskazaną przez polskie wytyczne leczenia chorych z cukrzycą, co prowadzi do szybszego przejścia z porównywanych terapii na leczenie kolejnej linii i w związku z tym do zmniejszenia różnicy w kosztach dla obu analizowanych ramion. Najwyższy inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano dla scenariusza 7B odpowiadającego zmianie wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie ze skorygowaną wartością z publikacji Bagust 2005. Przyjęcie użyteczności w oparciu o publikację Bagust 2005 wpływa na istotne zmniejszenie różnicy w QALY pomiędzy analizowanymi terapiami. Należy zauważyć, że wszystkie wyniki scenariuszy analizy wrażliwości dla porównania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika z obu analizowanych perspektyw są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 111 381 PLN/QALY. W przypadku porównania dapagliflozyna+insulina±OAD versus insulina±OAD z perspektywy NFZ z 19 analizowanych scenariuszy analizy wrażliwości tylko jeden scenariusz (dotyczący zmiany wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie ze skorygowaną wartością z publikacji Bagust 2005) był nieznacznie większy od wartości progowej dla ICUR. Z kolei w przypadku perspektywy łącznej NFZ i pacjenta dwa scenariusze były większe od wartości progowej dla ICUR – oba dotyczyły zmiany wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała na wartości w oparciu o publikację Bagust 2005.

W analizie podstawowej wzrost wskaźnika masy ciała (BMI) o 1 jednostkę ma większy wpływ (negatywny) na jakość życia niż wpływ (pozytywny) zmniejszenia BMI o 1 jednostkę, zgodnie z wynikami badania Lane 2014, stanowiącym najnowsze doniesienie na temat oceny wpływu BMI na użyteczność zdrowia u chorych z cukrzycą typu 2. Badanie to miało na celu ocenę wpływu na użyteczność zmian masy ciała u chorych na cukrzycę typu 2 w Kanadzie, przy użyciu metody handlowania czasem (TTO). Należy zauważyć, że badanie to dotyczyło precyzyjnej oceny wpływu oddzielnie dla zwiększenia i zmniejszenia BMI na użyteczność zdrowia, podczas gdy w innych badaniach analizowano jedynie wpływ zwiększenia BMI na użyteczność. Dodatkowo, wartości te zostały użyte w jednym z dwóch opublikowanych badań ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 (badanie Haalen 2014, patrz rozdz. 6.8.1.2) oraz w raporcie Zleceniodawcy złożonym do NICE.

Poza korzystnym wpływem dapagliflozyny na poziom HbA<sub>1c</sub> i masę ciała należy podkreślić, iż dapagliflozyna podawana jest doustnie, w przeciwieństwie do insuliny, która podawana jest w iniekcjach. Co więcej, leczenie dapagliflozyną pozwala na odsunięcie w czasie momentu leczenia insuliną przy zapewnieniu kontroli glikemii. Należy zwrócić uwagę, że, pomimo iż wpływ lęku związanego z iniekcją insuliny na przesunięcie w czasie rozpoczęcia terapii insuliną został wykazany w grupie chorych wcześniej leczonych insuliną,<sup>158</sup> w analizie nie uwzględniono zmniejszenia użyteczności wejściowej w modelu w następstwie iniekcji insuliny, co jest założeniem konserwatywnym.

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

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

Zgodnie z przeprowadzonym przeglądem systematycznym analiz ekonomicznych dotyczących oceny opłacalności stosowania dapagliflozyny w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 odnaleziono 1 opublikowaną analizę ekonomiczną dotyczące tego problemu (patrz rozdz. 6.8.1.2). Analiza została przeprowadzona przy wykorzystaniu modelu Cardiff i uwzględnia zbliżone wartości parametrów do użytych w niniejszym modelu. W publikacji Haalen 2014<sup>68</sup> opisano ocenę kosztów-użyteczności dapagliflozyny dodawanej do insuliny w porównaniu z insuliną u chorych z cukrzycą typu 2 w Holandii. Autorzy publikacji wnioskuje, że leczenie dapagliflozyną w skojarzeniu z insuliną jest opcją efektywną kosztowo w porównaniu do insuliny u chorych z cukrzycą typu 2 w Holandii.

Dodatkowo zidentyfikowana analiza Sabale 2014<sup>159</sup> dotyczy porównania dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą z pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą. Autorzy publikacji wnioskuje, że leczenie dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z metforminą i dapagliflozyna stanowi terapię kosztowo-efektywną w porównaniu z pochodną sulfonilomocznika.

## 9 Wyniki końcowe

**Wyniki dla dapagliflozyny w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (DAPA+MET+SU) w porównaniu z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (INS+MET+SU) stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika oraz z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>:**

- perspektywa NFZ
  - Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] dla DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU pozwalają na uzyskanie dodatkowego [REDACTED]. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED]. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi [REDACTED] przy progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny [REDACTED].
  - Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [REDACTED] (zmiana wartości progowej HbA<sub>1c</sub> na wskazaną przez polskie wytyczne leczenia chorych z cukrzycą) [REDACTED] (przyjęcie zmiany wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie ze skorygowaną wartością z publikacji Bagust 2005). Należy zauważyć, że wyniki te są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 111 381 PLN/QALY.
- perspektywa łączna NFZ i pacjenta
  - Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] dla DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU pozwalają na uzyskanie dodatkowego [REDACTED]. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED]. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi [REDACTED] przy progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny [REDACTED].
  - Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [REDACTED] (zmiana wartości progowej HbA<sub>1c</sub> na wskazaną przez polskie wytyczne leczenia chorych z cukrzycą) [REDACTED] (przyjęcie zmiany wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie ze skorygowaną wartością z publikacji Bagust 2005). Należy zauważyć, że wyniki te są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 111 381 PLN/QALY.

Wyniki dla dapagliflozyny w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (DAPA+INS±OAD) w porównaniu z insuliną w monoterapii lub w skojarzeniu z OAD (INS±OAD) stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi oraz z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>:

- perspektywa NFZ

- o Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] dla DAPA+INS±OAD vs INS±OAD pozwalają na uzyskanie dodatkowego [REDACTED]. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED]. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi [REDACTED] przy progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny [REDACTED].
- o Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [REDACTED] (zmiana wartości progowej HbA<sub>1c</sub> na wskazaną przez polskie wytyczne leczenia chorych z cukrzycą) [REDACTED] (przyjęcie zmiany wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie ze skorygowaną wartością z publikacji Bagust 2005). Należy zauważyć, że inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności dla wszystkich scenariuszy poza jednym są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 111 381 PLN/QALY.

- perspektywa łączna NFZ i pacjenta

- o Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] dla DAPA+INS±OAD vs INS±OAD pozwalają na uzyskanie dodatkowego [REDACTED]. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED]. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi [REDACTED] przy progu opłacalności na poziomie 111 381 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny [REDACTED].
- o Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [REDACTED] (zmiana wartości progowej HbA<sub>1c</sub> na wskazaną przez polskie wytyczne leczenia chorych z cukrzycą) [REDACTED] (przyjęcie zmiany wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie ze skorygowaną wartością z publikacji Bagust 2005). Należy zauważyć, że



wszystkie inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności poza dwoma są niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 111 381 PLN/QALY

## 10 Wnioski

Niniejszą analizę przeprowadzono w celu oceny ekonomicznej stosowania dapagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w Polsce u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:

- 1) w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>;
- 2) w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8\%$  oraz z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Jako komparatory dla analizowanej terapii przyjęto odpowiednio: insulinę w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika w terapii trójlekowej po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonylomocznika oraz insulinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi po nieskuteczności insuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Zastosowano *Cardiff Long Term Model* stworzony w oparciu o dowody kliniczne i wnioski z badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*.<sup>16</sup> Model *Cardiff Long Term Model* jest wykorzystywany w analizach ekonomicznych dla cukrzycy, w tym do oceny kosztowej efektywności dapagliflozyny (patrz rozdz. 6.8.1.2, w tym wniosek złożony do AOTM dotyczący stosowania dapagliflozyny w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii<sup>17</sup>) i saksagliptyny oraz był wielokrotnie publikowany w recenzowanych czasopismach naukowych, co uwiarygadnia założenia modelu i daje podstawy do prawidłowego wnioskowania.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że **leczenie DAPA+MET+SU w porównaniu INS+MET+SU oraz DAPA+INS±OAD w porównaniu z INS±OAD pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu przy większych kosztach całkowitych terapii. Współczynniki ICUR dla wszystkich analizowanych porównań są zdecydowanie poniżej progu opłacalności i wskazują na dapagliflozynę jako terapię wysoce efektywną kosztową (patrz tabela poniżej).**

**Tabela 80. Zestawienie wyników analiz podstawowych dla analizowanych porównań w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY).**

Porównanie	NFZ	NFZ + pacjent	Wnioski
DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU	■	■	DAPA+MET+SU stanowi terapię bardzo wysoko kosztowo efektywną porównaniu z INS+MET+SU*
DAPA+INS±OAD vs INS±OAD	■	■	DAPA+INS±OAD stanowi terapię wysoko kosztowo efektywną porównaniu do INS±OAD *

\* wyniki porównania są mniejsze od przyjętego wg AOTM progu opłacalności (tj. 111 381 PLN/QALY, patrz rozdz. 6.10).

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

- zmiana wartości progowej HbA<sub>1c</sub> na wskazaną przez polskie wytyczne leczenia chorych z cukrzycą (zmniejszenie wartości inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności)
- oraz przyjęcie zmiany wartości użyteczności związanej ze zmianą masy ciała zgodnie z publikacjami Bagust 2005 i Caro 2007 (zwiększenie wartości ICUR).

Dla warunków określonych w modelu dapagliflozyna w trójlekowej terapii doustnej oraz w skojarzeniu z insuliną jest lekiem, który przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wskazuje, że w warunkach polskich leczenie dapagliflozyną jest znacznie poniżej granicy opłacalności procedur medycznych wyznaczonej przez 3-krotność produktu krajowego brutto *per capita* dla porównania odpowiednio z insuliną w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika oraz z insuliną w połączeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi w przypadku obu rozpatrywanych perspektyw. Dapagliflozyna stanowi zatem terapię wysoce kosztowo-efektywną.

Należy zauważyć, że **korzyści kliniczne leczenia dapagliflozyną wykraczają poza zakres przyjętej w niniejszej analizie perspektywy, tj. płatnika publicznego. Obejmują koszty pośrednie - koszty utraty produktywności związane z występowaniem przewlekłych powikłań. Z tego powodu można przypuszczać, że oszacowane współczynniki kosztów-użyteczności byłyby jeszcze niższe w perspektywie społecznej.**

Co więcej, istnieje podgrupa pacjentów, u których nie można zintensyfikować leczenia ze względu na ryzyko hipoglikemii w następstwie intensyfikacji terapii, w tym terapii insuliną.<sup>160</sup> Dla tych pacjentów leczenie dapagliflozyną pozwala na odsunięcie w czasie momentu wprowadzenia insulinoterapii przy zapewnieniu kontroli glikemii. Poza korzystnym wpływem dapagliflozyny na poziom HbA<sub>1c</sub> i masę ciała należy podkreślić, iż

dapagliflozyna podawana jest doustnie, w przeciwieństwie do insuliny, która podawana jest w iniekcjach. Doustna droga podania dapagliflozyny jest kluczowym czynnikiem pozwalającym na odroczenie intensyfikacji leczenia związanej z obawą przed wstrzyknięciem insuliny. Do powstania psychologicznej obawy przed wstrzyknięciem insuliny (ang. *psychological insulin resistance*, PIR), zdefiniowanej jako opór przed leczeniem insuliną ze strony pacjenta i lekarza, prowadzą skutki uboczne insulinoterapii - hipoglikemia oraz wzrost masy ciała.<sup>161</sup> Dodatkowo należy pamiętać, że wzrost masy ciała wiąże się ze wzrostem insulinooporności i ryzyka epizodu sercowo-naczyniowego.<sup>161,162,163</sup>

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

Finansowanie dapagliflozyny w ramach wykazu leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta (oszacowanie wielkości obciążeń na rok 2015 i 2016 patrz *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*<sup>164</sup>).

Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Diabetologiczne), agencje oceny technologii medycznych oraz refundowanej w większości krajów Unii Europejskiej, w tym w 5 z 8 krajów o zbliżonym PKB *per capita* do Polski wg AOTM.

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów w związku z istotną redukcją masy ciała oraz z odsunięciem w czasie kosztownej i budzącej obawę wśród pacjentów insulinoterapii w przypadku chorych po nieskuteczności terapii za pomocą metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika oraz z przesunięciem w czasie intensyfikacji insulinoterapii u chorych po nieskuteczności terapii z udziałem insuliny w monoterapii lub insuliny w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Wprowadzenie finansowania dapagliflozyny spowoduje oszczędności w obszarach związanych ze zmniejszeniem zużycia insuliny oraz pasków i nakłuwaczy stosowanych w celu monitorowania glukozy we krwi, jak również obniżenie trudnych do dokładnego oszacowania kosztów leczenia powikłań, edukacji chorych, wizyt i zwolnień lekarskich, rent, przedwczesnych emerytur, opieki sprawowanej nad chorymi przez bliskich, przedwczesnej śmierci, utraty produktywności chorych i innych kosztów związanych z cukrzycą typu 2.

Dostęp do terapii dapagliflozyną będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych alternatywę dla aktualnie dostępnego leczenia oraz umożliwi lekarzom na

zindywidualizowanie i zintensyfikowanie leczenia w zależności od cech pacjenta i celów terapeutycznych, co jest zgodne z najnowszymi polskimi zaleceniami leczenia cukrzycy (PTD 2014).

Podsumowując, **stosowanie dapagliflozyny w trójlekowej terapii doustnej oraz w skojarzeniu z insuliną w cukrzycy typu 2 u dorosłych chorych z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, przyniesie choremu korzyści w postaci prawidłowej kontroli glikemii, obniżenia masy ciała, zmniejszenia ryzyka powikłań związanych z cukrzycą, co może wpłynąć na zmniejszenie długości i częstości hospitalizacji, oraz poprawienia jakości życia poprzez odroczenie insulinoterapii lub odsunięcie w czasie jej intensyfikacji, a także zmniejszenie BMI i częstości występowania zdarzeń makro- i mikronaczyniowych.** Co więcej, należy podkreślić niezwykle dogodną i niebudzącą obaw drogę podania leku, tj. drogę doustną (dapagliflozyna ma postać tabletek powlekanych). W przypadku perspektywy płatnika należy zaznaczyć, że zmniejszenie ryzyka powikłań wpłynie na zmniejszenie kosztów leczenia (takich jak koszty opieki nad chorym w postaci kosztów hospitalizacji i wizyt specjalistycznych oraz koszty monitorowania poziomu glukozy we krwi), w tym kosztów odległych i pośrednich (m.in. związanych ze zwolnieniami lekarskimi, rentami, przedwczesnymi emeryturami, opieką sprawowaną nad chorymi przez bliskich oraz utratą produktywności z powodu przedwczesnego zgonu lub niezdolności do pracy). Co więcej, wyniki analizy wskazują, iż koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu oraz pozostałych korzyści wymienionych powyżej jest niewielki (koszt ten jest zdecydowanie niższy od przyjętego przez AOTM progu opłacalności), a w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich mógłby jeszcze ulec obniżeniu.

## 11 Aneksy

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

**Tabela 81. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu systematycznego.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Haalen 2014	van Haalen HG, Pompen M, Bergenheim K, McEwan P, Townsend R, Roudaut M. Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. <i>Clin Drug Investig.</i> 2014 Feb;34(2):135-46.

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

**Tabela 82. Badania włączone do przeglądu systematycznego.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Adibe 2013	Adibe MO, Aguw a CN. Sensitivity and Responsiveness of Health Utility Indices (HIU2 and HIU3) Among Type 2 Diabetes Patients. <i>Tropical Journal of Pharmaceutical Research</i> October 2013;12(5):835-42.
2	Alvares-Guisasola 2010	Alvarez-Guisasola F, Yin DD, Nocea G, Qiu Y, Mavros P. Association of hypoglycemic symptoms with patients' rating of their health-related quality of life state: a cross sectional study. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2010 Aug 19;8:86.
3	Bagust 2005	Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. <i>Health Econ.</i> 2005 Mar;14(3):217-30.
4	Barry 1997	Barry HC, Ebell MH, Hickner J. Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost-utility analysis of office-based strategies. <i>J Fam Pract</i> 1997;44(1):49-60.
5	Beaudet 2014	Beaudet A, Clegg J, et al. Review of Utility Values for Economic Modeling in Type 2 Diabetes. <i>Value in Health</i> 2014;17(4): 462-70.
6	Beaudet 2011	Beaudet A, Palmer JL, Timlin L, Wilson B, Bruhn D, Boye KS, Lloyd A. Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK. <i>J Med Econ</i> 2011;14(3):357-66.
7	Bergenheim 2012	Bergenheim K, Williams SA, Bergeson JG, Stern L, Sriprasert M. US Cost-Effectiveness of Saxagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Am J Pharm Benefits.</i> 2012;4(1):20-8.
8	Boye 2007	Boye KS, Yurgin N, Dilla T et al. Health-related quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus in primary care in Spain: self-reported and proxy assessment using the EQ-5D. <i>J Med Econ</i> 2007;10(1):41-58.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
9	Brandle 2011	Brandle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland. <i>Int J Clin Pharmacol Ther</i> 2011;49(3):217-30.
10	Cameron 2009	Cameron CG, Bennett B, Pharm HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. <i>CMAJ</i> 2009;180(4):400-7.
11	Caro 2007	Caro JJ, Stillman IO, Pharm AD, Getsios D, McEwan P. Cost effectiveness of rimonabant use in patients at increased cardiometabolic risk: estimates from a Markov model. <i>Journal of Medical Economics</i> 2007;10:239-2.
12	Clarke 2002	Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making</i> 2002;22(4):340-9.
13	Clarke 2004	Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, Matthews DR, Stratton IM, Holman RR. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcome Model (UKPDS no. 68). <i>Diabetologia</i> 2004;47:1747-59.
14	Clarke 2006	Clarke PM, Simon J, Cull CA, Holman RR. Assessing the impact of visual acuity on quality of life in individuals with type 2 diabetes using the short form-36. <i>Diabetes Care</i> . 2006 Jul;29(7):1506-11.
15	Coffey 2002	Coffey JT, Brandle M, Zhou H, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, Engelgau MM, Kaplan RM, Herman WH. Valuing health-related quality of life in diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2002;25(12):2238-43.
16	Currie 2005	Currie CJ, McEwan P, Peters JR, Patel TC, Dixon S. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects. <i>Value Health</i> 2005;8(5):581-90.
17	Currie 2006	Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. <i>Curr Med Res Opin</i> 2006;22(8):1523-34.
18	Davies 2012	Davies MJ, Chubb BD, Smith IC, Valentine WJ. Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in Type 2 diabetes mellitus. <i>Diabet Med</i> . 2012 Mar;29(3):313-20.
19	Davis 2005	Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2005 Sep;21(9):1477-83.
20	Dennett 2008	Dennett SL, Boye KS, Yurgin NR. The impact of body weight on patient utilities with or without type 2 diabetes: a review of the medical literature. <i>Value Health</i> 2008;11(3):478-86.
21	Erhardt 2012	Erhardt W1, Bergenheim K, Duprat-Lomon I, McEwan P. Cost effectiveness of saxagliptin and metformin versus sulfonylurea and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Germany: a Cardiff diabetes model analysis. <i>Clin Drug Investig</i> . 2012 Mar 1;32(3):189-202.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
22	Ericsson 2013	Ericsson A, Pollock RF, Hunt B, Valentine WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. <i>J Med Econ.</i> 2013 Dec;16(12):1442-52.
23	Ewans 2013	Evans M, Khunti K, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Gundgaard J, Bøgelund M, Harris S. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2013 Jun 3;11:90.
24	Fenwick 2012	Fenwick EK, Xie J, Ratcliffe J, Pesudovs K, Finger RP, Wong TY, Lamoureux EL. The impact of diabetic retinopathy and diabetic macular edema on health-related quality of life in type 1 and type 2 diabetes. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci.</i> 2012 Feb 13;53(2):677-84.
25	Fidler 2011	Fidler C, Elmelund Christensen T, Gillard S. Hypoglycemia: an overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs. <i>J Med Econ.</i> 2011;14(5):646-55.
26	Goldney 2004	Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, Wilson DH. Diabetes, depression, and quality of life: a population study. <i>Diabetes Care.</i> 2004 May;27(5):1066-70.
27	Grandy 2008	Grandy S, Fox KM. EQ-5D visual analog scale and utility index values in individuals with diabetes and at risk for diabetes: Findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). <i>Health Qual Life Outcomes</i> 2008;6:18.
28	Grandy 2012	Grandy S, Fox KM; SHIELD Study Group. Change in health status (EQ-5D) over 5 years among individuals with and without type 2 diabetes mellitus in the SHIELD longitudinal study. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2012 Aug 21;10:99.
29	Granstrom 2012	Granström O, Bergenheim K, McEwan P, Sennfält K, Henriksson M. Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza®) in type 2 diabetes in Sweden. <i>Prim Care Diabetes.</i> 2012 Jul;6(2):127-36.
30	Grima 2007	Grima DT, Thompson MF, Sauriol L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. <i>Pharmacoeconomics</i> 2007;25(3):253-66.
31	Grzeszczak 2012	Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, Sciborski C, Lomon ID, McEwan P. The cost-effectiveness of saxagliptin versus NPH insulin when used in combination with other oral antidiabetes agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. <i>Diabetes Technol Ther</i> 2012;14(1):65-73.
32	Haalen 2014	van Haalen HG, Pompen M, Bergenheim K, McEwan P, Townsend R, Roudaut M. Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. <i>Clin Drug Investig.</i> 2014 Feb;34(2):135-46.
33	Haji 2013	Haji Ali Afzali H, Gray J, Beilby J, Holton C, Karnon J. A model-based economic evaluation of improved primary care management of patients with type 2 diabetes in Australia. <i>Appl Health Econ Health Policy.</i> 2013 Dec;11(6):661-70.
34	Hakim 2002	Hakim Z, Wolf A, Garrison LP. Estimating the effect of changes in body mass index on health state preferences. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2002;20(6):393-404.
35	Harris 2014	Harris S, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Bøgelund M, Gundgaard J, Groleau D.



Nr	Oznaczenie	Publikacja
		The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey. <i>Can J Diabetes</i> . 2014 Feb;38(1):45-52.
36	Kahn 2010	Kahn R, Alperin P, Eddy D, Borch-Johnsen K, Buse J, Feigelman J, Gregg E, Holman RR, Kirkman MS, Stern M, Tuomilehto J, Wareham NJ. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. <i>Lancet</i> 2010;375(9723):1365-74.
37	Kiadaliri 2014	Kiadaliri AA, Gertham UG, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Svensson AM, Carlsson KS. Health utilities of type 2 diabetes-related complications: a cross-sectional study in Sweden. <i>Int J Environ Res Public Health</i> . 2014 May 7;11(5):4939-52.
38	Kiberd 1995	Kiberd BA, Jindal KK. Screening to prevent renal failure in insulin dependent diabetic patients: an economic evaluation. <i>BMJ</i> . 1995 Dec 16;311(7020):1595-9.
39	Kontodimopoulos 2012	Kontodimopoulos N, Pappa E, Chadjiapostolou Z, Arvanitaki E, Papadopoulos AA, Niakas D. Comparing the sensitivity of EQ-5D, SF-6D and 15D utilities to the specific effect of diabetic complications. <i>Eur J Health Econ</i> . 2012 Feb;13(1):111-20.
40	Lane 2014	Lane S, Levy AR, Mukherjee J, Sambrook J, Tildesley H. The impact on utilities of differences in body weight among Canadian patients with type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2014 Mar 24.
41	Langelaan 2007	Langelaan M, de Boer MR, van Nispen RM, Wouters B, Moll AC, van Rens GH. Impact of visual impairment on quality of life: a comparison with quality of life in the general population and with other chronic conditions. <i>Ophthalmic Epidemiol</i> . 2007 May-Jun;14(3):119-26.
42	Lee 2005	Lee AJ, Morgan CL, Morrissey M, Wittrup-Jensen KU, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Evaluation of the association between the EQ-5D (health-related utility) and body mass index (obesity) in hospital-treated people with Type 1 diabetes, Type 2 diabetes and with no diagnosed diabetes. <i>Diabet Med</i> . 2005 Nov;22(11):1482-6.
43	Lee 2012	Lee WJ, Song KH, Noh JH, Choi YJ, Jo MW. Health-related quality of life using the EuroQol 5D questionnaire in Korean patients with type 2 diabetes. <i>J Korean Med Sci</i> . 2012 Mar;27(3):255-60.
44	Levy 2008	Levy AR, Christensen TL, Johnson JA. Utility values for symptomatic non-severe hy-poglycaemia elicited from persons with and without diabetes in Canada and the United Kingdom. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2008 Sep 29;6:73.
45	Li 2010	Li R, Zhang P, Barker LE, Hoerger TJ. Cost-effectiveness of aspirin use among persons with newly diagnosed type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2010;33(6):1193-9.
46	Lloyd 2008	Lloyd A, Nafees B, Gavriel S, Rousculp MD, Boye KS, Ahmad A. Health utility values associated with diabetic retinopathy. <i>Diabet Med</i> 2008 May;25(5):618-24.
47	Lundkvist 2005	Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jönsson L. The economic and quality of life

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		impact of hypoglycemia. <i>Eur J Health Econ.</i> 2005 Sep;6(3):197-202.
48	Marrett 2009	Marrett E, Stargardt T, Mavros P, Alexander CM. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2009 Dec;11(12):1138-44.
49	Marrett 2011	Marrett E, Radican L, Davies MJ, Zhang Q. 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. <i>BMC Res Notes.</i> 2011 Jul 21;4:251.
50	Matza 2007	Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr JM, Barber BL. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. <i>Qual Life Res</i> 2007;16(7):1251-65.
51	Matza 2007a	Matza LS, Boye KS, Yurgin N. Validation of two generic patient-reported outcome measures in patients with type 2 diabetes. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2007 Jul 31;5:47.
52	Matza 2007b	Matza LS, Yurgin N, Boye KS, Malley K, Shorr JM. Obese versus non-obese patients with type 2 diabetes: patient-reported outcomes and utility of weight change. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2007 Sep;23(9):2051-62.
53	McEwan 2006	McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). <i>Curr Med Res Opin</i> 2006;22:121-9.
54	McEwan 2010a	McEwan P, Evans M, Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2010;12(7):623-30.
55	McEwan 2010b	McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2010;12(5):431-6.
56	Mittendorf 2009	Mittendorf T, Smith-Palmer J, Timlin L, Happich M, Goodall G. Evaluation of exenatide vs. insulin glargine in type 2 diabetes: cost-effectiveness analysis in the German setting. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2009 Nov;11(11):1068-79.
57	Nita 2012	Nita ME, Eliaschewitz FG, Ribeiro E, Asano E, Barbosa E, Takemoto M, Donato B, Rached R, Rahal E. Cost-effectiveness and budget impact of saxagliptine as additional therapy to metformin for the treatment of diabetes mellitus type 2 in the Brazilian private health system. <i>Rev Assoc Med Bras.</i> 2012 May-Jun;58(3):294-301.
58	O'Reilly 2011	O'Reilly DJ, Xie F, Pullenayegum E, Gerstein HC, Greb J, Blackhouse GK, Tarride JE, Bowen J, Goeree RA. Estimation of the impact of diabetes-related complications on health utilities for patients with type 2 diabetes in Ontario, Canada. <i>Qual Life Res.</i> 2011 Aug;20(6):939-43.
59	Ortegon 2004	Ortegon MM, Redekop WK, Niessen LW. Cost-effectiveness of prevention and treatment of the diabetic foot: a Markov analysis. <i>Diabetes Care.</i> 2004

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Apr;27(4):901-7.
60	Plosker 2004	Plosker GL, Figgitt DP. Repaglinide : a pharmacoeconomic review of its use in type 2 diabetes mellitus. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2004;22(6):389-411.
61	Pollock 2011	Pollock RF, Valentine WJ, Pilgaard T, Nishimura H. The cost effectiveness of rapid-acting insulin aspart compared with human insulin in type 2 diabetes patients: an analysis from the Japanese third-party payer perspective. <i>J Med Econ</i> 2011;14(1):36-46.
62	Pollock 2013	Pollock RF, Muduma G, Valentine WJ. Evaluating the cost-effectiveness of laparoscopic adjustable gastric banding versus standard medical management in obese patients with type 2 diabetes in the UK. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2013 Feb;15(2):121-9.
63	Quah 2011	Quah JH, Luo N, Ng WY, How CH, Tay EG. Health-related quality of life is associated with diabetic complications, but not with short-term diabetic control in primary care. <i>Ann Acad Med Singapore</i> . 2011 Jun;40(6):276-86.
64	Ramsey 2008	Ramsey SD, Clarke LD, Roberts CS, Sullivan SD, Johnson SJ, Liu LZ. An economic evaluation of atorvastatin for primary prevention of cardiovascular events in type 2 diabetes. <i>Pharmacoeconomics</i> 2008; 26(4):329-39.
65	Redekop 2002	Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, Rutten GE, Wolffenbuttel BH, Niessen LW. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> . 2002 Mar;25(3):458-63.
66	Redekop 2004	Redekop WK, Stolk EA, Kok E, Lovas K, Kalo Z, Busschbach JJ. Diabetic foot ulcers and amputations: estimates of health utility for use in cost-effectiveness analyses of new treatments. <i>Diabetes Metab</i> 2004 Dec;30(6):549-56.
67	Rhodes 2012	Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Lieu T, Ludwig DS, Laffel LM. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with Type 2 diabetes mellitus. <i>Diabet Med</i> . 2012 Apr;29(4):453-63.
68	Ridderstråle 2013	Ridderstråle M, Jensen MM, Gjesing RP, Niskanen L. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with NPH insulin in people with type 2 diabetes in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. <i>J Med Econ</i> . 2013;16(4):468-78.
69	Roux 2008	Roux L, Pratt M, Tengs TO, Yore MM, Yanagawa TL, Van Den Bos J, Rutt C, Brownson RC, Powell KE, Heath G, Kohl HW 3rd, Teutsch S, Cawley J, Lee IM, West L, Buchner DM. Cost effectiveness of community-based physical activity interventions. <i>Am J Prev Med</i> . 2008 Dec;35(6):578-88.
70	Sabale 2014	Sabale U, Ekman M, Granström O, Bergenheim K, McEwan P. Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga®) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries. <i>Prim Care Diabetes</i> . 2014 May 16.
71	Samyshkin 2012	Samyshkin Y, Guillermin AL, Best JH, Brunell SC, Lloyd A. Long-term cost-utility analysis of exenatide once weekly versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes patients in the US. <i>J Med Econ</i> 2012; 15(Suppl 2):6-13.
72	Schaufler 2010	Schaufler TM, Wolff M. Cost effectiveness of preventive screening programmes for type 2 diabetes mellitus in Germany. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> 2010;

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		8(3):191-202.
73	Schwarz 2008	Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, Krishnarajah G, Alemao E, Yin D, Sintonen H. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on met-formin monotherapy. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2008; 10 (Suppl 1):43-55.
74	Sharma 2003	Sharma S, Oliver-Fernandez A, Bakal J, Hollands H, Brown GC, Brown MM. Utilities associated with diabetic retinopathy: results from a Canadian sample. <i>Br J Ophthalmol</i> 2003 Mar;87(3):259-61.
75	Solli 2010	Solli O, Stavem K, Kristiansen IS. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2010 Feb 4;8:18.
76	Steen Carlsson 2014	Steen Carlsson K, Persson U. Cost-effectiveness of add-on treatments to metformin in a Swedish setting: liraglutide vs sulphonylurea or sitagliptin. <i>J Med Econ</i> . 2014 Jun 26:1-12.
77	Tengs 2000	Tengs, T.O.; Wallace, A. One thousand health-related quality-of-life estimates. <i>Med. Care</i> 2000;38(6):583-637.
78	Tunis 2009	Tunis SL, Minshall ME, Conner C, McCormick JL, Kapor J, Yale JF, Groleau D. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. <i>Curr Med Res Opin</i> 2009; 25(5):1273-84.
79	Tunis 2010	Tunis SL, Sauriol L, Minshall ME. Cost effectiveness of insulin glargine plus oral anti-diabetes drugs compared with premixed insulin alone in patients with type 2 diabetes mellitus in Canada. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> 2010; 8(4):267-80.
80	UKPDS 1999	Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). U.K. Prospective Diabetes Study Group. <i>Diabetes Care</i> . 1999 Jul;22(7):1125-36.
81	Valentine 2007	Valentine WJ, Erny-Albrecht KM, Ray JA, Roze S, Cobden D, Palmer AJ. Therapy conversion to insulin detemir among patients with type 2 diabetes treated with oral agents: a modeling study of cost-effectiveness in the United States. <i>Adv Ther</i> 2007;24(2):273-90.
82	Vexiau 2008	Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, Lyu R, Yin D. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2008 Jun;10 Suppl 1:16-24.
83	Warren 2004	Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. <i>Health Technol Assess</i> 2004;8(45):iii,1-57.
84	Waugh 2010	Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		economic evaluation. Health Technol Assess 2010;14(36):1-248.
85	Wexler 2006	Wexler DJ, Grant RW, Wittenberg E, Bosch JL, Cagliero E, Delahanty L, Blais MA, Meigs JB. Correlates of health-related quality of life in type 2 diabetes. Diabetologia 2006;49(7):1489-97.
86	Yu 2013	Yu J, Shah BM, Ip EJ, Chan J. A Markov model of the cost-effectiveness of pharmacist care for diabetes in prevention of cardiovascular diseases: evidence from Kaiser Permanente Northern California. J Manag Care Pharm. 2013 Mar;19(2):102-14.
87	Zhang 2012	Zhang P, Brown MB, Bilik D, Ackermann RT, Li R, Herman WH. Health Utility Scores for People With Type 2 Diabetes in U.S. Managed Care Health Plans: Results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). Diabetes Care 2012;35(11):2250-6.
88	Zhou 2005	Zhou H, Isaman DJ, Messinger S, Brown MB, Klein R, Brandle M, Herman WH. A computer simulation model of diabetes progression, quality of life, and cost. Diabetes Care 2005;28(12):2856-63.

**Tabela 83. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.**

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Adibe MO, Aguwa CN. The Impact of Pharmaceutical Care Intervention on the Quality of Life of Nigerian Patients Receiving Treatment for Type 2 Diabetes. Value in Health Regional Issues 2013;2(2):240-7.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
2	Brändle M, Erny-Albrecht KM, Goodall G, Spinass GA, Streit P, Valentine WJ. Exenatide versus insulin glargine: a cost-effectiveness evaluation in patients with Type 2 diabetes in Switzerland. Int J Clin Pharmacol Ther. 2009 Aug;47(8):501-15.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
3	Dixon S, Peters JR. Evaluating the 'real' cost-effectiveness of health technology: reconciling the public interest with patients' interests. Current Medical Research and Opinion. 2007;23(s1):S1-6.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
4	Elgart JF, Caporale JE, Gonzalez L, Aiello E, Waschbusch M, Gagliardino JJ. Treatment of type 2 diabetes with saxagliptin: a pharmacoeconomic evaluation in Argentina. Health Econ Rev. 2013 Apr 27;3(1):11.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
5	Evans M, Wolden M, Gundgaard J, Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. Diabetes Obes Metab. 2014 Apr;16(4):366-75.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
6	Glasziou P, Alexander J, Beller E, Clarke P; ADVANCE Collaborative	brak wartości

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Group. Which health-related quality of life score? A comparison of alternative utility measures in patients with Type 2 diabetes in the ADVANCE trial. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2007 Apr 27;5:21.	użyte czności dla poszukiwanych stanów zdrowia (w badanej populacji chorzy mogli mieć po kilka poważnych powikłań jednocześnie)
7	Hoerger TJ1, Harris R, Hicks KA, Donahue K, Sorensen S, Engalgau M. Screening for type 2 diabetes mellitus: a cost-effectiveness analysis. <i>Ann Intern Med</i> . 2004 May 4;140(9):689-99.	brak wartości użyte czności dla poszukiwanych stanów zdrowia
8	Hunger M, Schunk M, Meisinger C, Peters A, Holle R. 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. <i>J Diabetes Complications</i> . 2012 Sep-Oct;26(5):413-8.	brak wartości użyte czności dla poszukiwanych stanów zdrowia
9	Lee WC, Samyshkin Y, Langer J, Palmer JL. Long-term clinical and economic outcomes associated with liraglutide versus sitagliptin therapy when added to metformin in the treatment of type 2 diabetes: a CORE Diabetes Model analysis. <i>J Med Econ</i> . 2012;15(Suppl2):28-37.	brak wartości użyte czności dla poszukiwanych stanów zdrowia
10	Li R, Zhang P, Barker LE, Chowdhury FM, Zhang X. Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: a systematic review. <i>Diabetes Care</i> . 2010 Aug;33(8):1872-94.	brak wartości użyte czności
11	Palmer AJ, Valentine WJ, Chen R, Mehin N, Gabriel S, Bregman B, Rodby RA. A health economic analysis of screening and optimal treatment of nephropathy in patients with type 2 diabetes and hypertension in the USA. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2008 Apr;23(4):1216-23.	brak wartości użyte czności dla poszukiwanych stanów zdrowia
12	Palmer JL, Knudsen MS, Aagren M, Thomsen TL. Cost-effectiveness of switching to biphasic insulin aspart from human premix insulin in a US setting. <i>J Med Econ</i> . 2010;13(2):212-20.	brak wartości użyte czności dla poszukiwanych stanów zdrowia
13	Shearer AT, Bagust A, Ampudia-Blasco FJ, Martínez-Lage Alvarez B, Pérez Escolano I, París G. Lifetime health consequences and cost-effectiveness of rosiglitazone in combination with metformin for the treatment of type 2 diabetes in Spain. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2006;24(Suppl1):49-59.	brak wartości użyte czności dla poszukiwanych stanów zdrowia
14	Shyangdan D, Cummins E, Royle P, Waugh N. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. <i>Health Technol Assess</i> . 2011 May;15(Suppl1):77-86.	brak wartości użyte czności dla poszukiwanych stanów zdrowia
15	Smith DH, Johnson ES, Russell A, Hazlehurst B, Muraki C, Nichols GA, Ogleby A, Betz-Brown J. Lower visual acuity predicts worse utility values among patients with type 2 diabetes. <i>Qual Life Res</i> . 2008	brak wartości użyte czności dla poszukiwanych stanów

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	Dec;17(10):1277-84.	zdrowia
16	Suh DC, Aagren M. Cost-effectiveness of insulin detemir: a systematic review. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2011 Dec;11(6):641-55.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
17	Sullivan PW, Ghushchyan VH, Ben-Joseph R. The impact of obesity on diabetes, hyperlipidemia and hypertension in the United States. <i>Qual Life Res.</i> 2008 Oct;17(8):1063-71.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
18	Tabaei BP, Shill-Novak J, Brandle M, Burke R, Kaplan RM, Herman WH. Glycemia and the quality of well-being in patients with diabetes. <i>Qual Life Res.</i> 2004 Aug;13(6):1153-61.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
19	Valentine WJ, Palmer AJ, Lammert M, Langer J, Brändle M. Evaluating the long-term cost-effectiveness of liraglutide versus exenatide BID in patients with type 2 diabetes who fail to improve with oral antidiabetic agents. <i>Clin Ther.</i> 2011 Nov;33(11):1698-712.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
20	van Os N, Niessen LW, Bilo HJ, Casparie AF, van Hout BA. Diabetes nephropathy in the Netherlands: a cost effectiveness analysis of national clinical guidelines. <i>Health Policy.</i> 2000 Apr;51(3):135-47.	brak wartości użyteczności
21	Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin PY, et al. Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2004 Jun;19(6):1594-9.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
22	Watkins JB, Minshall ME, Sullivan SD. Application of economic analyses in U.S. managed care formulary decisions: a private payer's experience. <i>J Manag Care Pharm.</i> 2006 Nov-Dec;12(9):726-35.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
23	Zhang Y, McCoy RG, Mason JE, Smith SA, Shah ND, Denton BT. Second-line Agents for Glycemic Control for Type 2 Diabetes: Are Newer Agents Better? <i>Diabetes Care.</i> 2014 Feb 26.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia

### Aneks 3. Tablice trwania życia<sup>28</sup>

**Tabela 84. Umieralność ogólna.**

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,00503	0,00426
1	0,00031	0,00021
2	0,00025	0,00015
3	0,0002	0,00012
4	0,00016	0,0001
5	0,00014	0,0001
6	0,00012	0,00009
7	0,00012	0,00009
8	0,00012	0,00009
9	0,00012	0,00008
10	0,00012	0,00009
11	0,00012	0,0001
12	0,00013	0,00011
13	0,00016	0,00013
14	0,00022	0,00016
15	0,00033	0,00018
16	0,00047	0,00021
17	0,00064	0,00023
18	0,0008	0,00024
19	0,00091	0,00024
20	0,00097	0,00024
21	0,00099	0,00023
22	0,001	0,00023
23	0,00102	0,00023
24	0,00106	0,00022
25	0,00109	0,00022
26	0,00111	0,00022
27	0,00111	0,00024
28	0,00112	0,00027
29	0,00114	0,00031
30	0,0012	0,00033



Wiek	Mężczyźni	Kobiety
31	0,00127	0,00036
32	0,00136	0,00039
33	0,00148	0,00043
34	0,00162	0,00047
35	0,00178	0,00053
36	0,00196	0,00058
37	0,00216	0,00065
38	0,00238	0,00073
39	0,00261	0,00082
40	0,00287	0,00091
41	0,00316	0,00103
42	0,00348	0,00115
43	0,00384	0,00129
44	0,00425	0,00145
45	0,0047	0,00164
46	0,00521	0,00185
47	0,00578	0,00208
48	0,0064	0,00233
49	0,00708	0,00261
50	0,00781	0,00291
51	0,00859	0,00324
52	0,00941	0,00358
53	0,01029	0,00394
54	0,01122	0,00433
55	0,0122	0,00475
56	0,01325	0,00519
57	0,01436	0,00567
58	0,01554	0,00619
59	0,01678	0,00675
60	0,01809	0,00735
61	0,01946	0,00798
62	0,02088	0,00864
63	0,02236	0,00933

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
64	0,02389	0,01006
65	0,02549	0,01083
66	0,02717	0,01166
67	0,02896	0,01255
68	0,03088	0,01353
69	0,03298	0,01464
70	0,03529	0,01591
71	0,03785	0,0174
72	0,04072	0,01914
73	0,04394	0,02121
74	0,04754	0,02366
75	0,05157	0,02655
76	0,05604	0,02994
77	0,06098	0,03387
78	0,06641	0,03837
79	0,07234	0,04348
80	0,07877	0,04921
81	0,0857	0,05555
82	0,09316	0,06253
83	0,10115	0,07014
84	0,1097	0,0784
85	0,11883	0,08733
86	0,12859	0,09698
87	0,13901	0,10737
88	0,15012	0,11856
89	0,16199	0,13062
90	0,17458	0,14352
91	0,18808	0,15752
92	0,20235	0,17245
93	0,21739	0,1883
94	0,2332	0,20508
95	0,24977	0,22278
96	0,26709	0,24138

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
97	0,28515	0,26086
98	0,30392	0,2812
99	0,32337	0,30236
100	0,34347	0,32429

### Aneks 3. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>151</sup>

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	7	tak
	b) analizę wrażliwości,	7.1.1, 7.1.2, 7.2.1, 7.2.2 (PSA); 7.1.3, 7.2.3, (DSA);	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	6.8.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	7.1.1, 7.1.2, 7.2.1, 7.2.2	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	7.1.1, 7.1.2, 7.2.1, 7.2.2	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	7.1.1, 7.1.2, 7.2.1, 7.2.2	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	7.1.1, 7.1.2, 7.2.1, 7.2.2	tak

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	-	nie dotyczy
oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	7.1.4, 7.2.4	tak
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.3.1 Tabela 3 i Tabela 4– (wartości progowe HbA <sub>1c</sub> ); 6.4 – Tabela 5, Tabela 6, Tabela 7 i Tabela 8 (użyteczności); 6.5.1.1 – Tabela 9 i 6.5.1.2 – Tabela 10 (demografia); 6.5.2 – Tabela 11, 6.5.2.1 – Tabela 12, Tabela 13, 6.5.2.2 – Tabela 16, Tabela 17, Tabela 18 i 6.5.2.3 – Tabela 19 (skuteczność i bezpieczeństwo); 6.6.4.2 – Tabela 26, 6.6.5.2 – Tabela 29 (koszty terapii rocznej); 6.6.6 – Tabela 31, Tabela 32, Tabela 33 (koszty leczenia powikłań – BC i SA); 0 – Tabela 34 (koszty BMI); 6.9.1 – Tabela 52, Tabela 53, Tabela 54 (DSA); 6.9.2 – Tabela 55 (PSA)	tak; parametry skuteczności przedstawiono oddzielnie w różnych tabelach ze względu na ich zróżnicowanie
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2, 3, 4, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.9, 6.10	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	-	nie dotyczy
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	7	tak
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym w spótczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
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,	-	nie dotyczy
oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7 Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	6.7, 6.9.1; 7.1.3, 7.2.3	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8 Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	6.8.2	tak
9 Czy analiza wrażliwości zawiera:		
określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	6.9.1	tak

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
	uzasadnienie zakresów zmienności,		tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	7.1.3, 7.2.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	7.1.1, 7.2.1 (BC); 7.1.3, 7.2.3 (DSA); 7.1.4, 7.2.4 (analiza progowa)	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	7.1.2, 7.2.2 (BC); 7.1.3, 7.2.3 (DSA); 7.1.4, 7.2.4 (analiza progowa)	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwereń przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby donieść naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	6.8.1, 6.8.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne w wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	



Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	w tekście	

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

## Spis tabel



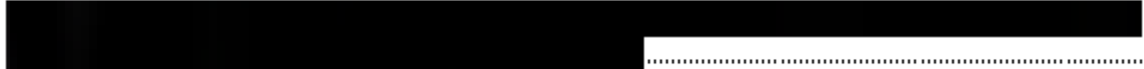
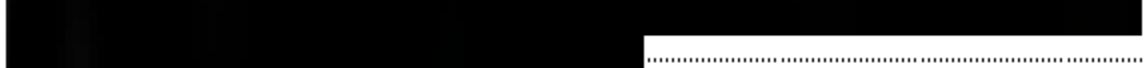








Tabela 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.....	15
Tabela 2. Populacja chorych z cukrzycą typu 2 (E.11 według ICD-10) na podstawie danych NFZ.....	20
Tabela 3. DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU: wartości progowe stężenia HbA <sub>1c</sub> .....	32
Tabela 4. DAPA+INS±OAD vs INS±OAD: wartości progowe stężenia HbA <sub>1c</sub> .....	34
Tabela 5. Wartość początkowa użyteczności zależna od wieku.....	36
Tabela 6. Wartości obniżenia użyteczności dla zdarzeń makro- i mikronaczyniowych uwzględnionych w modelu – analiza podstawowa (UKPDS 62).....	37
Tabela 7. Wartości obniżenia użyteczności dla hipoglikemii i innych działań niepożądanych.....	38
Tabela 8. Zmiana wartości użyteczności związana ze zmianami BMI.....	40
Tabela 9. DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU: charakterystyka chorych wraz z czynnikami ryzyka – dane wejściowe, średnia (SE).....	41
Tabela 10. DAPA+INS±OAD vs INS±OAD: charakterystyka chorych wraz z czynnikami ryzyka – dane wejściowe, średnia (SE).....	42
Tabela 11. Zmiana HbA <sub>1c</sub> i masy ciała w czasie w modelu.....	44
Tabela 12. DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU: parametry skuteczności i bezpieczeństwa przyjęte w modelu w oparciu o badania Matthaai 2014 [redacted] i LEAD 5 (26 tyg.), średnia (SE).....	46
Tabela 13. DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU: parametry skuteczności i bezpieczeństwa w oparciu o badania Matthaai 2014 [redacted] i LEAD 5 (26 tyg.) – analiza wrażliwości, średnia (SE).....	47
Tabela 14. DAPA+MET+SU vs MET+SU: parametry skuteczności i bezpieczeństwa w oparciu o badanie Matthaai 2014 [redacted], średnia (SE).....	48
Tabela 15. INS+MET+SU vs MET+SU: parametry skuteczności i bezpieczeństwa w oparciu o badanie LEAD 5 (26 tyg.), średnia (SE).....	49
Tabela 16. DAPA+INS±OAD vs INS±OAD: parametry skuteczności i bezpieczeństwa przyjęte w modelu w oparciu o badanie Wilding 2012 (48 tyg.), średnia (SE).....	50
Tabela 17. DAPA+INS±OAD vs INS±OAD: parametry skuteczności i bezpieczeństwa w oparciu o badanie Wilding 2012 (24 tyg.) – analiza wrażliwości, średnia (SE).....	51
Tabela 18. DAPA+INS±OAD vs INS±OAD: parametry skuteczności i bezpieczeństwa w oparciu o badanie Wilding 2014 (104 tyg.) – analiza wrażliwości, średnia (SE).....	52
Tabela 19. Kolejne linie leczenia: parametry skuteczności i bezpieczeństwa przyjęte w modelu w oparciu o badane Monami 2008 (INS+MET) i Waugh 2010 (insulina), średnia*.....	53
Tabela 20. Finansowanie analizowanych terapii.....	54
Tabela 21. Wnioskowana cena dapagliflozyny (Forxiga, tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.).....	57
Tabela 22. Koszt terapii rocznej dapagliflozyny, PLN.....	58
Tabela 23. Koszty jednostkowe leków refundowanych w leczeniu cukrzycy.....	58
Tabela 24. Koszty pasków i nakłuwaczy stosowanych do oznaczania glukozy we krwi.....	60
Tabela 25. Dawkowanie terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia dla porównania DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU.....	61
Tabela 26. Koszty terapii rocznej.....	62
Tabela 27. Charakterystyka początkowa chorych w badaniu Wilding 2012 w odniesieniu do leczenia skojarzonego OAD.*.....	64

Tabela 28. Dawkowanie terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia dla porównania DAPA+INS±OAD vs INS±OAD.....	64
Tabela 29. Koszty terapii rocznej. ....	65
Tabela 30. Koszty leczenia powikłań cukrzycy na rok 2009 (Grzeszczak 2012).....	67
Tabela 31. Koszty leczenia powikłań cukrzycy uwzględnione w modelu (analiza podstawowa), PLN.*.....	68
Tabela 32. Koszty leczenia powikłań cukrzycy uwzględnione w modelu w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 3A*) – koszty dla analizy podstawowej + 20%, PLN.** .....	70
Tabela 33. Koszty leczenia powikłań cukrzycy uwzględnione w modelu w ramach analizy wrażliwości (scenariusz 3A*) – koszty dla analizy podstawowej - 20%, PLN.** .....	71
Tabela 34. Roczne koszt przepisywanych leków na receptę.# .....	72
Tabela 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE ( <i>PubMed</i> ); dane na dzień 06.08.2014 r. ....	75
Tabela 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE ( <i>Biomedical Answers</i> ); dane na dzień 06.08.2014 r.....	76
Tabela 37. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 06.08.2014 r.....	76
Tabela 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 06.08.2014 r. ....	77
Tabela 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w systemie bazy <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 06.08.2014 r. ....	77
Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej złożonej do NICE.....	80
Tabela 41. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE ( <i>PubMed</i> ) do dnia 06.08.2014 r.....	81
Tabela 42. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE ( <i>Biomedical Answers</i> ) do dnia 06.08.2014 r.....	81
Tabela 43. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 06.08.2014 r. ....	81
Tabela 44. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 1. ....	85
Tabela 45. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 2. ....	86
Tabela 46. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 3. ....	87
Tabela 47. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 4. ....	88
Tabela 48. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 5. ....	89
Tabela 49. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 6. ....	90
Tabela 50. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 7. ....	92
Tabela 51. Badania włączone do przeglądu systematycznego cz. 8. ....	93
Tabela 52. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	99
Tabela 53. Koszty ramienia komparatora w analizowanych scenariuszach.....	101
Tabela 54. Koszty terapii rocznej zawierającej insulinę – analiza wrażliwości.....	102
Tabela 55. Parametry i rozkłady użyte w analizie probabilistycznej.....	103
Tabela 56. DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Skumulowana liczba powikłań (wielkość kohorty: 1000 pacjentów).....	112
Tabela 57. DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Epizody hipoglikemii – analiza podstawowa z perspektywy NFZ (wielkość kohorty: 1000 pacjentów). ....	112

Tabela 58. Całkowity koszt leczenia powikłań dla 1 chorego (PLN): DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ .....	112
Tabela 59. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ .....	113
Tabela 60. Wyniki probabilistycznej analizy prawdopodobieństwa: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ .....	115
Tabela 61. Całkowity koszt leczenia powikłań dla 1 chorego (PLN): DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza podstawowa z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.....	116
Tabela 62. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza podstawowa z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.....	117
Tabela 63. Wyniki probabilistycznej analizy prawdopodobieństwa: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza podstawowa z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.....	119
Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza z perspektywy NFZ .....	121
Tabela 65. Wyniki analizy wrażliwości: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.....	122
Tabela 66. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza z perspektywy NFZ.....	125
Tabela 67. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.....	126
Tabela 68. Skumulowana liczba powikłań (wielkość kohorty: 1000 pacjentów): DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy NFZ.....	128
Tabela 69. Epizody hipoglikemii (wielkość kohorty: 1000 pacjentów): DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy NFZ .....	128
Tabela 70. Całkowity koszt leczenia powikłań dla 1 chorego (PLN): DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy NFZ .....	129
Tabela 71. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy NFZ .....	129
Tabela 72. Wyniki probabilistycznej analizy prawdopodobieństwa: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza podstawowa z perspektywy NFZ.....	131
Tabela 73. Całkowity koszt leczenia powikłań dla 1 chorego (PLN): DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.....	132
Tabela 74. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.....	133
Tabela 75. Wyniki probabilistycznej analizy prawdopodobieństwa: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.....	135
Tabela 76. Wyniki analizy wrażliwości: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy NFZ .....	136
Tabela 77. Wyniki analizy wrażliwości: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.....	137
Tabela 78. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy NFZ .....	140
Tabela 79. Wyniki analizy progowej dla rozpatrywanych scenariuszy: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD. Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.....	141
Tabela 80. Zestawienie wyników analiz podstawowych dla analizowanych porównań w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY).....	155
Tabela 81. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu systematycznego.....	158

Tabela 82. Badania włączone do przeglądu systematycznego.....	158
Tabela 83. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego. ....	165
Tabela 84. Umieralność ogólna. ....	168

## Spis rycin

Rysunek 1. Struktura modelu Cardiff.....	28
Rysunek 2. Zmiana HbA <sub>1c</sub> w czasie: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU – analiza podstawowa.....	33
Rysunek 3. Zmiana HbA <sub>1c</sub> w czasie: DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU – analiza wrażliwości.....	33
Rysunek 4. Zmiana HbA <sub>1c</sub> w czasie: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD – analiza podstawowa.....	34
Rysunek 5. Zmiana HbA <sub>1c</sub> w czasie: DAPA+INS±OAD vs INS±OAD – analiza wrażliwości.....	35
Rysunek 6. Wyjściowe użyteczności w zależności od wieku pacjenta na podstawie <i>Health Survey for England</i> .....	36
Rysunek 7. Przebieg zmian masy ciała w modelu w czasie.....	45
Rysunek 8. Skumulowane częstości wystąpienia ciężkich zdarzeń związanych z rozwojem cukrzycy w ciągu 12 lat, zaobserwowane w populacji z badania UKPDS 68 i przewidywane w modelu <i>AZ/BMS Cardiff Long-term Cost-Utility</i> .....	74
Rysunek 9. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny (diagram QUOROM <sup>66</sup> /PRISMA <sup>67</sup> ).....	78
Rysunek 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – (diagram QUOROM <sup>66</sup> /PRISMA <sup>67</sup> ).....	84
Rysunek 11. DAPA+MET+SU vs INS+MET+SU krzywe przeżycia.....	111
	114
	115
	118
	119
	123
	124
Rysunek 18. DAPA+INS±OAD vs INS±OAD krzywe przeżycia.....	127
	130
	131
	133
	134
	138
	139



- <sup>14</sup> Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-12.
- <sup>15</sup> Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
- <sup>16</sup> Clarke PM, Gray AM, Briggs A et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004;47:1747-59.
- <sup>17</sup> Rekomendacja nr 110/2013 dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10 mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.
- <sup>18</sup> Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 23/8/2010 dnia 29 marca 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego.
- <sup>19</sup> Rekomendacja nr 175/2014 dnia 28 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Onglyza (saksagliptyna), 5 mg, 30 tabl., w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2.
- <sup>20</sup> McEwan P, Bergenheim K, Yuan Y, Tetlow AP, Gordon JP. Assessing the relationship between computational speed and precision. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(8):665-74.
- <sup>21</sup> ██████████. Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, październik 2014.
- <sup>22</sup> Chancellor J, Aballea S, Lawrence A et al. Preferences of patients with diabetes mellitus for inhaled versus injectable insulin regimens. *Pharmacoeconomics* 2008;26:217-34.
- <sup>23</sup> Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making* 2002;22:340-9.
- <sup>24</sup> Matza LS, Boye KS, Yurgin N et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res* 2007;16:1251-65.
- <sup>25</sup> De Leeuw I, Vague P, Selam JL et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:73-82.
- <sup>26</sup> Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS Outcomes Model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia* 2013;1-9.
- <sup>27</sup> McEwan P, Peters JR, Bergenheim K, Currie CJ. Evaluation of the costs and outcomes from changes in risk factors in type 2 diabetes using the Cardiff stochastic simulation cost-utility model (DiabForecaster). *Curr Med Res Opin* 2006;22:121-9.



- <sup>28</sup> Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 1990-2012. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_894\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_894_PLK_HTML.htm) [stan na 01.08.2014 r.].
- <sup>29</sup> Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2014. <http://www.cukrzyca.info.pl/> [stan na 16.08.2014 r.].
- <sup>30</sup> United Kingdom Department of Health. Health Survey for England. <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20131205100653/http://www.archive2.official-documents.co.uk/document/deps/doh/survey03/summ01.htm> [stan na 31.08.2014 r.].
- <sup>31</sup> Currie CJ, McEwan P, Peters JR, Patel TC, Dixon S. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects. *Value in Health* 2005;8:581-90.
- <sup>32</sup> Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Current Medical Research and Opinion* 2006;22(8):1523-34.
- <sup>33</sup> Caro JJ, Stillman IP, Danel A, Getsios D, McEwan P. Cost effectiveness of rimonabant use in patients at increased cardiometabolic risk: estimates from a Markov model. *Journal of Medical Economics* 2007;10:239-54.
- <sup>34</sup> Dennett SL, Boye KS, Yurgin NR. The impact of body weight on patient utilities with or without type 2 diabetes: a review of the medical literature. *Value Health* 2008;11:478-86.
- <sup>35</sup> AstraZeneca. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, International Phase III Study with a 28-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10mg once daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on a background combination of Metformin and Sulfonylurea Report for the 24-week short-term treatment period. 24-week Clinical Study Report. July 2013.
- <sup>36</sup> Matthaes S, Bowering K, Rohwedder K, Grohl A, Johnsson E. Improvement in Glycemic Control and Reduction in Body Weight over 52 Weeks with Dapagliflozin as Add-on Therapy to Metformin plus Sulfonylurea. American Diabetes Association. 74<sup>th</sup> scientific sessions 2014.
- <sup>37</sup> Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2046-55.
- <sup>38</sup> The National Institute for Health and Care Excellence. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. Single technology appraisal (STA) submission. Prepared by Novo Nordisk Ltd. 5th October 2009.
- <sup>39</sup> Wilding JP, Woo V, Soler NG, Pahor A, Sugg J, Rohwedder K, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012 Mar 20;156(6):405-15.

- <sup>40</sup> Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice* 2008;81:184-9.
- <sup>41</sup> Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(36).
- <sup>42</sup> Montanana CF, Herrero CH, Fernandez MR. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than with NPH insulin in basal-bolus therapy of overweight type 2 diabetes patients. The PREDICTIVE-BMI trial. *Diabet Med* 2008; 25(8):916-23.
- <sup>43</sup> Łopatyński J, Mardarowicz G, Nicer T, Szcześniak G, Król H, Matej A, Szydłowski W, Paszkowski J, Dabek K, Zmurowska B, Szyprowska-Grzegorzczak E. The prevalence of type II diabetes mellitus in rural urban population over 35 years of age in Lublin region (Eastern Poland). *Pol Arch Med Wewn.* 2001 Sep;106(3):781-6.
- <sup>44</sup> AstraZeneca. A 24-week, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, International Phase III Study with a 28-week Extension Period to Evaluate the Safety and Efficacy of Dapagliflozin 10 mg once daily in Patients with Type 2 Diabetes who have Inadequate Glycemic Control on a background combination of Metformin and Sulfonylurea. Report for the 24-week short-term treatment period and 28-week extension period. 52-week Clinical Study Report. March 2014.
- <sup>45</sup> Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; for the Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:124-36.
- <sup>46</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> [stan na 25.08.2014 r.].
- <sup>47</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [stan na 17.07.2014 r.].
- <sup>48</sup> Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. (z dnia 11 września 2014 r.). <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20130001074> [stan na 17.07.2014 r.].
- <sup>49</sup> WHO ATC/DDD Index 2014. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [stan na 17.07.2014 r.].
- <sup>50</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat DGL <http://www.nfz.gov.pl/> [stan na 25.08.2014 r.].
- <sup>51</sup> Medmess. <http://www.medycyna.medmess.pl/igly-i-nakluwacze,45.html> [stan na 04.08.2013 r.].
- <sup>52</sup> Głodzik W. Gliflozyny. *Diabetologia.mp.pl* 2014. [http://diabetologia.mp.pl/leki/leki\\_w\\_diabetologii/show.html?id=96646](http://diabetologia.mp.pl/leki/leki_w_diabetologii/show.html?id=96646) [stan na 01.08.2014 r.].

<sup>53</sup> Niemiec T, Spaczyński M, Brązert J, Drews K, Szaflik K, Jakimiuk A, Pawelczyk L, Kędzia W, Niecewicz RP. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie zakażeń przenoszonych drogą płciową w położnictwie i ginekologii. 2004.

<sup>54</sup> Kiliś-Pstrusińska. Zakażenia układu moczowego. Praktyka Lekarska 2012.

<sup>55</sup> 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/> [stan na 23.08.2014 r.].

<sup>56</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> [stan na 23.07.2014 r.].

<sup>57</sup> Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, Sciborski C, Lomon ID, McEwan P. The cost-effectiveness of saxagliptin versus NPH insulin when used in combination with other oral antidiabetes agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. *Diabetes Technol Ther.* 2012 Jan;14(1):65-73.

<sup>58</sup> Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950-2012. GUS. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2013/#> [stan na 23.07.2014 r.].

<sup>59</sup> Łasocho P, Kasprowicz M, Krakowiecki A, Sobol E, Mrozikiewicz-Rakowska B, Karnafel W, Macioch T, Hermanowski T. Koszt hospitalizacji pacjenta z zespołem stopy cukrzycowej. XIV Zjazd Naukowy PTD, streszczenia. Prezentacje ustne. *Diabetologia Kliniczna* 2013;2(2):74(P90).

<sup>60</sup> Szmurło D, Schubert A, Kostrzewska K, Ryś P, Skrzekowska-Baran I. Economic analysis of the implementation of guidelines for type 2 diabetes control developed by Diabetes Poland: what increase in costs is justified by clinical results? *Pol Arch Med Wewn.* 2011 Oct;121(10):345-50.

<sup>61</sup> Counterweight Project Team. Influence of body mass index on prescribing costs and potential cost savings of a weight management programme in primary care. *J Health Serv Res Policy* 2008;13(3):158-66.

<sup>62</sup> Tabele średnich kursów walut w roku 2001. <http://nbp.pl/home.aspx?c=/ascx/archa.ascx> [stan na 23.07.2014 r.].

<sup>63</sup> Eastman RC, Javitt JC, Herman WH et al. Model of complications of NIDDM. II. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. *Diabetes Care* 1997;20(5):735-44.

<sup>64</sup> Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes Care* 2007;30:1638-46.

<sup>65</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [stan na 25.03.2014 r.].

<sup>66</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses.* *Lancet* 1999;354:1896-900.

- <sup>67</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009;6(7):e1000097.
- <sup>68</sup> van Haalen HG, Pompen M, Bergenheim K, McEwan P, Townsend R, Roudaut M. Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. *Clin Drug Investig*. 2014 Feb;34(2):135-46.
- <sup>69</sup> The National Institute for Health and Care Excellence. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Single technology appraisal (STA) submission. Submitted by Bristol-Myers Squibb and AstraZeneca. 17th July 2012.
- <sup>70</sup> Cummins E, Scott N, Rothnie K, Waugh N, Fraser C, Philip S, Brazzelli M. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2012.
- <sup>71</sup> Adibe MO, Aguwa CN. Sensitivity and Responsiveness of Health Utility Indices (HIU2 and HIU3) Among Type 2 Diabetes Patients. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* October 2013;12 (5):835-42.
- <sup>72</sup> Alvarez-Guisasola F, Yin DD, Nocea G, Qiu Y, Mavros P. Association of hypoglycemic symptoms with patients' rating of their health-related quality of life state: a cross sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Aug 19;8:86.
- <sup>73</sup> Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ*. 2005 Mar;14(3):217-30.
- <sup>74</sup> Barry HC, Ebell MH, Hickner J. Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost-utility analysis of office-based strategies. *J Fam Pract* 1997;44(1):49-60.
- <sup>75</sup> Beaudet A, Palmer JL, Timlin L, Wilson B, Bruhn D, Boye KS, Lloyd A. Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK. *J Med Econ* 2011;14(3):357-66.
- <sup>76</sup> Beaudet A, Clegg J, et al. Review of Utility Values for Economic Modeling in Type 2 Diabetes. *Value in Health* 2014;17(4):462-70.
- <sup>77</sup> Bergenheim K, Williams SA, Bergeson JG, Stern L, Sriprasert M. US Cost-Effectiveness of Saxagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Pharm Benefits*. 2012;4(1):20-8.
- <sup>78</sup> Boye KS, Yurgin N, Dilla T et al. Health-related quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus in primary care in Spain: self-reported and proxy assessment using the EQ-5D. *J Med Econ* 2007;10(1):41-58.
- <sup>79</sup> Brandle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011;49(3):217-30.
- <sup>80</sup> Cameron CG, Bennett B, Pharm HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ* 2009;180(4):400-7.

- <sup>81</sup> Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, Matthews DR, Stratton IM, Holman RR. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcome Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004;47:1747-59.
- <sup>82</sup> Clarke PM, Simon J, Cull CA, Holman RR. Assessing the impact of visual acuity on quality of life in individuals with type 2 diabetes using the short form-36. *Diabetes Care*. 2006 Jul;29(7):1506-11.
- <sup>83</sup> Coffey JT, Brandle M, Zhou H, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, Engelgau MM, Kaplan RM, Herman WH. Valuing health-related quality of life in diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(12):2238-43.
- <sup>84</sup> Davies MJ, Chubb BD, Smith IC, Valentine WJ. Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2012 Mar;29(3):313-20.
- <sup>85</sup> Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2005 Sep;21(9):1477-83.
- <sup>86</sup> Erhardt W, Bergenheim K, Duprat-Lomon I, McEwan P. Cost effectiveness of saxagliptin and metformin versus sulphonylurea and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Germany: a Cardiff diabetes model analysis. *Clin Drug Investig*. 2012 Mar 1;32(3):189-202.
- <sup>87</sup> Ericsson A, Pollock RF, Hunt B, Valentine WJ. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. *J Med Econ*. 2013 Dec;16(12):1442-52.
- <sup>88</sup> Evans M, Khunti K, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Gundgaard J, Bøgelund M, Harris S. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health Qual Life Outcomes*. 2013 Jun 3;11:90.
- <sup>89</sup> Fenwick EK, Xie J, Ratcliffe J, Pesudovs K, Finger RP, Wong TY, Lamoureux EL. The impact of diabetic retinopathy and diabetic macular edema on health-related quality of life in type 1 and type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Feb 13;53(2):677-84.
- <sup>90</sup> Fidler C, Elmelund Christensen T, Gillard S. Hypoglycemia: an overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs. *J Med Econ*. 2011;14(5):646-55.
- <sup>91</sup> Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, Wilson DH. Diabetes, depression, and quality of life: a population study. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1066-70.
- <sup>92</sup> Grandy S, Fox KM. EQ-5D visual analog scale and utility index values in individuals with diabetes and at risk for diabetes: Findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:18.
- <sup>93</sup> Grandy S, Fox KM; SHIELD Study Group. Change in health status (EQ-5D) over 5 years among individuals with and without type 2 diabetes mellitus in the SHIELD longitudinal study. *Health Qual Life Outcomes*. 2012 Aug 21;10:99.

- <sup>94</sup> Granström O, Bergenheim K, McEwan P, Sennfält K, Henriksson M. Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza®) in type 2 diabetes in Sweden. *Prim Care Diabetes*. 2012 Jul;6(2):127-36.
- <sup>95</sup> Grima DT, Thompson MF, Sauriol L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. *Pharmacoeconomics* 2007;25(3):253-66.
- <sup>96</sup> Haji Ali Afzali H1, Gray J, Beilby J, Holton C, Karnon J. A model-based economic evaluation of improved primary care management of patients with type 2 diabetes in Australia. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013 Dec;11(6):661-70.
- <sup>97</sup> Hakim Z, Wolf A, Garrison LP. Estimating the effect of changes in body mass index on health state preferences. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(6):393-404.
- <sup>98</sup> Harris S, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Bøgelund M, Gundgaard J, Groleau D. The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey. *Can J Diabetes*. 2014 Feb;38(1):45-52.
- <sup>99</sup> Kahn R, Alperin P, Eddy D, Borch-Johnsen K, Buse J, Feigelman J, Gregg E, Holman RR, Kirkman MS, Stern M, Tuomilehto J, Wareham NJ. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2010;375(9723):1365-74.
- <sup>100</sup> Kiadaliri AA, Gerdtham UG, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Svensson AM, Carlsson KS. Health utilities of type 2 diabetes-related complications: a cross-sectional study in Sweden. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 May 7;11(5):4939-52.
- <sup>101</sup> Kiberd BA1, Jindal KK. Screening to prevent renal failure in insulin dependent diabetic patients: an economic evaluation. *BMJ*. 1995 Dec 16;311(7020):1595-9.
- <sup>102</sup> Kontodimopoulos N1, Pappa E, Chadjiapostolou Z, Arvanitaki E, Papadopoulos AA, Niakas D. Comparing the sensitivity of EQ-5D, SF-6D and 15D utilities to the specific effect of diabetic complications. *Eur J Health Econ*. 2012 Feb;13(1):111-20.
- <sup>103</sup> Lane S, Levy AR, Mukherjee J, Sambrook J, Tildesley H. The impact on utilities of differences in body weight among Canadian patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2014 Jul;30(7):1267-73.
- <sup>104</sup> Langelaan M1, de Boer MR, van Nispen RM, Wouters B, Moll AC, van Rens GH. Impact of visual impairment on quality of life: a comparison with quality of life in the general population and with other chronic conditions. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007 May-Jun;14(3):119-26.
- <sup>105</sup> Lee AJ, Morgan CL, Morrissey M, Wittrup-Jensen KU, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Evaluation of the association between the EQ-5D (health-related utility) and body mass index (obesity) in hospital-treated people with Type 1 diabetes, Type 2 diabetes and with no diagnosed diabetes. *Diabet Med*. 2005 Nov;22(11):1482-6.
- <sup>106</sup> Lee WJ, Song KH, Noh JH, Choi YJ, Jo MW. Health-related quality of life using the EuroQol 5D questionnaire in Korean patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*. 2012 Mar;27(3):255-60.

- <sup>107</sup> Levy AR, Christensen TL, Johnson JA. Utility values for symptomatic non-severe hypoglycaemia elicited from persons with and without diabetes in Canada and the United Kingdom. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Sep 29;6:73.
- <sup>108</sup> Li R, Zhang P, Barker LE, Hoerger TJ. Cost-effectiveness of aspirin use among persons with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(6):1193-9.
- <sup>109</sup> Lloyd A, Nafees B, Gavriel S, Rousculp MD, Boye KS, Ahmad A. Health utility values associated with diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2008 May;25(5):618-24.
- <sup>110</sup> Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jönsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *Eur J Health Econ*. 2005 Sep;6(3):197-202.
- <sup>111</sup> Marrett E, Stargardt T, Mavros P, Alexander CM. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Dec;11(12):1138-44.
- <sup>112</sup> Marrett E, Radican L, Davies MJ, Zhang Q. 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 Res Notes*. 2011 Jul 21;4:251.
- <sup>113</sup> Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr JM, Barber BL. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res* 2007;16(7):1251-65.
- <sup>114</sup> Matza LS, Boye KS, Yurgin N. Validation of two generic patient-reported outcome measures in patients with type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Jul 31;5:47.
- <sup>115</sup> Matza LS, Yurgin N, Boye KS, Malley K, Shorr JM. Obese versus non-obese patients with type 2 diabetes: patient-reported outcomes and utility of weight change. *Curr Med Res Opin*. 2007 Sep;23(9):2051-62.
- <sup>116</sup> McEwan P, Evans M, Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(7):623-30.
- <sup>117</sup> McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(5):431-6.
- <sup>118</sup> Mittendorf T, Smith-Palmer J, Timlin L, Happich M, Goodall G. Evaluation of exenatide vs. insulin glargine in type 2 diabetes: cost-effectiveness analysis in the German setting. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Nov;11(11):1068-79.
- <sup>119</sup> Nita ME, Eliaschewitz FG, Ribeiro E, Asano E, Barbosa E, Takemoto M, Donato B, Rached R, Rahal E. Cost-effectiveness and budget impact of saxagliptine as additional therapy to metformin for the treatment of diabetes mellitus type 2 in the Brazilian private health system. *Rev Assoc Med Bras*. 2012 May-Jun;58(3):294-301.
- <sup>120</sup> O'Reilly DJ, Xie F, Pullenayegum E, Gerstein HC, Greb J, Blackhouse GK, Tarride JE, Bowen J, Goeree RA. Estimation of the impact of diabetes-related complications on health utilities for patients with type 2 diabetes in Ontario, Canada. *Qual Life Res*. 2011 Aug;20(6):939-43.

- <sup>121</sup> Ortegon MM, Redekop WK, Niessen LW. Cost-effectiveness of prevention and treatment of the diabetic foot: a Markov analysis. *Diabetes Care*. 2004 Apr;27(4):901-7.
- <sup>122</sup> Plosker GL, Figgitt DP. Repaglinide : a pharmacoeconomic review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(6):389-411.
- <sup>123</sup> Pollock RF, Valentine WJ, Pilgaard T, Nishimura H. The cost effectiveness of rapid-acting insulin aspart compared with human insulin in type 2 diabetes patients: an analysis from the Japanese third-party payer perspective. *J Med Econ* 2011;14(1):36-46.
- <sup>124</sup> Pollock RF, Muduma G, Valentine WJ. Evaluating the cost-effectiveness of laparoscopic adjustable gastric banding versus standard medical management in obese patients with type 2 diabetes in the UK. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Feb;15(2):121-9.
- <sup>125</sup> Quah JH, Luo N, Ng WY, How CH, Tay EG. Health-related quality of life is associated with diabetic complications, but not with short-term diabetic control in primary care. *Ann Acad Med Singapore*. 2011 Jun;40(6):276-86.
- <sup>126</sup> Ramsey SD, Clarke LD, Roberts CS, Sullivan SD, Johnson SJ, Liu LZ. An economic evaluation of atorvastatin for primary prevention of cardiovascular events in type 2 diabetes. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(4):329-39.
- <sup>127</sup> Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, Rutten GE, Wolffenbuttel BH, Niessen LW. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Mar;25(3):458-63.
- <sup>128</sup> Redekop WK, Stolk EA, Kok E, Lovas K, Kalo Z, Busschbach JJ. Diabetic foot ulcers and amputations: estimates of health utility for use in cost-effectiveness analyses of new treatments. *Diabetes Metab* 2004 Dec;30(6):549-56.
- <sup>129</sup> Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Lieu T, Ludwig DS, Laffel LM. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2012 Apr;29(4):453-63.
- <sup>130</sup> Ridderstråle M, Jensen MM, Gjesing RP, Niskanen L. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with NPH insulin in people with type 2 diabetes in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. *J Med Econ*. 2013;16(4):468-78.
- <sup>131</sup> Roux L, Pratt M, Tengs TO, Yore MM, Yanagawa TL, Van Den Bos J, Rutt C, Brownson RC, Powell KE, Heath G, Kohl HW 3rd, Teutsch S, Cawley J, Lee IM, West L, Buchner DM. Cost effectiveness of community-based physical activity interventions. *Am J Prev Med*. 2008 Dec;35(6):578-88.
- <sup>132</sup> Samyshkin Y, Guillermin AL, Best JH, Brunell SC, Lloyd A. Long-term cost-utility analysis of exenatide once weekly versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes patients in the US. *J Med Econ* 2012; 15(Suppl 2):6-13.
- <sup>133</sup> Schaufler TM, Wolff M. Cost effectiveness of preventive screening programmes for type 2 diabetes mellitus in Germany. *Appl Health Econ Health Policy* 2010; 8(3):191-202.



- <sup>134</sup> Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, Krishnarajah G, Alemao E, Yin D, Sintonen H. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on met-formin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 (Suppl 1):43-55.
- <sup>135</sup> Sharma S, Oliver-Fernandez A, Bakal J, Hollands H, Brown GC, Brown MM. Utilities associated with diabetic retinopathy: results from a Canadian sample. *Br J Ophthalmol* 2003 Mar;87(3):259-61.
- <sup>136</sup> Solli O, Stavem K, Kristiansen IS. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Feb 4;8:18.
- <sup>137</sup> Steen Carlsson K, Persson U. Cost-effectiveness of add-on treatments to metformin in a Swedish setting: liraglutide vs sulphonylurea or sitagliptin. *J Med Econ*. 2014 Jun 26:1-12.
- <sup>138</sup> Tengs, T.O.; Wallace, A. One thousand health-related quality-of-life estimates. *Med Care* 2000;38(6):583-637.
- <sup>139</sup> Tunis SL, Minshall ME, Conner C, McCormick JL, Kapor J, Yale JF, Groleau D. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(5):1273-84.
- <sup>140</sup> Tunis SL, Sauriol L, Minshall ME. Cost effectiveness of insulin glargine plus oral antidiabetic drugs compared with premixed insulin alone in patients with type 2 diabetes mellitus in Canada. *Appl Health Econ Health Policy* 2010; 8(4):267-80.
- <sup>141</sup> Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care*. 1999 Jul;22(7):1125-36.
- <sup>142</sup> Valentine WJ, Erny-Albrecht KM, Ray JA, Roze S, Cobden D, Palmer AJ. Therapy conversion to insulin detemir among patients with type 2 diabetes treated with oral agents: a modeling study of cost-effectiveness in the United States. *Adv Ther* 2007;24(2):273-90.
- <sup>143</sup> Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, Lyu R, Yin D. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Jun;10(Suppl1):16-24.
- <sup>144</sup> Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* 2004;8(45):iii,1-57.
- <sup>145</sup> Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(36):1-248.
- <sup>146</sup> Wexler DJ, Grant RW, Wittenberg E, Bosch JL, Cagliero E, Delahanty L, Blais MA, Meigs JB. Correlates of health-related quality of life in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006;49(7):1489-97.

<sup>147</sup> Yu J, Shah BM, Ip EJ, Chan J. A Markov model of the cost-effectiveness of pharmacist care for diabetes in prevention of cardiovascular diseases: evidence from Kaiser Permanente Northern California. *J Manag Care Pharm.* 2013 Mar;19(2):102-14.

<sup>148</sup> Zhang P, Brown MB, Bilik D, Ackermann RT, Li R, Herman WH. Health Utility Scores for People With Type 2 Diabetes in U.S. Managed Care Health Plans: Results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *Diabetes Care* 2012;35(11):2250-6.

<sup>149</sup> Zhou H, Isaman DJ, Messinger S, Brown MB, Klein R, Brande M, Herman WH. A computer simulation model of diabetes progression, quality of life, and cost. *Diabetes Care* 2005;28(12):2856-63.

<sup>150</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) Warszawa, kwiecień 2009 [stan na 18.08.2014 r.].

<sup>151</sup> 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](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf) [stan na 18.03.2014 r.].

<sup>152</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Charakterystyka Produktu Leczniczego: Insulatard Penfill®.

[http://leki.urpl.gov.pl/files/InsulatardPenfill\\_zawiesina\\_wklad\\_100mjml.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/InsulatardPenfill_zawiesina_wklad_100mjml.pdf) [stan na 16.07.2014 r.]

<sup>153</sup> Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=779> [stan na 04.02.2014 r.].

<sup>154</sup> Bodegard J, Sundström J, Svennblad B, Östgren CJ, Nilsson PM, Johansson G. Changes in body mass index following newly diagnosed type 2 diabetes and risk of cardiovascular mortality: a cohort study of 8486 primary-care patients. *Diabetes Metab.* 2013 Sep;39(4):306-13.

<sup>155</sup> The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.

<sup>156</sup> Glogner S, Rosengren A, Olsson M, Gudbjörnsdottir S, Svensson AM, Lind M. The association between BMI and hospitalization for heart failure in 83 021 persons with Type 2 diabetes: a population-based study from the Swedish National Diabetes Registry. *Diabet Med.* 2014 May;31(5):586-94.

<sup>157</sup> Grandy S, Hashemi M, Langkilde AM, Parikh S, Sjöström CD. Changes in weight loss-related quality of life among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Jul;16(7):645-50.

