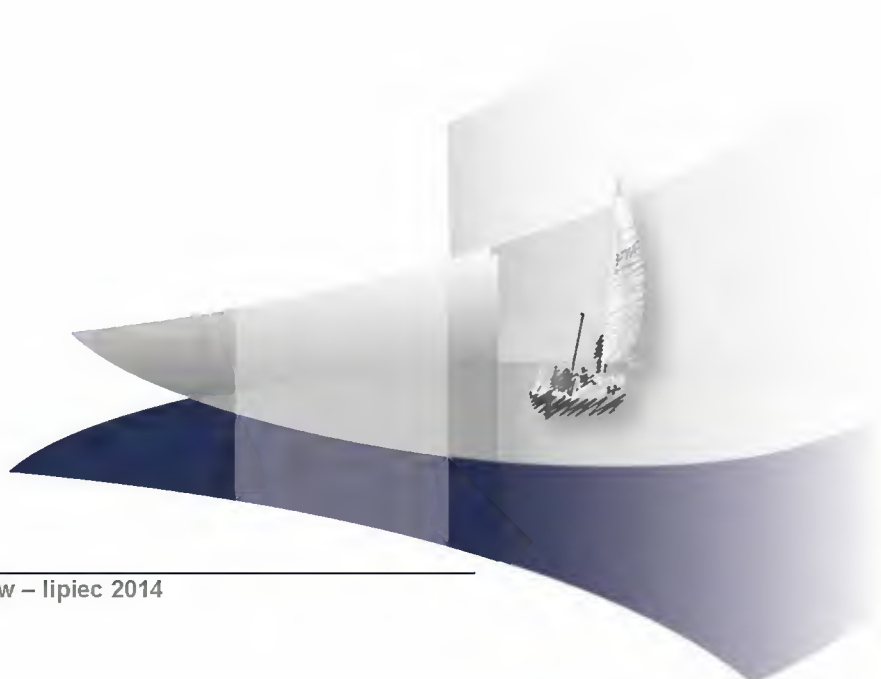
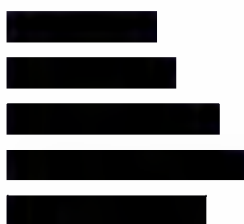


ANALIZA EKONOMICZNA

ZASTOSOWANIE INSULINY GLARGINE (LANTUS®) W TERAPII CUKRZYCY TYPU 2

Wersja 1.0



Analiza ekonomiczna dla cukrzycy typu 2 powstała w wyniku dostosowania do warunków polskich modelu The CORE Diabetes Model w wersji 8.0 [1], do którego prawa posiada IMS Health.

Dostosowanie polegało na zaimplementowaniu danych odzwierciedlających polskie warunki prowadzenia terapii cukrzycy typu 2 oraz sytuację ekonomiczno-prawną w Polsce. Dane dotyczyły takich parametrów jak: charakterystyki kliniczne chorych, efektywność i koszty leczenia, rozwój choroby, śmiertelność i użyteczności stanów zdrowia.

HTA Consulting Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 9 lipca 2014

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

| | |
|------------|--|
| [REDACTED] | analiza danych dotyczących charakterystyk pacjentów, dawkowania i efektywności, przeprowadzanie obliczeń |
| [REDACTED] | metodyka analizy, koordynacja prac |
| [REDACTED] | analiza kosztów |
| [REDACTED] | analiza danych dotyczących użyteczności |
| [REDACTED] | przeprowadzanie obliczeń |

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

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

Zamawiającego reprezentowały:

[REDACTED]
[REDACTED]

SPIS TREŚCI

| | |
|--|-----------|
| STRESZCZENIE | 10 |
| 1. WPROWADZENIE | 13 |
| 1.1. Cel | 13 |
| 1.2. Problem zdrowotny | 14 |
| 1.2.1. Definicja | 14 |
| 1.2.2. Epidemiologia | 14 |
| 1.2.3. Przebieg choroby i powikłania..... | 15 |
| 1.3. Interwencja oceniana | 17 |
| 1.4. Komparatory..... | 17 |
| 1.4.1. Insulina detemir..... | 19 |
| 1.4.2. Insulina NPH..... | 20 |
| 1.4.3. Mieszanki insulinowe | 20 |
| 1.5. Uzasadnienie metodyki analizy..... | 20 |
| 2. METODYKA | 22 |
| 2.1. Technika analityczna..... | 22 |
| 2.2. Model CORE | 23 |
| 2.2.1. Modelowanie cukrzycy i zalety modelu CORE..... | 23 |
| 2.2.2. Struktura i założenia modelu..... | 24 |
| 2.3. Populacja docelowa | 30 |
| 2.4. Porównywane interwencje | 30 |
| 2.5. Perspektywa analizy | 30 |
| 2.6. Horyzont czasowy analizy..... | 30 |
| 2.7. Efekty zdrowotne..... | 31 |
| 2.8. Koszty..... | 31 |
| 2.9. Instrument dzielenia ryzyka | 32 |
| 2.10. Dyskontowanie..... | 32 |
| 2.11. Korekta połowy cyklu | 33 |
| 2.12. Próg opłacalności..... | 33 |
| 2.13. Analiza wrażliwości | 33 |
| 3. DANE ŹRÓDŁOWE | 36 |
| 3.1. Charakterystyki początkowe pacjentów z T2DM | 36 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 3.1.1. | Dane demograficzno-kliniczne | 37 |
| 3.1.2. | Częstość powikłań | 40 |
| 3.1.3. | Masa ciała | 42 |
| 3.2. | Efektywność interwencji | 43 |
| 3.2.1. | IGlar w terapii dodanej do OAD | 44 |
| 3.2.2. | IGlar w terapii dodanej do insuliny bolusowej | 51 |
| 3.3. | Śmiertelność | 57 |
| 3.4. | Użyteczności stanów zdrowia | 58 |
| 3.4.1. | Odnalezione badania | 59 |
| 3.4.2. | Dane uwzględnione w analizie | 69 |
| 3.5. | Dawkowanie | 76 |
| 3.5.1. | Badania randomizowane | 76 |
| 3.5.2. | Badania rynkowe | 82 |
| 3.6. | Ceny preparatów insulin i koszty leczenia | 84 |
| 3.6.1. | Ceny preparatów insulin | 84 |
| 3.6.2. | Koszty insulinoterapii | 88 |
| 3.7. | Koszty stanów uwzględnionych w modelu CORE | 89 |
| 3.7.1. | Farmakoterapia w profilaktyce pierwotnej i wtórnej chorób układu krążenia | 91 |
| 3.7.2. | Choroby układu krążenia (zawał serca, dusznica bolesna) | 93 |
| 3.7.3. | Niewydolność serca | 102 |
| 3.7.4. | Choroba naczyń obwodowych | 103 |
| 3.7.5. | Udar mózgu | 105 |
| 3.7.6. | Schyłkowa niewydolność nerek | 110 |
| 3.7.7. | Amputacja kończyny | 117 |
| 3.7.8. | Leczenie zgorzeli i owrzodzeń | 122 |
| 3.7.9. | Neuropatia | 124 |
| 3.7.10. | Terapia zaburzeń widzenia | 127 |
| 3.7.11. | Ciężka hipoglikemia | 131 |
| 3.7.12. | Kwasica ketonowa lub mleczanowa | 132 |
| 3.7.13. | Podsumowanie | 133 |
| 4. | WYNIKI | 136 |
| 4.1. | Analiza kosztów-konsekwencji | 136 |
| 4.2. | Opłacalność schematu IGLar + OAD | 137 |
| 4.2.1. | Wyniki kliniczne | 137 |
| 4.2.2. | Wyniki ekonomiczne | 138 |
| 4.2.3. | Ceny progowe | 144 |
| 4.3. | Opłacalność schematu IGLar + bolus + OAD | 144 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 4.3.1. | Wyniki kliniczne..... | 144 |
| 4.3.2. | Wyniki ekonomiczne | 146 |
| 4.3.3. | Ceny progowe..... | 150 |
| 5. | ANALIZA WRAŻLIWOŚCI..... | 151 |
| 5.1. | Probabilistyczna analiza wrażliwości | 151 |
| 5.1.1. | IGlar + OAD | 151 |
| 5.1.2. | IGlar + bolus + OAD..... | 160 |
| 5.2. | Jednokierunkowa analiza wrażliwości | 168 |
| 5.2.1. | Analiza minimalizacji kosztów | 168 |
| 5.2.2. | Analiza kosztów użyteczności..... | 170 |
| 6. | WALIDACJA..... | 193 |
| 6.1. | Walidacja wewnętrzna | 193 |
| 6.2. | Walidacja konwergencji..... | 193 |
| 6.3. | Walidacja zewnętrzna | 195 |
| 7. | PODSUMOWANIE I WNIOSKI | 201 |
| 8. | OGRANICZENIA..... | 204 |
| 9. | DYSKUSJA | 206 |
| 10. | BIBLIOGRAFIA | 212 |
| 11. | SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW | 219 |
| 12. | ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI..... | 225 |

INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|--------------|--|
| ACE-I | Inhibitory konwertazy angiotensyny (<i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i>) |
| AE | Działania niepożądane (<i>Adverse events</i>) |
| AF | Migotanie przedsionków (<i>Atrial fibrillation</i>) |
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce |
| AP | Dusznicza bolesna / dławica piersiowa (<i>Angina pectoris</i>) |
| BDR | Retinopatia nieproliferacyjna (<i>Background retinopathy</i>) |
| BIAsp | Dwufazowa insulina aspart (<i>Biphasic insulin aspart</i>) |
| BMI | Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>) |
| CABG | Pomostowanie aortalno-wieńcowe (<i>Coronary Artery Bypass Graft</i>) |
| CADTH | Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>) |
| CEAC | Krzywa akceptowalności (<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>) |
| CEAR | Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-effectiveness analysis registry</i>) |
| CER | Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-effectiveness ratio</i>) |
| CHF | Zastoinowa niewydolność serca (<i>Congestive heart failure</i>) |
| CSII | Terapia ciągłym wlewem insulinowym (<i>Continuous subcutaneous insulin infusion</i>) |
| DDD | Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined daily dose</i>) |
| DES | <i>Discrete Event Simulation</i> |
| EMA | Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>) |

| | |
|--------------|--|
| EQ-5D | Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>) |
| ESRD | Schyłkowa niewydolność nerek (<i>End-stage renal disease</i>) |
| GFR | Współczynnik przesączania kłębuszkowego (<i>Glomerular filtration rate</i>) |
| GRP | Białkomocz (<i>Gross proteinuria</i>) |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| JGP | Jednorodne Grupy Pacjentów |
| HbA1c | Hemoglobina glikowana (<i>Glycated haemoglobin</i>) |
| HD | Hemodializa (<i>Haemodialysis</i>) |
| HDL | Lipoproteina wysokiej gęstości (<i>High density lipoprotein</i>) |
| HF | Niewydolność serca (<i>Heart failure</i>) |
| HTA | Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>) |
| ICER | Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>) |
| ICUR | Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental cost-utility ratio</i>) |
| IDet | Insulina detemir (<i>Insulin detemir</i>) |
| IGL | Insulina glulizynowa (<i>Insulin glulisine</i>) |
| IGlar | Insulina glargine (<i>Insulin glargine</i>) |
| IL | Insulina lispro (<i>Insulin lispro</i>) |
| IS | Istotne statystycznie |
| IU | Jednostka międzynarodowa (<i>International unit</i>) |
| KAOS | Kompleksowa Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna |
| LAA | Długodziałające analogi insuliny (<i>Long acting analogues</i>) |

| | |
|-------------|--|
| LDL | Lipoproteina niskiej gęstości (<i>Low density lipoprotein</i>) |
| LVH | Przerost lewej komory serca (<i>Left ventricular hypertrophy</i>) |
| MA | Mikroalbuminuria (<i>Microalbuminuria</i>) |
| MD | Średnia różnica (<i>Mean difference</i>) |
| MDI | Metoda wielokrotnych iniekcji insuliny (<i>Multiple daily injections</i>) |
| MI | Zawał mięśnia sercowego (<i>Myocardial infarction</i>) |
| MIX | Mieszanki insulinowe |
| NICE | Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>) |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NS | Nieistotne statystycznie |
| NYHA | Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>New York Heart Association</i>) |
| OAD | Doustne leki przeciwcukrzycowe (<i>Oral antihyperglycemic drugs</i>) |
| OI | Okres interwencji |
| OZW | Ostre zespoły wieńcowe |
| PCI | Przezskórne interwencje wieńcowe (<i>Percutaneous coronary interventions</i>) |
| PD | Dializa otrzewnowa (<i>Peritoneal dialysis</i>) |
| PDR | Retinopatia proliferacyjna (<i>Proliferative retinopathy</i>) |
| PSA | Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic sensitivity analysis</i>) |
| PTD | Polskie Towarzystwo Diabetologiczne |
| PVD | Choroba żył obwodowych (<i>Peripheral vascular disease</i>) |
| QALY | Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-adjusted life years</i>) |

| | |
|--------------|---|
| RCT | Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>) |
| RR | Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>) |
| RSS | Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>) |
| SAE | Poważne działania niepożądane (<i>Serious adverse events</i>) |
| SBP | Skurczowe ciśnienie krwi (<i>Systolic blood pressure</i>) |
| SD | Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>) |
| SE | Błąd standardowy (<i>Standard error</i>) |
| SF-36 | Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>Short Form 36</i>) |
| SVL | Poważna utrata wzroku (<i>Severe vision loss</i>) |
| T1DM | Cukrzyca typu 1 (<i>Diabetes mellitus type 1</i>) |
| T2DM | Cukrzyca typu 2 (<i>Diabetes mellitus type 2</i>) |
| TC | Całkowity cholesterol (<i>Total cholesterol</i>) |
| TRIG | Trójglicerydy (<i>Triglycerides</i>) |
| VAS | Wizualna skala analogowa (<i>Visual Analogue Scale</i>) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>) |

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności insuliny glargine (IGlar) w populacji chorych z cukrzycą typu 2 (T2DM).

■ Metodyka

Ze względu na wykazane w analizie efektywności klinicznej występowanie istotnych statystycznie różnic wyników klinicznych pomiędzy insuliną glargine a komparatorami, opłacalność jej stosowania oceniona została w ramach **analizy kosztów-użyteczności**. Na potrzeby analizy wykorzystano aplikację CORE Diabetes Model.

W ramach analizy przeprowadzono następujące porównania terapii skojarzonych IGLar, IDet, NPH, mieszanek insulinowych (MIX) z insulinami krótkodziałającymi podawanymi w bolusie (bolus) i/lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD):

- IGLar + OAD vs NPH + OAD;
- IGLar + OAD vs MIX;
- IGLar + OAD vs MIX + OAD;
- IGLar + OAD vs IDet + OAD;
- IGLar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD;
- IGLar + bolus + OAD vs MIX + OAD;
- IGLar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie badań randomizowanych – w populacji ogólnej T2DM.

Początkowe charakterystyki kliniczne pacjentów (dane demograficzne, czynniki ryzyka, częstość powikłań) określono na podstawie kompilacji danych z dostępnych badań randomizowanych, obserwacyjnych i badania dzienniczkowego. W ramach parametryzacji danych demograficznych skorzystano z wyników analizy efektywności klinicznej. W zakresie czynników ryzyka chorób krążenia (ciśnienie tętnicze, parametry lipidemii, częstość palenia) oraz występowania współistniejących powikłań wykorzystano dane pochodzące z badań obserwacyjnych oraz badania dzienniczkowego przeprowadzonych w polskiej populacji.

Dane o efektywności klinicznej IGLar w porównaniu do rozważanych komparatorów (wpływie interwencji na poziom HbA1c, masę ciała i częstość hipoglikemii) uzyskano z analizy klinicznej poprzedzonej systematycznym przeglądem literatury. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wyznaczono na podstawie badań odnalezionych w systematycznym przeszukaniu baz danych informacji medycznych.

Dawkowanie leków określono na podstawie danych z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej (badania randomizowane).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (współpłacenie za leki). Uwzględniono koszty ocenianych leków, koszty monitorowania terapii, koszty profilaktyki i leczenia powikłań cukrzycy.

Wyniki wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Przedstawiono koszty leczenia pacjenta, oczekiwane przeżycie (LY) i oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY); inkrementalne współczynniki kosztów efektywności (ICER) wyznaczone w odniesieniu do wyników wyrażanych w LY i kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla preparatu insuliny glargine. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 111 381 zł. Wyniki wyznaczono przy założeniu proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS) oraz bez RSS. W przypadku wariantu uwzględniającego RSS w analizie założono taką samą dopłatę producenta do opakowania insuliny detemir jak do opakowania insuliny glargine – założenie takie przyjęto ze względu na brak znajomości propozycji umów podziału ryzyka wysuniętych przez producenta insuliny detemir.

Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

■ Wyniki

W streszczeniu przedstawiono wyłącznie wyniki wyznaczone przy założeniu obowiązywania umowy podziału ryzyka proponowanej przez Podmiot Odpowiedzialny. Wyniki wyznaczone przy założeniu regularnych cen insuliny glargine (bez uwzględniania umowy podziału ryzyka) przedstawiono w rozdz. 4, wyniki te w zdecydowanej większości porównań nie zmieniają w sposób jakościowy oceny opłacalności insuliny glargine w poszczególnych schematach i porównaniach.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■ **Wnioski**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności insuliny glargine (IGlar) względem pozostałych zalecanych i dostępnych w Polsce terapii insulinowych w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 .

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

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 (T2DM) wymagający leczenia z zastosowaniem insuliny.

Interwencja

Insulina glargine w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych (**IGlar + OAD**) lub insuliny posiłkowej (**IGlar + bolus**)

Komparatory

- Insulina ludzka dodana do OAD (**NPH + OAD**) lub insuliny posiłkowej (**NPH + bolus**)
- Insulina detemir dodana do OAD (**IDet + OAD**) lub insuliny posiłkowej (**IDet + bolus**)
- Mieszanki ludzkich insuliny lub analogów ludzkich insuliny (**MIX**) w monoterapii lub w terapii dodanej do OAD

Punkty końcowe

- lata życia (LY)
- lata życia skorygowane jakością (QALY)
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł)
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR)
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY)
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

1.2. Problem zdrowotny

1.2.1. Definicja

Cukrzyca typu 2 to choroba metaboliczna charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu działania i wydzielania insuliny. Przewlekła hiperglikemia prowadzi do uszkodzenia, zaburzenia czynności lub niewydolności różnych narządów, w szczególności oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Zgodnie z klasyfikacją etiologiczną zalecaną przez WHO wyróżnia się następujące typy cukrzycy: cukrzyca typu 1 (T1DM), cukrzyca typu 2 (T2DM), cukrzyca o znanej etiologii oraz cukrzyca ciężarnych. [2]

1.2.2. Epidemiologia

Według raportu GUS dotyczącego stanu zdrowia ludności Polski w roku 2009 liczba osób w wieku co najmniej 15 lat z rozpoznaną cukrzycą wyniosła około 1,7 mln osób i jest jednym z najczęściej występujących schorzeń w populacji osób starszych w Polsce. Współczynniki chorobowości wynoszą około 4,3% wśród mężczyzn oraz około 6,0% wśród kobiet. Problemem pozostają jednak nadal przypadki cukrzycy nierozpoznanej. Jedynie 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40-50% - cukrzyca nieznana (nierozpoznana). [2]

Cukrzyca typu 2 jest najczęściej występującym typem cukrzycy. Zgodnie z wynikami badania Poldiab w roku 2004 u 89% pacjentów stwierdzono cukrzycę typu 2. Z kolei cukrzyca typu 1 występowała, jedynie u 10,1% pacjentów. U pozostałych 0,9% pacjentów stwierdzono inne, niż T1DM oraz T2DM, typy cukrzycy. [2]

Ze względu na wysoki odsetek osób, u których choroba pozostaje wciąż niezdiagnozowana dane dla zapadalności na cukrzycę są ograniczone. Szacuje się jednak, iż zapadalność na T2DM w Polsce wynosi około 200 przypadków na 100 000 osób na rok i dotyczy głównie osób po 30. roku życia. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem aż do 70. roku życia, później ulega zmniejszeniu. Chorobowość wynosi w Polsce około 1,6-3,7%, a umieralność około 15 na 100 000 osób, przy czym 70% zgonów występuje z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Z kolei na podstawie danych zgromadzonych w NFZ, liczba osób z T2DM w Polsce w latach 2011 oraz 2012 wynosiła odpowiednio 2,27 i 2,22 miliona, co odpowiada chorobowości sięgającej 5,9% oraz 5,8%, odpowiednio. [2]

Według dostępnych prognoz chorobowość związana z cukrzycą na świecie będzie wzrastać. Szacuje się, że do roku 2030 (w porównaniu z rokiem 2010) odsetek osób dorosłych z cukrzycą wzrośnie o około 69% w krajach rozwijających się oraz o około 20% w krajach rozwiniętych. Według szacunków IDF w Polsce liczba chorych z cukrzycą w przedziale wiekowym od 20 do 79 lat będzie rosła i w 2035 osiągnie 2,13 milionów, co przy malejącej populacji ogólnej będzie odpowiadać chorobowości na poziomie 7,9%. [2]

1.2.3. Przebieg choroby i powikłania

T2DM rozpoczyna się zwykle okresem insulinooporności, której następstwem jest nadmierne kompensacyjne wydzielanie insuliny, które z jednej strony pozwala na utrzymanie prawidłowych wartości glikemii, ale z drugiej strony sprzyja rozwojowi powikłań naczyniowych. W tym okresie u większości chorych stosuje się leki doustne zwiększające wrażliwość tkanek na insulinę oraz dietę i modyfikację stylu życia. W miarę trwania choroby rezerwy wydzielnicze trzustki ulegają wyczerpaniu, co w konsekwencji doprowadza do bezwzględnego niedoboru insuliny i konieczności stosowania leków pobudzających jej uwalnianie, a następnie do rozpoczęcia insulinoterapii. [2]

Wspólną cechą wszystkich typów cukrzycy, w tym T2DM, jest utrzymująca się hyperglikemia, czyli podwyższony poziom glukozy we krwi. Manifestuje się on zazwyczaj poliurią, polydipsją, ogólnym osłabieniem, sennością, a czasem spadkiem wagi ciała, kwasicą ketonową, większą skłonnością do zakażeń oraz gorszym gojeniem się ran. W przebiegu cukrzycy, zwłaszcza nieprawidłowo leczonej lub nieleczonej, dochodzi do rozwoju powikłań, które dzieli się na wczesne, zwane również ostrymi, oraz późne, czyli o charakterze przewlekłym. [2]

Powikłania wczesne

Utrzymywanie się znacznie podwyższonych wartości glikemii prowadzi w krótkim czasie do rozwoju powikłań wczesnych (ostrych powikłań cukrzycy). Wśród ostrych powikłań cukrzycy wyróżnia się:

- kwasicę i śpiączkę ketonową,
- zespół hiperglikemiczno-hipersomalny,
- kwasicę mleczanową,
- hipoglikemię polekową. [2]

Do wystąpienia kwasicy i śpiączki ketonowej dochodzi w sytuacji nagłego i znacznego niedoboru insuliny. Cechą charakterystyczną są ciała ketonowe obecne w surowicy i moczu oraz nadmierne wytwarzanie glukozy w wątrobie. Skutkuje to hiperglikemią, utratą glukozy z moczem, diurezą osmotyczną, odwodnieniem, zaburzeniami elektrolitowymi i kwasicą metaboliczną. Zespół hiperglikemiczno-hipersomalny (ZHH) przejawia się zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, a także dysfunkcjami przemiany węglowodanowej, tłuszczowej i białkowej, których przyczyną jest nagły niedobór insuliny. ZHH dotyczy najczęściej osób z T2DM przy zachowanym resztkowym wydzielaniu insuliny. Przy ZHH dochodzi do hiperglikemii i odwodnienia, a osmolalność osocza wzrasta. Z kolei kwasica mleczanowa rozwija się przy beztlenowej przemianie glukozy. Stężenie kwasu mlekowego wynosi >5 mmol/L. [2]

Hipoglikemia polekowa to stan zmniejszenia glikemii do wartości $<3,0$ mmol/L (55 mg/dL). Najczęstszymi objawami są nudności, ból głowy, poty, kołatanie serca, drżenia, głód oraz objawy neuroglikopenii. Hipoglikemię dzieli się ze względu na stopień nasilenia objawów na:

- łagodną, kiedy chory sam potrafi przeciwdziałać objawom,
- umiarkowaną, kiedy chory wymaga pomocy drugiej osoby

- ciężką, z utratą przytomności, wymagającą hospitalizacji. [2]

Powikłania późne

Długotrwałe utrzymywanie się podwyższonej glikemii (nawet nieznacznie powyżej wartości prawidłowych) jest czynnikiem ryzyka wystąpienia późnych powikłań cukrzycy pod postacią schorzeń mikro- i makronaczyniowych. Zmiany mikronaczyniowe dotyczyć mogą praktycznie każdego narządu, ale z klinicznego punktu widzenia istotne są:

- retinopatia,
- nefropatia,
- neuropatia. [2]

Na rozwój retinopatii wpływają hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze, a także procesy, które prowadzą do rozwoju stresu oksydacyjnego i nadmiernej produkcji czynników wzrostowych. Wg WHO wyróżnia się retinopatię: nieproliferacyjną z lub bez makulopatii, przedproliferacyjną oraz proliferacyjną z lub bez powikłań. Wśród innych powikłań ocznych wymienia się: porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćmę oraz jaskrę wtórną, krwotoczną. [2]

Hiperglikemia prowadzi również do postępującej choroby nerek. Zwiększając przepływ krwi, powoduje, że w kłębuszkach i w naczyniach krwionośnych nerek gromadzą się różne substancje (np. sorbitol), a także wpływa na wytwarzanie się wielu substancji aktywnych. Czynniki te powodują zaburzenie czynności nefronów oraz wywołują ich zapalenie. Początkowo rezultatem zaburzeń jest białkomocz, a następnie dochodzi do stwardnienia kłębuszków włóknienia miąższu nerek i rozwoju ich niewydolności. Mikroalbuminuria (niewielkie ilości albuminy w moczu) jest pierwszym objawem cukrzycowego uszkodzenia nerek. [2]

Neuropatia jest natomiast najczęstszym przewlekłym powikłaniem cukrzycy. Na skutek czynników metabolicznych (hiperglikemii, stresu oksydacyjnego, niedoboru czynnika wzrostowego nerwów i jego receptora oraz innych czynników troficznych), naczyniowych (zmian reologicznych, miażdżycy, zmian w naczyniach odżywczych nerwów) oraz genetycznych dochodzi do pogarszania czynności włókien nerwowych. Wskazuje się na uogólnione symetryczne polineuropatie oraz ogniskowe i wielogniskowe neuropatie. Ze względu na obraz kliniczny wyróżniamy: przewlekłe neuropatie bólowe oraz neuropatie autonomiczne (układu krążenia, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, narządu wzroku, zaburzenia potliwości, smaku i wydzielania wewnętrznego). Konsekwencją zmian o charakterze neuropatycznym jest również zespół stopy cukrzycowej. [2]

Z kolei do powikłań o charakterze makronaczyniowym zaliczane są: choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, niedokrwienie kończyn dolnych i nadciśnienie tętnicze. Pacjenci z T2DM, u których wystąpiła mikroalbuminuria, są obciążeni wyższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Cukrzyca z powodu insulinooporności oraz dyslipidemii aterogennej przyspiesza rozwój miażdżycy i jest jej niezależnym czynnikiem ryzyka. [2]

Inne przewlekłe powikłania cukrzycy to zmiany skórne (np. zmiany zanikowe skóry, pęcherzyca cukrzycowa), stawowe (np. zespół ograniczonej ruchomości stawów), kostne (np. osteopenia i osteoporoza) psychologiczne i psychiczne. [2]

W badaniach randomizowanych wykazano, że prawidłowa kontrola metaboliczna cukrzycy zmniejsza ryzyko rozwoju późnych powikłań cukrzycy. W badaniu UKPDS, gdzie u chorych z T2DM w grupie z wyższymi wartościami HbA1c częściej występowały powikłania mikronaczyniowe, a w obserwacyjnej analizie danych z tego badania (post-hoc) wykazano, że wraz ze wzrostem poziomu HbA1c o 1 punkt procentowy istotnie statystycznie rośnie ryzyko zawału serca, udaru mózgu i powikłań sercowo-naczyniowych ogółem. [2]

1.3. Interwencja oceniana

Insulina glargine (Lantus®) to analog insuliny ludzkiej o przedłużonym czasie działania. Wskazanie rejestracyjne obejmuje leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat wzwyż. [3]

Insulinę glargine wstrzykuje się podskórnie, raz na dobę, zawsze o tej samej porze. Dawkowanie należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z cukrzycą typu 2 insulinę glargine można stosować w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. [3]

Wstrzyknięcie raz na dobę insuliny glargine pozwala uzyskać podstawowy, „bezszczytowy” poziom insuliny o równomiernym nasileniu przez całą dobę. Bardziej stabilny profil glikemii może mieć wpływ na rzadsze występowanie nocnych hipoglikemii.

Lantus® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w dniu 9 czerwca 2000 roku (pozwolenie przedłużono po raz ostatni dnia 9 czerwca 2010 roku). Według stanu na listopad 2012 roku, insulina glargine znajduje się w wykazie leków refundowanych w Polsce, refundowana jest u chorych z T2DM leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy, u których stwierdza się poziom HbA1c $\geq 8\%$ lub też nawracające epizody ciężkiej albo nocnej hipoglikemii. Dodatkowo, lek ten jest również refundowany w cukrzycy typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia. Lek jest refundowany z kategorią odpłatności 30% limitu finansowania [4].

Szczegółowy opis ocenianej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [2] i analizie efektywności klinicznej [5].

1.4. Komparatory

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w T2DM zalecane są różne schematy insulinoterapii w zależności od indywidualnego zapotrzebowania. W pierwszej kolejności zazwyczaj stosuje się insulinę bazalną o przedłużonym działaniu (NPH, IGLar lub IDet) w połączeniu z OAD, w przypadku trudności z osiągnięciem normoglikemii można rozważyć włączenie mieszanek insulinowych (ludzkich lub

analogowych). W kolejnym etapie zaleca się stosowanie schematu intensywnej insulinoterapii złożonego z insuliny bazalnej (NPH, IGlar lub IDet) oraz insuliny bolusowej (ludzkiej lub analogowej). [2]

Zgodnie z definicją, populację docelową stanowią wszyscy pacjenci z T2DM wymagający leczenia z wykorzystaniem insuliny. W przypadku osób dotychczas nieleczonych insulinami, wdrożenie terapii polega zazwyczaj na włączeniu preparatu insuliny o przedłużonym działaniu do dotychczasowego leczenia z wykorzystaniem OAD. Biorąc pod uwagę dostępne opcje terapeutyczne w przypadku inicjacji insulinoterapii alternatywę dla schematu IGlar+OAD będą stanowiły insulina NPH oraz IDet w terapii dodanej do OAD. Dodatkowo, część pacjentów, zwłaszcza osoby z zaawansowaną cukrzycą, mogą wymagać bardziej zintensyfikowanej terapii pierwszej linii, w ramach której stosuje się mieszanki insulinowe, które również stanowią alternatywę wobec schematu IGlar+OAD. Wobec powyższego w przypadku chorych leczonych według schematu basal+OAD, insulina glargine będzie stanowiła alternatywę terapeutyczną dla insuliny NPH lub IDet w terapii dodanej do OAD, a także mieszanek insulinowych, które mogą być stosowane w monoterapii lub w połączeniu z lekami doustnymi. [2]

W cukrzycy typu 2 intensywną insulinoterapię z wykorzystaniem insuliny bazalnych oraz posiłkowych stosuje się u osób z zaawansowaną postacią choroby, którzy zazwyczaj nie uzyskują zadowalającej kontroli metabolicznej pomimo wcześniejszej insulinoterapii prostej. W tej populacji komparatorami dla IGlar+bolus będą zarówno IDet, jak również insulina NPH, obie w skojarzeniu z insulinami posiłkowymi. U części pacjentów, gdy uzasadnione jest zmniejszenie intensywności terapii przeciwcukrzycowej (np. występowanie hipoglikemii) lub gdy terapia metodą MDI jest trudna do zaakceptowania przez pacjenta, alternatywą mogą być również mieszanki insulinowe. Wobec powyższego w subpopulacji pacjentów kwalifikujących się do intensywnej insulinoterapii IGlar będzie stanowiła opcję terapeutyczną dla insuliny NPH, IDet (dodanych do insuliny posiłkowej), a także dla mieszanek insulinowych. [2]

Wobec powyższego w ramach analiz HTA:

- IGlar w schemacie z OAD powinna zostać porównana z:
 - mieszankami insulinowymi,
 - insuliną NPH dodaną do OAD,
 - IDet dodaną do OAD,
- IGlar w schemacie z insuliną bolusową powinna zostać porównana z:
 - mieszankami insulinowymi
 - insuliną NPH dodaną do insuliny bolusowej,
 - IDet dodaną do insuliny bolusowej. [2]

Wszystkie powyższe opcje terapeutyczne są aktualnie dostępne oraz objęte refundacją ze środków publicznych w Polsce. Refundacja IDet, podobnie jak IGlar, jest ograniczona do chorych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy, u których stwierdza się poziom HbA1c $\geq 8\%$ lub też nawracające epizody ciężkiej albo nocnej hipoglikemii. Należy się jednak spodziewać, że podjęcie

decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych IGlar w T2DM, spowoduje najpewniej rozszerzenie finansowania IDet (równocześnie lub z niewielkim przesunięciem czasowym). Oznacza to, że również IDet powinna zostać uwzględniona jako komparator w analizach dla IGlar. [2]

Ostatecznie dane o efektywności insuliny glargine ocenione w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej umożliwiły przeprowadzenie następujących porównań:

- IGlar + OAD vs NPH + OAD;
- IGlar + OAD vs MIX;
- IGlar + OAD vs MIX + OAD;
- IGlar + OAD vs IDet + OAD;
- IGlar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD;
- IGlar + bolus + OAD vs MIX + OAD;
- IGlar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD.

Badania randomizowane dotyczące schematów intensywnej insulinoterapii (schemat insuliny bazalnej + bolus) włączone do analizy klinicznej obejmowały zarówno badania, w których pacjenci stosowali OAD, jak i badania, w których terapia nie obejmowała preparatów doustnych (schematy określone w analizie klinicznej jako insulinoterapia ± OAD). W ocenie opłacalności insuliny glargine przyjęto upraszczające założenie, że koszt leczenia wszystkich pacjentów w schematach, w których przynajmniej u części pacjentów w badaniach randomizowanych stosowano OAD obejmuje każdorazowo koszt leków doustnych i w analizie opłacalności wszystkie terapie skojarzone w których dopuszczane było stosowanie OAD określone są jako insulinoterapia + OAD.

1.4.1. Insulina detemir

Insulina detemir (Levemir®) jest rozpuszczalnym, długodziałającym analogiem insuliny o przedłużonym czasie działania, stosowanym jako insulina bazowa. Wskazanie rejestracyjne IDet obejmuje leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat wzwyż. IDet wstrzykuje się podskórnie, zawsze o tej samej porze, raz lub dwa razy na dobę. Może być stosowana jako insulina bazalna (basal) w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (bolus), doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub liraglutylem. Dawkowanie należy dostosowywać indywidualnie. IDet (Levemir®) znajduje się w wykazie leków refundowanych w Polsce, refundowana jest u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy, u których stwierdza się poziom HbA_{1c} ≥ 8% lub też nawracające epizody ciężkiej albo nocnej hipoglikemii. Dodatkowo, lek ten jest również refundowany w cukrzycy typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia. [2]

1.4.2. Insulina NPH

Insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) to ludzka insulina o przedłużonym czasie działania. Początek działania występuje w ciągu 1,5 godziny, szczyt działań występuje między 4. a 12. godziną, natomiast całkowity czas działania wynosi około 24 godzin. Wskazanie rejestracyjne insuliny NPH obejmuje leczenie cukrzycy. Dawkowanie insuliny NPH określa się indywidualnie na podstawie kontroli glikemii. Lekarz określa czy jest potrzebne jedno czy kilka podskórnych wstrzyknięć w ciągu dnia. W intensywnej insulinoterapii insulina NPH może być stosowana jako insulina bazalna (wieczorne i/lub poranne wstrzyknięcie) z insulinami szybko działającymi podawanymi z posiłkami. W Polsce refundowane są następujące preparaty insuliny NPH: Insulatard Penfill®, Insuman Basal®, Gensulin N®, Humulin N® oraz Polhumin N®. [2]

1.4.3. Mieszanki insulinowe

Mieszanki insulinowe to mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawiesiną protaminową tego analogu lub mieszaniny krótko działających insulin ludzkich z ludzką insuliną izofanową o pośrednim czasie działania. Wskazania rejestracyjne mieszanek insulinowych obejmują leczenie cukrzycy u pacjentów, którzy wymagają stosowania insuliny. Dawkowanie mieszanek insulinowych określa się indywidualnie, biorąc pod uwagę stężenie glukozy we krwi, rodzaj preparatu i dawkowanie insuliny (wielkość dawki i czas podawania), stosowaną dietę, fizyczną aktywność i tryb życia pacjenta. W Polsce refundowane są następujące preparaty mieszanek insulinowych: Insuman Comb® 25, Mixtard Penfill 30/40/50, Gensulin M30/M40/M50, Polhumin Mix-2/3/4/5, Humalog Mix 25/Mix 50, Humulin M3 (30/70), NovoMix Penfill 30/50. [2]

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

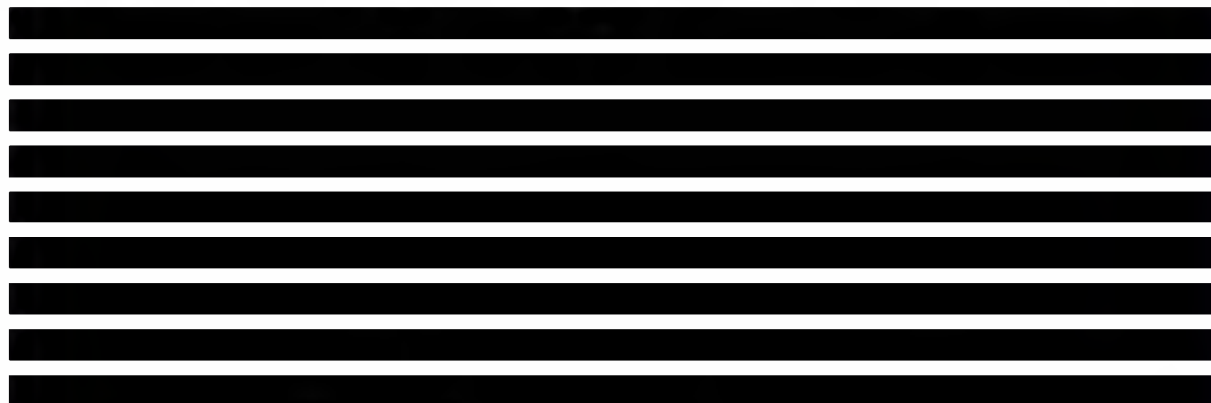
W analizie efektywności klinicznej przeprowadzono 7 porównań insuliny glargine w różnych schematach terapii skojarzonej (insulina bazalna + insulina posiłkowa + doustne leki przeciwcukrzycowe) opartych na wynikach randomizowanych badań klinicznych. Poszczególne porównania różniły się oceną względnego efektu terapii insuliną glargine, jednak we wszystkich porównaniach, co najmniej dla jednego punktu końcowego uwzględnionego w analizie efektywności klinicznej, występowały istotne statystycznie różnice w efektywności poszczególnych terapii.

Występowanie różnic dotyczących parametrów, które wpływają na przebieg cukrzycy i rozwój jej powikłań powinno przekładać się na jakość życia chorych. Skuteczne wyrównanie cukrzycy może zmniejszyć ryzyko występowania powikłań lub opóźnić moment ich wystąpienia. Uwzględnienie progresywnego charakteru choroby i wpływu terapii na jej przebieg wymaga przeprowadzenia symulacji przebiegu cukrzycy: wpływ terapii na postęp choroby ujawnia się w sposób pełny tylko w kontekście pełnego ujęcia jednostki chorobowej – z uwzględnieniem jej późnych powikłań.

Nie wszystkie punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej – ze względu na strukturę modelu CORE – mogły zostać ujęte w ramach analizy opłacalności. Zakres wyników analizy efektywności klinicznej, jaki możliwy jest do wprowadzenia w model wykorzystanym w niniejszej analizie (patrz rozdział 2.1), ograniczony jest do:

- zmiany poziomu HbA1c,
- zmiany masy ciała,
- częstości hipoglikemii (w tym hipoglikemii ciężkich).

Wymienione punkty drugorzędowe to kluczowe, ale nie jedyne parametry wyrównania cukrzycy.



Niepewność dotycząca różnic analizowanych punktów drugorzędowych ujęta została w ramach analizy probabilistycznej – ze względu na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami to wyniki analizy probabilistycznej należy uznać za podstawowy rezultat opracowania. Dla porównań, dla których uzyskano różnicę w efektach zdrowotnych równą lub mniejszą niż 0,05 QALY przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy minimalizacji kosztów. W przypadku analizy kosztów-użyteczności koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów stosowanych w T2DM zostały wyznaczone w oparciu o model cukrzycy CORE, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju cukrzycy w dożywotnim horyzoncie czasowym.

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

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

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K},$$

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

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

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

porównaniu z komparatorem ma w tym przypadku charakter pośredni (komparator nie jest opłacalny w porównaniu z interwencją ocenianą).[10]

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

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

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w oddzielnym pliku obliczeniowym zbudowanym specjalnie na potrzeby niniejszej analizy. W analizie tej oszacowano i porównano koszty rozważanych schematów terapeutycznych.

2.2. Model CORE

2.2.1. Modelowanie cukrzycy i zalety modelu CORE

Cukrzyca jest bardzo złożonym problemem zdrowotnym, co powoduje, że jej modelowanie nie jest prostym zagadnieniem. Mnogość czynników ryzyka, powikłań i współzależności między nimi, a także duże liczby badań klinicznych oceniających te zależności powodują, że zbudowanie narzędzia umożliwiającego wiarygodne modelowanie rozwoju cukrzycy może zająć nawet kilka lat. Zespoły badaczy którzy podjęli się tego wyzwania często udostępniają swoje modele do celów akademickich czy komercyjnych. W literaturze najczęściej opisywane są model CORE (*The CORE Diabetes Model*) [11], UKPDS Outcomes Model [12], model EAGLE, model Archimedes [13], Cardiff Diabetes Model, Sheffield Diabetes Model, UKPDS Risk Engine [14], CDC/RTI (Centers for Disease Control/Research Triangle Institute) Type 2 Diabetes Progression Model [15]. Modele te różnią się między sobą w zakresie struktury, założeń czy też źródeł danych, ale każdy z nich ma na celu jak najlepsze odzwierciedlenie rzeczywistości pod względem tempa rozwoju cukrzycy i jej powikłań. Trudno jednoznacznie wskazać który z wymienionych, powszechnie stosowanych modeli jest najlepszy. Próby oceny tego aspektu dokonuje się pośrednio w trakcie „zawodów” Mount Hood Challenge, podczas których testowane/walidowane są modele cukrzycy zgłoszone przez ich autorów (szczegóły w rozdziale 6.3). Celem Mount Hood Challenge jest jednak głównie porównanie metodyki modelowania i wskazanie jej mocnych i słabych stron, a nie stworzenie rankingu.

Model CORE, użyty do oceny opłacalności insuliny glargine w populacji pacjentów z T2DM, jest narzędziem powszechnie wykorzystywanym w analizach ekonomicznych interwencji stosowanych w cukrzycy.

Pierwsza wersja modelu została udostępniona w 2004 roku, od tego czasu model jest systematycznie rozwijany i aktualizowany w miarę pojawiania się nowych dowodów naukowych. Prawa do modelu posiada obecnie IMS Health [16]. Dostęp do modelu można uzyskać za pośrednictwem przeglądarki internetowej pod adresem www.core-diabetes.com. Konieczne jest zalogowanie się na indywidualne konto użytkownika.

Szerokie i powszechne wykorzystanie modelu CORE – także na potrzeby refundacji [17–21] – wynika z jego uniwersalności i kompleksowości. Niewątpliwą zaletą jest możliwość modyfikacji przez użytkownika dowolnych parametrów modelu, co umożliwia bardzo dobre dopasowanie modelu do warunków panujących w danym systemie ochrony zdrowia. Poza podstawowymi parametrami, jak koszty czy efekty zdrowotne, użytkownik ma możliwość zmiany zaawansowanych ustawień dotyczących np. częstości występowania powikłań, co może być szczególnie przydatne w przypadku analizowania specyficznych podgrup pacjentów, w których ryzyka te mogą być odmienne od populacji ogólnej chorych. Kompleksowość modelu wynika z uwzględnienia kilkunastu powikłań cukrzycy oraz współzależności między ich występowaniem – tylko z wykorzystaniem takich narzędzi można wiarygodnie modelować skutki stosowania interwencji, które oceniane są najczęściej pod kątem punktów końcowych o charakterze surogatów (jak np. zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej w wyniku zastosowania insuliny). Mnogość zależności uwzględnionych w modelu oraz wiarygodne źródła danych powodują, że nawet w długich horyzontach symulacji uzyskuje się wyniki zbliżone do tych obserwowanych w długookresowych badaniach klinicznych (por. rozdział 6.3). Ważnym z praktycznego punktu widzenia aspektem modelu CORE jest możliwość przeanalizowania wielu wyników symulacji – obejmujących nie tylko całkowite koszty i QALY czy lata życia, ale także np. występowanie powikłań w czasie.

2.2.2. Struktura i założenia modelu

Model CORE [17, 22, 23] jest kompleksowym modelem Markowa z pamięcią, który umożliwia analizę wpływu stosowania interwencji u pacjentów z cukrzycą na koszty generowane przez tę jednostkę chorobową, a także na jakość i długość życia osób nią dotkniętych. Prawdopodobieństwa przejścia w modelu zależne są od wielu czynników takich jak: stan zdrowotny w jakim znajduje się dany pacjent, charakterystyki pacjenta (wiek, płeć, poziom HbA1c, historia przebytych chorób itp.), czas jaki upłynął od rozpoczęcia choroby czy też czas przebywania w danym stanie zdrowotnym. Każde z szesnastu powikłań związanych z cukrzycą (zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, niewydolność zastoinowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych, neuropatia, stopa cukrzycowa, retinopatia cukrzycowa, obrzęk plamki, zaćma, nefropatia, hipoglikemia, kwasica ketonowa, kwasica mleczanowa, depresja oraz śmiertelność z przyczyn innych niż wymienione) jest symulowane w oddzielnym –współzależnym z pozostałymi – pod-modelem Markowa. Uproszczony schemat modelu przedstawiono na rysunku (Rysunek 1).

W modelu CORE długość cyklu wynosi 1 rok, z wyjątkiem pod-modeli dla stopy cukrzycowej i hipoglikemii. Dla stopy cukrzycowej i ciężkich hipoglikemii przyjęto cykl o długości 1 miesiąca, natomiast dla lekkich hipoglikemii przyjęto długość cyklu wynoszącą 1 dzień [21].

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

- Charakterystyki kohorty (zakładka *Cohort*) – w którym określa się charakterystyki modelowanej populacji. Parametry jakie należy podać obejmują:
 - parametry demograficzne (wiek, czas trwania cukrzycy, płeć, rasa);
 - parametry kliniczne (poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c), poziom ciśnienia tętniczego (SBP), całkowitego cholesterolu (TC), cholesterolu frakcji HDL oraz LDL, trójglicerydów (TRIG), wartość BMI (Body Mass Index), odsetek palaczy, liczba wypalanych papierosów, spożycie alkoholu)
 - występowanie 15 chorób współistniejących (choroby układu sercowo-naczyniowego, nerkowego, narządu wzroku i inne).
- Charakterystyki porównywanych interwencji (zakładka *Treatment*) – w którym określa się skuteczność i bezpieczeństwo ocenianych interwencji za pomocą następujących punktów końcowych:
 - Zmiany w parametrach klinicznych: HbA1c, SBP, TC, HDL, LDL, TRIG, BMI;
 - Bezpieczeństwo: występowanie łagodnych i ciężkich hipoglikemii, obrzęków;
 - Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (niewydolność serca, udar mózgu, zawał serca, choroba naczyń obwodowych, dusznica).
- Koszty związane bezpośrednio ze stosowaniem zdefiniowanych wcześniej interwencji (zakładka *Treatment Cost Group*) – gdzie wprowadza się dane dotyczące kosztów związanych bezpośrednio ze stosowaniem zdefiniowanych w zakładce *Treatment* schematów leczenia (np. koszty leków, koszty badań laboratoryjnych i zmiany w diecie i ćwiczeniach). Możliwe jest wprowadzenie danych osobno dla pierwszego roku i dla kolejnych lat terapii.
- Pozostałe dane ekonomiczne (zakładka *Economics*) – gdzie możliwe jest określenie pozostałych parametrów ekonomicznych takich jak: koszty bezpośrednie (koszty leczenia krótko- i długoterminowych powikłań), koszty pośrednie, stopy dyskontowe (dla kosztów i efektów zdrowotnych) oraz użyteczności (lub spadki użyteczności) związane z poszczególnymi stanami zdrowia i nagłymi zdarzeniami.
- Dane kliniczne (zakładka *Clinical*) – w której określa się dane medyczne i epidemiologiczne takie jak prawdopodobieństwa i ryzyka względne postępu choroby oraz występowania powikłań modelowanych na podstawie parametrów fizjologicznych, charakterystyk oraz stanu zdrowia pacjentów.
- Pozostałe parametry dotyczące praktyki leczenia pacjentów z cukrzycą (zakładka *Other Management*) – inne parametry dotyczące praktyki leczenia chorych z cukrzycą, jak np. odsetek

chorych stosujących statyny i leki z grupy ACE-I w ramach profilaktyki chorób układu krążenia, czy odsetek chorych poddawanych badaniom w kierunku retinopatii i chorób nerek.

- W przypadku cukrzycy typu 2 możliwe jest dodatkowo określenie strategii leczenia w przypadku niepowodzenia pierwotnie stosowanej terapii (*Treatment Algorithm*).

Domyślne wartości parametrów modelu (prawdopodobieństwa przejść, progresja charakterystyk pacjentów z czasem, użyteczności stanów zdrowotnych) wyznaczone zostały na podstawie opublikowanej literatury (m.in. na podstawie badań UKPDS, DCCT) [22] i są na bieżąco aktualizowane w miarę pojawiania się nowych doniesień naukowych. Równocześnie użytkownik modelu ma możliwość modyfikacji każdego z parametrów na potrzeby symulacji dostosowanej do własnych potrzeb (np. przyjęcie specyficznych dla danego kraju kosztów czy zdefiniowanie kohorty odpowiadającej populacji danego kraju).

Po wprowadzeniu wszystkich danych wejściowych bądź przyjęciu domyślnych wartości należy określić wartości zmiennych istotnych dla samego procesu symulacji. W modelu CORE można przeprowadzić symulacje dwojakiego rodzaju: mikrosymulacje oraz symulacje z zastosowaniem metody bootstrap. Niezależnie od wybranego rodzaju analizy należy określić jej horyzont czasowy, liczebność kohorty, w przypadku symulacji bootstrap również liczbę symulacji, maksymalną wartość prognozy dla krzywych opłacalności.

Symulacje rozpoczynają się od wprowadzenia do modelu określonej przez użytkownika liczby pacjentów. W przypadku mikrosymulacji i symulacji bootstrap bez oceny niepewności 2-go rzędu, wyjściowe charakterystyki pacjentów określane są na podstawie uprzednio zdefiniowanych średnich wartości parametrów. Ponadto dla każdego pacjenta losowane jest, zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem, występowanie współistniejących powikłań – determinują one stan modelu w jakim pacjent rozpoczyna symulację.

Pacjent przemieszcza się między stanami w modelu zgodnie z prawdopodobieństwami przejść, które są zależne od jego indywidualnych cech (np. od poziomu HbA1c). Aby określić czy w danym cyklu pacjent przejdzie do innego stanu modelu (czy zajdzie pewne zdarzenie), losowana jest liczba z rozkładu jednostajnego na przedziale [0; 1] (prawdopodobieństwo wylosowania każdej wartości z tego przedziału jest takie samo), która następnie porównywana jest z prawdopodobieństwem przejścia (zajścia zdarzenia). Jeżeli wylosowana liczba jest mniejsza lub równa od prawdopodobieństwa, pacjent przechodzi do odpowiedniego stanu modelu. Procedura powtarzana jest dla każdego pacjenta w każdym cyklu i w każdym pod-modelu. Dotychczasowa ścieżka życia pacjenta ma istotny wpływ na dalszy przebieg choroby, gdyż wraz z każdym kolejnym cyklem modelu, w zależności od postępu indywidualnych czynników ryzyka, dostosowywane są odpowiednio prawdopodobieństwa przejścia między stanami. Symulacja kończy się po osiągnięciu założonego horyzontu czasowego. Procedura ta wykonywana jest dwa razy: przy założeniu stosowania interwencji badanej oraz komparatora. Na podstawie tak wygenerowanych ścieżek leczenia zliczane są dla obu porównywanych opcji terapeutycznych koszty leczenia pacjenta (bezpośrednie / pośrednie), długość życia (LYG) długość życia skorygowana jakością (QALY) oraz inne wyniki dotyczące kosztów i efektów zdrowotnych.

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

W przypadku przeprowadzania symulacji z zastosowaniem metody bootstrap z próbkowaniem 2-go rzędu (probabilistyczna analiza wrażliwości, PSA) następujące parametry są losowane z zadanych wcześniej rozkładów:

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

Inne współczynniki traktowane są w symulacjach jako deterministyczne, w konsekwencji w ramach PSA nie jest modelowana niepewność współczynników związanych z innymi podmodelami. W wyniku wielokrotnego powtórzenia symulacji generowane są krzywe opłacalności oraz płaszczyzny opłacalności.

Model CORE nie umożliwia wyznaczenia ceny progowej, tj. ceny ocenianej interwencji, przy której uzyskuje się współczynnik ICUR na poziomie progu opłacalności. Cenę progową wyznaczono w odrębnym arkuszu kalkulacyjnym, stanowiącym załącznik do niniejszej analizy (*CUA_Lantus_kalkulator_v1_0_09072014.xls*). Aby wyznaczyć cenę progową dla danego porównania konieczne jest wprowadzenie do arkusza wyników symulacji uzyskanych w modelu CORE. Domyślnie w arkuszu kalkulacyjnym znajdują się wyniki wszystkich symulacji dla T2DM przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy.

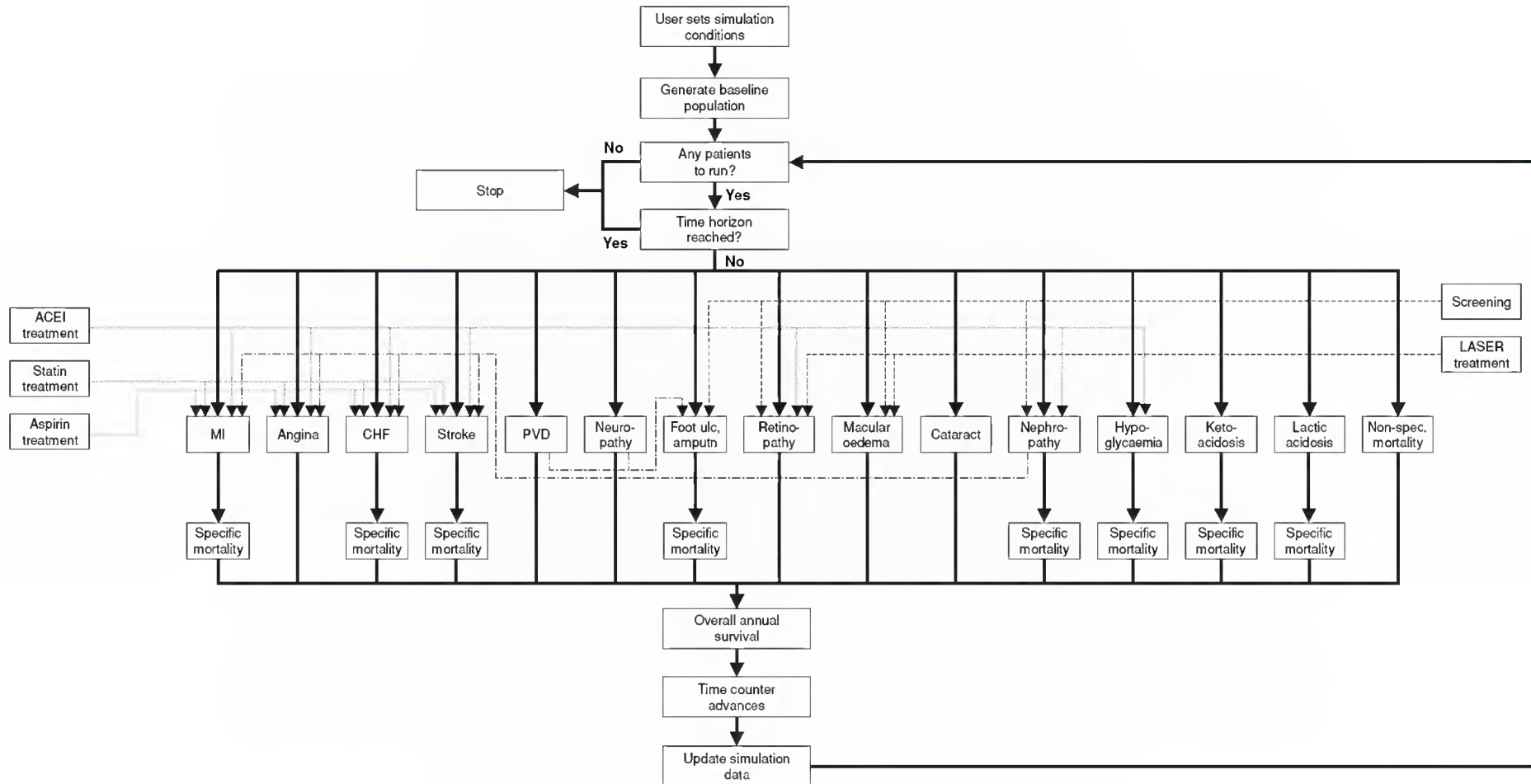
Szczegółowy opis modelu CORE oraz instrukcję obsługi można znaleźć w publikacjach Palmer 2004 [22] i Palmer 2004 [23], specyfikacji modelu [24–26] oraz analizach ekonomicznych przeprowadzonych z jego wykorzystaniem i przedłożonych do brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych (NICE) [17–21].

Do analizy załączono dokument *The IMS CORE Diabetes Model User Guide* [27], który stanowi instrukcję obsługi modelu, a także zawiera szczegółowy opis jego założeń.

Zestawienie parametrów uwzględnionych modelu zawiera plik *CUA_Lantus_dane_wejscowe_v1_0_09072014.xls*, będący załącznikiem do niniejszej analizy.

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

Rysunek 1.
Uproszczony schemat modelu CORE



Źródło: [28]

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2 wymagający leczenia z wykorzystaniem insuliny.

2.4. Porównywane interwencje

Opłacalność insuliny glargine w populacji pacjentów z T2DM oceniona została dla następujących porównań:

- IGLar w schemacie z OAD w porównaniu z:
 - mieszankami insulinowymi,
 - insuliną NPH dodaną do OAD,
 - IDet dodaną do OAD,
- IGLar w schemacie z insuliną bolusową i OAD w porównaniu z:
 - mieszankami insulinowymi,
 - insuliną NPH dodaną do insuliny bolusowej,
 - insuliną IDet dodaną do insuliny bolusowej.

2.5. Perspektywa analizy

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

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego podyktowane jest specyfiką cukrzycy, której powikłania rozwijają się przez całe życie pacjenta. Stosowanie terapii poprawiających kontrolę cukrzycy zmniejsza ryzyko występowania powikłań lub opóźnia ich wystąpienie, tak więc różnice w zakresie wpływu na poprawę kontroli cukrzycy między interwencjami mogą przełożyć się na różnice w rezultatach modelowania. Przyjęcie dożywotniego horyzontu pozwala w takim przypadku w sposób właściwy uwzględnić wpływ poszczególnych terapii na wyniki zdrowotne i ekonomiczne.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym. W przypadku porównania interwencji nie różniących się pod względem efektów mogących mieć wpływ na odległe wyniki zdrowotne, modelowanie choroby w długim horyzoncie nie ma najczęściej wartości dodanej.

2.7. Efekty zdrowotne

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

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

W zakresie pozostałych surogatów (pomiar SBP, TC, HDL, LDL, TRIG), które mogłyby posłużyć ocenie efektywności IGLar w porównaniu z komparatorami, w nielicznej grupie badań, w której raportowano zmiany wartości tychże parametrów względem wartości początkowych, wykazywano przeważnie brak istotnych statystycznie zmian. Z tego względu, w ramach niniejszej analizy przyjęto, że stosowanie rozważanych schematów terapeutycznych nie wpływa na zmianę omawianych parametrów.

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

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

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uzyskano z badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania literatury (rozdział 3.2.2).

2.8. Koszty

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

W obliczeniach wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty insulinoterapii i doustnych leków przeciwcukrzycowych,
- pozostałe koszty (rozdział 3.7).

Koszty insuliny i OAD uzyskano z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 roku [4]. Wydatki związane z zapobieganiem i leczeniem powikłań cukrzycy wyznaczono na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia oraz opublikowanych badań. Koszty powikłań wyceniono wg stanu na marzec 2014 roku. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.6.

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów. Nie dyskontowano wyników analizy minimalizacji kosztów, ze względu na krótki horyzont czasowy (1 rok).

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTM (Agencji Oceny Technologii Medycznych) oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [29, 30].

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

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

2.11. Korekta połowy cyklu

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

W modelu CORE wykorzystanym w analizie opłacalności insuliny glargine w T2DM długość cyklu wynosi 1 rok, z wyjątkiem podmodeli dla stopy cukrzycowej i hipoglikemii. Dla stopy cukrzycowej i ciężkich hipoglikemii przyjęto cykl równy 1 miesiąc, natomiast dla lekkich hipoglikemii przyjęto cykl równy 1 dzień. W modelu CORE uwzględniono korektę połowy cyklu [31].

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie z art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu opłacalności dla kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Próg opłacalności wyznaczony zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej, tj. na podstawie danych za lata 2009-2011, wynosi **111 381 zł** [32, 33]. Najnowsze dostępne dane o PKB *per capita* – za rok 2012 – wskazują iż realnie próg opłacalności powinien wynosić 124 197 zł (PKB *per capita* wyniosło 41 399 zł [34]).

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

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

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

- dla początkowego wieku, czasu trwania cukrzycy, poziomu SBP (skurczowe ciśnienie tętnicze), HbA1c, całkowitego cholesterolu i poziomu LDL (lipoproteina niskiej gęstości) przyjęto rozkład normalny [35];
- dla początkowego poziomu HDL (lipoproteina wysokiej gęstości) i trójglicerydów przyjęto rozkład gamma [35];
- dla zmiany poziomu SBP, HbA1c, BMI (wskaźnik masy ciała) i parametrów lipidowych następujących w wyniku stosowanej terapii przyjęto rozkład beta na odcinkach odpowiednich dla danych parametrów, wyznaczonych przy pomocy średnich i błędów standardowych [36];
- dla współczynników regresji określających prawdopodobieństwa wystąpienia zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca, dusznicy bolesnej i udaru mózgu przyjęto rozkłady dopasowane do 95% przedziałów ufności [36];
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład lognormalny; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto prawoskośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty [36];
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1 [36].

Wyniki PSA przedstawiono w postaci liczbowej (przedziały ufności) oraz graficznej w rozdziałach 4 oraz 5.1.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- dawkowania,
- użyteczności,
- kosztów,
- zmian HbA1c,
- zmian BMI,
- częstości hipoglikemii.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.2.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyki początkowe pacjentów z T2DM

W modelu CORE uwzględniono szereg parametrów opisujących poszczególne cechy populacji pacjentów z T2DM. Pośród nich znajdują się podstawowe charakterystyki demograficzne, dane dotyczące czynników ryzyka oraz częstość występowania poszczególnych powikłań.

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

W ramach parametryzacji danych demograficznych skorzystano z wyników analizy efektywności klinicznej. W zakresie czynników ryzyka wykorzystano dane pochodzące z badań obserwacyjnych przeprowadzonych w polskiej populacji. Częstość występowania poszczególnych powikłań ustalono na podstawie badania dziennikowego przeprowadzonego wśród pacjentów z cukrzycą.

Szczegółowy spis parametrów uwzględnionych w modelu CORE wraz z ich wartościami przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1). Opis wykorzystanych źródeł danych wraz z uzasadnieniami przyjętych założeń przedstawiono w kolejnych rozdziałach (3.1.1-3.1.3).

Kohorty określono oddzielnie dla porównań, w których insulina glargine stosowana jest w terapii skojarzonej wyłącznie z OAD i porównań, w których stosowana jest łącznie z insulinami posiłkowymi.

Tabela 1.
Charakterystyki początkowe pacjentów uwzględnione w modelu CORE

| Kategoria | Parametr | Wartość przyjęta w analizie | | Źródło |
|------------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|------------|
| | | Terapia dodana do OAD | Terapia dodana do insuliny posiłkowej | |
| Dane demograficzno-kliniczne | Wiek | ████ | ████ | ██████████ |
| | Płeć | ██████████ | | ██████████ |
| | Rasa | ██████████ | | ██████████ |
| | BMI | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | Średni czas trwania T2DM | ████ | ████ | ██████████ |
| | HbA1c | ████ | ████ | ██████████ |

| Kategoria | Parametr | Wartość przyjęta w analizie | | Źródło |
|-----------------|----------------------------|--|---------------------------------------|--------|
| | | Terapia dodana do OAD | Terapia dodana do insuliny posiłkowej | |
| Czynniki ryzyka | SBP | | | |
| | TC | | | |
| | HDL | | | |
| | LDL | | | |
| | TRIG | | | |
| | Odsetek palaczy | | | |
| | Liczba papierosów dziennie | | | |
| | Spożycie alkoholu | | | |
| | Częstość powikłań | <ul style="list-style-type: none"> • schorzenia sercowo-naczyniowe (MI, AP, PVD, udar, HF, AF, LVH), • zaburzenia pracy nerek (MA, GRP, ESRD), • retinopatie (BDR, PDR, SVL), • obrzęk płamki, zaćma, • zespół stopy cukrzycowej (owrzodzone: zakażone, niezakażone, uleczone, historia amputacji), • neuropatie, • depresja. | | |

a) na podstawie modelu CORE – 5 uncji / tydzień (1 uncja = 28,35 g); b) domyślne wartości w modelu CORE; MI – zawał mięśnia sercowego (*Myocardial Infarction*), AP – dławica piersiowa (*Angina Pectoris*), PVD – choroba naczyń obwodowych (*Peripheral Vascular Disease*), HF – niewydolność serca (*Heart Failure*), AF – migotanie przedsionków (*Atrial Fibrillation*), LVH – przerost lewej komory serca (*Left Ventricular Hypertrophy*), ESRD – schyłkowa niewydolność nerek (*End-Stage Renal Disease*), SVL – poważna utrata wzroku (*Severe Vision Loss*); PDR/BDR – retinopatia proliferacyjna/nieproliferacyjna (*Proliferative/Background Retinopathy*), MA – mikroalbuminuria (*Microalbuminuria*), GRP – białkomocz (*Gross Proteinuria*); TRIG – trójglicerydy, RCT – randomizowane badanie kliniczne

3.1.1. Dane demograficzno-kliniczne

Badania randomizowane

Do analizy klinicznej włączono badania RCT bezpośrednio porównujące IGLar względem uwzględnionych komparatorów. Za spełniające kryteria włączenia do analizy uznawano również badania, w których grupę kontrolną stanowił analog insuliny lispro o pośrednim czasie działania, którego właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne nie różnią się od właściwości insuliny NPH [5].

W analizie efektywności klinicznej dla porównania IGLar z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w terapii T2DM finalnie uwzględniono 33 badania RCT. Trzynastie z nich dotyczyło porównania IGLar z insuliną NPH, w 5 porównywano IGLar z IDet natomiast w 15 porównywano skuteczność IGLar względem MIX.

W każdej z odnalezionych publikacji raportowano podstawowe charakterystyki początkowe pacjentów, takie jak płeć pacjentów, wiek w chwili rozpoczęcia badania, początkowy poziom BMI i HbA1c oraz

czas trwania T2DM. Szczegółowy wykaz badań wraz z dokładnymi wartościami przedstawiono w aneksie do analizy efektywności klinicznej. Wyróżniono dwie grupy pacjentów: stosujących insulinę glargine w terapii dodanej do OAD oraz w terapii dodanej do insuliny posiłkowej. [5]

W poniższej tabeli (Tabela 2) przedstawiono uśrednione wartości parametrów początkowych pacjentów dla każdego porównania poszczególnych opcji terapeutycznych. Liczebności pacjentów znajdujących się w ramionach poszczególnych badań przyjęto jako wagi w kalkulacji średnich poziomów wartości zmiennych. Ponadto, ze względu na homogeniczność rasową polskiego społeczeństwa, w analizie przyjęto, że odsetek osób białych w kohorcie wynosi 100%.

Tabela 2.

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

a) odchylenie standardowe

Badania obserwacyjne

W wyniku przeszukania bazy danych Głównej Biblioteki Lekarskiej oraz zasobów sieci Internet odnaleziono trzy wieloośrodkowe badania obserwacyjne, w których raportowano charakterystyki demograficzne pacjentów z T2DM w Polsce: DEPAC (Andel 2008 [38]), PDRA (Witek 2012 [37]) oraz OPTIMO (Jankowski 2011 [39]). Szczegółowy opis procesu wyszukiwania danych przedstawiono w Aneksie.

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

W badaniu OPTIMO przeprowadzonym w latach 2006–2009 autorzy przeprowadzili analizę sposobu postępowania z pacjentami oraz ocenę leczenia i stopień spełnienia kryteriów kontroli cukrzycy zgodnie z normami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Łącznie w badaniu wzięło udział 369 lekarzy (80% – lekarze medycyny wewnętrznej, 20% – lekarze diabetolodzy), którzy za pomocą kwestionariuszy oceniali kontrolę leczenia u 9600 pacjentów. Uwzględnieni pacjenci odbywali wizyty kontrolne w wyżej wymienionym okresie co najmniej co 6 miesięcy.

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

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyk pacjentów z wyżej wymienionych badań zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 3). Pacjenci w badaniach obserwacyjnych byli starsi od pacjentów z badań RCT, a ponadto cechowali się niższym średnim poziomem HbA1c. Czas trwania terapii T2DM nie różnił się znacząco pomiędzy tymi dwoma źródłami danych, podobnie BMI. Wymienione różnice można wytłumaczyć faktem, że pacjenci z badań RCT otrzymywali insulinoterapię, a więc najprawdopodobniej znajdowali się w gorszym stanie klinicznym od pacjentów z badań obserwacyjnych – tłumaczy to w szczególności wyższy wyjściowy poziom HbA1c.

Tabela 3.
Charakterystyki pacjentów z badań obserwacyjnych T2DM

| Badanie | Liczba pacjentów z T2DM | Płeć [odsetek M] | Średni wiek [lata] | Średni czas trwania T2DM [lata] | Średni poziom BMI [kg/m ²] | Średni poziom HbA1c [%] |
|---------|-------------------------|------------------|--------------------|---------------------------------|--|-------------------------|
| DEPAC | 8 231 | 47,3% | 62,2 | 10,2 | 30,6 | 7,7 |
| PDRA | 6 119 | 55,4% | 63,8 | 9,7 | 31,3 | 7,3 |
| OPTIMO | 8 832 | 46,1% | 60,5 | – | – | 7,1 |

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

W zakresie parametrów, których nie raportowano w odnalezionych badaniach (liczba palonych papierosów dziennie, spożycie alkoholu) przyjęto wartości domyślne modelu CORE. Wartości finalne przyjęte w analizie podstawowej zaznaczono **łustym drukiem** (Tabela 4).

Tabela 4.
Średnie wartości pomiarów parametrów z zakresu czynników ryzyka według badań obserwacyjnych

| Parametr | DEPAC ^a | PDRA ^b | OPTIMO ^c | CORE |
|--------------|--------------------|----------------------|---------------------|------|
| SBP [mm Hg] | 141 | 139,8 (18,7) | 136 | 149 |
| TC [mg/dl] | 208,4 | 195,7 (44,9) | 208,8 | 234 |
| HDL [mg/dl] | 49,1 | 50,3 (19,7) | 42,5 | 46 |
| LDL [mg/dl] | 120,3 | 112,1 (38,3) | 135,3 | 157 |
| TRIG [mg/dl] | 187, | 172,7 (142,6) | 150,6 | 162 |

| Parametr | DEPAC ^a | PDRA ^b | OPTIMO ^c | CORE |
|-------------------------------------|--------------------|-------------------|---------------------|----------------------------------|
| Odsetek palaczy | 18,8% | – | 13,1% | 20% |
| Liczba palonych papierosów dziennie | – | – | – | 2 |
| Konsumpcja alkoholu | – | – | – | 141,75 g tygodniowo ^d |

a) wartość średnia; b) wartość średnia (SD); c) mediana; d) 5 uncji / tydzień (1 uncja ≈ 28,35 g)

W poniższej tabeli (Tabela 5) przedstawiono początkowe wartości pomiarów dla poszczególnych czynników ryzyka odnalezione w badaniach RCT uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej. Dla porównania, w ostatniej kolumnie tabeli przedstawiono także przyjęte w modelu (z badania PDRA) wartości początkowe tychże parametrów. Dla SBP, HDL i LDL wartości te różnią się od siebie w stosunkowo niedużym stopniu, nieco większe różnice występują natomiast dla TC i TRIG.

Tabela 5.
Czynniki ryzyka w badaniach RCT

| Parametr | Yki-Järvinen 2006 [40] | Yki-Järvinen 2000 [41] | Schiel 2007 [42] | Robbins 2007 [43] | Bowering 2012 [44] | PDRA [37] |
|--------------|------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------|
| SBP [mm Hg] | – | – | 148,57 ^d | – | – | 139,8 |
| TC [mg/dl] | – | 216,55 ^a | – | 187,55 ^b | 180,97 ^b | 195,7 |
| HDL [mg/dl] | 45,63 ^a | 47,37 ^a | – | – | 42,54 ^d | 50,3 |
| LDL [mg/dl] | 110,21 ^a | – | – | – | 102,28 ^b | 112,1 |
| TRIG [mg/dl] | 212,58 ^a | 208,15 ^a | – | 141,72 ^b | 188,66 ^b | 172,7 |

a) średnia dla pacjentów IGLar i NPH; b) średnia dla pacjentów IGLar i MIX

Podsumowanie

Ze względu na fakt, że badania randomizowane w dokładniejszy sposób niż badania obserwacyjne oddają charakterystykę populacji docelowej niniejszej analizy, jako podstawowe źródło danych w analizie ekonomicznej przyjęto uśrednione statystyki początkowe kohort z badań RCT uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej. W zakresie czynników ryzyka skorzystano z danych odnalezionych w badaniach obserwacyjnych, jako że są to badania przeprowadzone na dużych liczebnie próbach. Ze względu na fakt, że tylko w badaniu PDRA raportowano średnie wartości pomiarów poszczególnych parametrów wraz z odchyleniami standardowymi, dane te przyjęto jako główne źródło danych dotyczących wartości czynników w analizie. W pozostałych badaniach raportowano wyłącznie wartości średnie (DEPAC) lub mediany (OPTIMO).

3.1.2. Częstość powikłań

Dane dotyczące częstości występowania powikłań uzyskano na podstawie kompilacji odsetków z opisanych w poprzednich rozdziałach badań obserwacyjnych oraz dodatkowych danych marketingowych (*Patient Diary Study*, PDS) uzyskanych od Zamawiającego.

Badanie *Patient Diary Study* było badaniem syndykatowym wykorzystującym metodę dzienniczkową. Wzięło w nim udział 309 lekarzy, w tym 131 lekarzy POZ, 102 diabetologów i 76 internistów z lecznictwa zamkniętego, którzy w dzienniczkach opisali łącznie 3072 pacjentów z cukrzycą (80,7% pacjentów z T2DM). Celem badania było m.in. rozpoznanie zachowań terapeutycznych lekarzy w zakresie częstości stosowania poszczególnych rodzajów insulin, identyfikacja schematów dawkowania oraz częstości łączenia różnych grup insulin i ich marek w terapii skojarzone. Dodatkowo, oceniono także zależności stosowanych opcji terapeutycznych od cech pacjentów, takich jak zmienne demograficzne (wiek, płeć), występowanie schorzeń współistniejących, stopień zaawansowania choroby oraz etap choroby.

Częstość występowania powikłań przedstawiono także w opisanych w poprzednich rozdziałach badaniach obserwacyjnych. Ze względu na fakt, że każde źródło danych raportowało różne powikłania, skompilowano je w taki sposób aby w możliwie jak najszerszym zakresie móc wykorzystać je w modelu.

Za główne źródło danych przyjęto badanie PDS, ze względu na fakt, że w największym stopniu oddaje ono specyfikę populacji docelowej niniejszej analizy – raportowane częstości powikłań dotyczą wyłącznie pacjentów poddawanych insulinoterapii. W przypadku, gdy w badaniu PDS nie raportowano wybranego powikłania, przyjmowano częstość maksymalną raportowaną w pozostałych źródłach. W przypadku powikłań, których nie raportowano w żadnym z odnalezionych badań, przyjmowano wartości domyślnie modelu CORE. W poniższej tabeli (Tabela 6) zestawiono częstości występowania powikłań w odnalezionych badaniach. Wartości przyjęte w analizie podstawowej pogrubiono.

Tabela 6.
Częstość występowania powikłań T2DM według odnalezionych badań

a) „*foot ulcer*”; b) „*diabetic foot*”; c) „*zespół stopy cukrzycowej*”

3.1.3. Masa ciała

Masa ciała pacjentów nie jest bezpośrednio implementowana do modelu CORE, konieczna jest jednak do wyznaczenia całkowitej dawki insuliny (por. rozdział 3.5).

W celu oszacowania średniej masy ciała pacjentów z T2DM skorzystano z badań, w których raportowano wielkości przyjmowanych dawek poszczególnych insulin (por. rozdział 3.5.1). W przypadku badań, w których nie raportowano masy ciała pacjentów, ale raportowano BMI, wartości BMI przeliczono na kg przy założeniu, że średni wzrost pacjentów z T2DM w Polsce w wieku 50-70 lat wynosi 167 cm. Uzyskane średnie wazone masy ciała pacjentów z poszczególnych badań przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 7).

Tabela 7.
Średnia masa ciała pacjentów w badaniach, w których raportowano dawkowanie insuliny

Masa ciała pacjentów jest względnie spójna pomiędzy badaniami oceniającymi poszczególne interwencje. Jedynie charakterystyka pacjentów stosujących insulinę detemir w skojarzeniu z insuliną posiłkową odbiega od charakterystyk populacji z pozostałych badań w omawianym zakresie. Średnia masa ciała ze wszystkich uwzględnionych prób klinicznych wyniosła 88 kg i taką też wartość przyjęto w analizie, dla wszystkich schematów insulinoterapii. W przypadku IDet, ponieważ dawkowanie na kg m.c. insuliny glargine jest niższe niż insuliny detemir, przyjęcie niższej masy ciała pacjentów jest założeniem konserwatywnym.

3.2. Efektywność interwencji

Oceny efektywności i bezpieczeństwa leczenia T2DM z zastosowaniem IGLar (zarówno w terapii dodanej do OAD, jak i terapii dodanej do insuliny bolusowej) dokonano na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej. Oceny dokonano poprzez ilościową syntezę wartości następujących parametrów:

- średniej zmiany poziomu HbA1c,
- średniej zmiany masy ciała (BMI),
- częstości występowania ciężkich hipoglikemii,
- częstości występowanie łagodnych hipoglikemii (jako różnicy częstości hipoglikemii łagodnych i ciężkich hipoglikemii), patrz również rozdział 2.7

Efektywność IGLar w obu schematach (w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną bolusową) wyznaczono na podstawie wszystkich badań uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej, szacując średnią zmianę HbA1c, BMI oraz liczbę epizodów hipoglikemii, wraz z odpowiadającymi im błędami standardowymi. Efektywność komparatorów oszacowano na podstawie efektywności IGLar oraz średniej różnicy (*mean difference*, MD) pomiędzy tymi schematami, wyznaczonej w metaanalizie przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej. W przypadku, gdy nie było możliwe wyznaczenie efektywności komparatora na podstawie MD (brak odpowiednich danych w publikacjach), posłużono się innymi miarami efektywności względnej (np. ryzyko względne, RR) zachowując konserwatywność założeń. Przedziały ufności dla MD posłużyły do ustalenia skrajnych wartości parametrów na potrzeby jednokierunkowych analiz wrażliwości.

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]

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

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

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

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

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

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

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

3.2.2. IGlar w terapii dodanej do insuliny bolusowej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

3.3. Śmiertelność

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- kwasica ketonowa,
- kwasica mleczanowa,
- obrzęki.

Występowanie wyżej wymienionych powikłań wpływa na jakość życia pacjentów.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

3.5. Dawkowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

3.6. Ceny preparatów insulin i koszty leczenia

3.6.1. Ceny preparatów insulin

W poniższej tabeli (Tabela 51) zestawiono ceny preparatów insulin na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 roku. Zestawienie uwzględnia podział na insuliny LAA, insuliny bazalne, mieszanki oraz insuliny szybkodziałające / krótkodziałające. Analogiczne zestawienie cen OAD przedstawiono w Aneksie do niniejszej analizy.

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

Tabela 51.
Ceny insuliny na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 roku [zł]

| Substancja czynna | Nazwa handlowa | Zawartość opakowania | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Limit finansowania | Poziom odpłatności | Odpl. Pacjenta za op. | Odpl. NFZ za op. | Odpl. NFZ za 100 IU | Odpl. pacjenta za 100 IU |
|---|---|---|---------------------|---------------------|-----------------|--------------------|--------------------|-----------------------|------------------|---------------------|--------------------------|
| LAA | | | | | | | | | | 11,32 | 4,96 |
| Insulinum detemirum | Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml | 5 wkł.a 3ml (Penfil) | 219,91 | 230,91 | 249,02 | 242,64 | 30% | 79,17 | 169,85 | 11,32 | 5,28 |
| | Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3ml | 213,84 | 224,53 | 242,64 | 242,64 | 30% | 72,79 | 169,85 | 11,32 | 4,85 |
| Insulinum glargine | Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml | 5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar) | 213,84 | 224,53 | 242,64 | 242,64 | 30% | 72,79 | 169,85 | 11,32 | 4,85 |
| | BAZALNE | | | | | | | | | | 6,24 |
| Insulinum humanum | Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 1 fiol.a 10 ml | 53,95 | 56,65 | 66,81 | 65,12 | ryczałt | 4,89 | 61,92 | 6,19 | 0,49 |
| | Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,89 | 84,93 | 97,68 | 97,68 | ryczałt | 4 | 93,68 | 6,25 | 0,27 |
| | Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 82,78 | 86,92 | 99,67 | 97,68 | ryczałt | 5,99 | 93,68 | 6,25 | 0,40 |
| | Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml | 80,46 | 84,48 | 97,23 | 97,23 | ryczałt | 4 | 93,23 | 6,22 | 0,27 |
| | Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,46 | 84,48 | 97,23 | 97,23 | ryczałt | 4 | 93,23 | 6,22 | 0,27 |
| Insulinum isophanum | Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 85,88 | 90,17 | 102,92 | 97,68 | ryczałt | 9,24 | 93,68 | 6,25 | 0,62 |
| | Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 85,68 | 89,96 | 102,71 | 97,68 | ryczałt | 9,03 | 93,68 | 6,25 | 0,60 |
| MIESZANKI | | | | | | | | | | 6,24 | 1,34 |
| Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum | Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 85,68 | 89,96 | 102,71 | 97,68 | ryczałt | 9,03 | 93,68 | 6,25 | 0,60 |

| Substancja czynna | Nazwa handlowa | Zawartość opakowania | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Limit finansowania | Poziom odpłatności | Odpl. Pacjenta za op. | Odpl. NFZ za op. | Odpl. NFZ za 100 IU | Odpl. pacjenta za 100 IU |
|--------------------|---|----------------------|---------------------|---------------------|-----------------|--------------------|--------------------|-----------------------|------------------|---------------------|--------------------------|
| | Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 89,68 | 94,16 | 106,92 | 97,68 | ryczałt | 13,24 | 93,68 | 6,25 | 0,88 |
| | Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 90,94 | 95,49 | 108,24 | 97,68 | ryczałt | 14,56 | 93,68 | 6,25 | 0,97 |
| | Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 90,94 | 95,49 | 108,24 | 97,68 | ryczałt | 14,56 | 93,68 | 6,25 | 0,97 |
| | Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,46 | 84,48 | 97,23 | 97,23 | ryczałt | 4 | 93,23 | 6,22 | 0,27 |
| | Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,46 | 84,48 | 97,23 | 97,23 | ryczałt | 4 | 93,23 | 6,22 | 0,27 |
| | Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,46 | 84,48 | 97,23 | 97,23 | ryczałt | 4 | 93,23 | 6,22 | 0,27 |
| | Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,46 | 84,48 | 97,23 | 97,23 | ryczałt | 4 | 93,23 | 6,22 | 0,27 |
| Insulinum aspartum | NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml | 5 wkł.a 3 ml | 117,77 | 123,66 | 136,41 | 97,68 | ryczałt | 42,73 | 93,68 | 6,25 | 2,85 |
| | NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml | 5 wkł.po 3ml | 117,77 | 123,66 | 136,41 | 97,68 | ryczałt | 42,73 | 93,68 | 6,25 | 2,85 |
| Insulinum humanum | Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 1 fiol.a 10 ml | 53,95 | 56,65 | 66,81 | 65,12 | ryczałt | 4,89 | 61,92 | 6,19 | 0,49 |
| | Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,89 | 84,93 | 97,68 | 97,68 | ryczałt | 4 | 93,68 | 6,25 | 0,27 |
| | Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,89 | 84,93 | 97,68 | 97,68 | ryczałt | 4 | 93,68 | 6,25 | 0,27 |
| | Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 80,89 | 84,93 | 97,68 | 97,68 | ryczałt | 4 | 93,68 | 6,25 | 0,27 |
| | Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml | 5 wkł.a 3 ml | 82,78 | 86,92 | 99,67 | 97,68 | ryczałt | 5,99 | 93,68 | 6,25 | 0,40 |

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

3.6.2. Koszty insulinoterapii

Koszty insulinoterapii i doustnych leków przeciwcukrzycowych określono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 roku [4]. Średnie ceny za 100 IU w poszczególnych grupach insulin wyznaczono jako średnie ważone sprzedażą [86] (Tabela 52). Analogicznie wyznaczono średnie ceny doustnych leków przeciwcukrzycowych (Tabela 53). Ceny poszczególnych preparatów OAD przedstawiono w Aneksie.

Dla porównań z MIX + OAD zastosowano średni koszt mieszanek insulin analogowych, a dla porównań z zastosowaniem MIX w monoterapii – średni koszt mieszanek insulin ludzkich. Mieszanki insulin analogowych są do ok. 40% droższe niż odpowiednie preparaty insulin ludzkich. Wskazane rozróżnienie przeprowadzono ze względu na potencjalne różnice efektywności mieszanek insulin ludzkich i analogów insuliny i próbę jak najwierniejszej adaptacji wyników analizy klinicznej na potrzeby analizy opłacalności.

Tabela 52.
Średnie ceny insulin ważone udziałami w rynku

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

Tabela 53.
Średnie ceny leków OAD uwzględnione w analizie

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

a) Przy założeniu 365,25 dni w roku

Na podstawie średnich cen ważonych sprzedażą oraz danych o dawkowaniu przedstawionych w rozdziale 3.5 wyznaczono koszty rocznej insulinoterapii T2DM z rozróżnieniem na stosowane schematy leczenia (Tabela 54, [REDACTED]).

Tabela 54.

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

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

3.7. Koszty stanów uwzględnionych w modelu CORE

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| I | | | | |
|----|--|--|--|--|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| II | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

[Redacted header]

[Redacted paragraph 1]

- [Redacted list item 1]
- [Redacted list item 2]
- [Redacted list item 3]
- [Redacted list item 4]
- [Redacted list item 5]
- [Redacted list item 6]

[Redacted paragraph 2]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[Redacted text]

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

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

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

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

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

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

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| | | I | | | I | | |
|--|--|---|--|--|---|--|--|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. WYNIKI

4.1. Analiza kosztów-konsekwencji

W niniejszym rozdziale zaprezentowano analizę kosztów-konsekwencji dla dwóch schematów leczenia – insulina bazalna z OAD oraz insulina bazalna z insuliną bolusową i OAD. Konsekwencje uwzględnione w analizie obejmują QALY i LY; koszty przedstawiono dla perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów, w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS (████████, ██████████, ██████████). Wyniki przedstawione w poniższych tabelach to wartości średnie uzyskane w analizie deterministycznej.

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

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

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

4.2. Opłacalność schematu IGlar + OAD

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

4.3. Opłacalność schematu IGlar + bolus + OAD

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

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

- Probabilistyczną analizę wrażliwości (rozdz. 5.1), w której oszacowano niepewność wyników deterministycznych wynikającą z niepewności parametrów modelu; w ramach tej analizy parametry losowane są z odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a graficzne przedstawienie wyników umożliwia przeanalizowanie opłacalności dla różnych wartości parametrów zmieniających się w granicach określonych 95% przedziałami ufności; analiza probabilistyczna może być w tym rozumieniu interpretowana jako wielokierunkowa analiza wrażliwości.
- Jednokierunkową analizę wrażliwości (rozdz. 5.2) ze względu zmienne których oszacowanie związane było z największą niepewnością oraz takie, które różnicują porównywane schematy leczenia; dla zmiennych przyjmowano wartości alternatywne (odmienne założenia) bądź też wartości skrajne. Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [30] analiza wrażliwości zawiera:
 - o określenie zakresów zmienności wartości wykorzystywanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt. 5 Rozporządzenia;
 - o uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w powyższym punkcie;
 - o oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, Rozporządzenia uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa powyżej, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

5.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

5.1.1. IGLar + OAD

Perspektywa płatnika publicznego

Wyniki PSA i krzywe opłacalności dla scenariuszy z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS przedstawiono w postaci graficznej:

- IGLar + OAD vs NPH + OAD (Wykres 1, Wykres 2),
- IGLar + OAD vs MIX + OAD (Wykres 3, Wykres 4),
- IGLar + OAD vs MIX (Wykres 5, Wykres 6),

Wyniki w postaci numerycznej (przedziały ufności) zaprezentowano w rozdziale 4, przy odpowiednich wartościach średnich.

[Redacted text block]

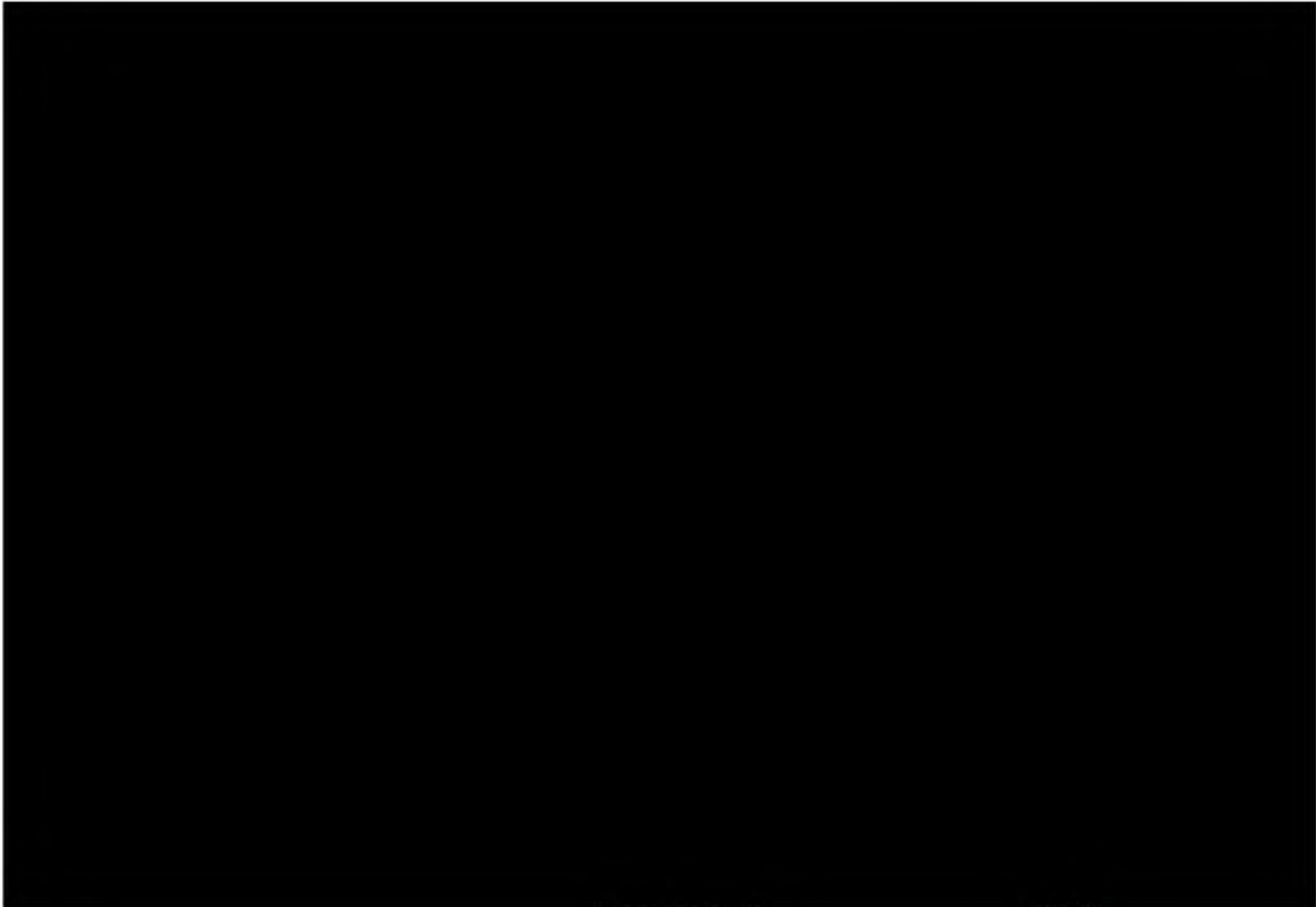
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



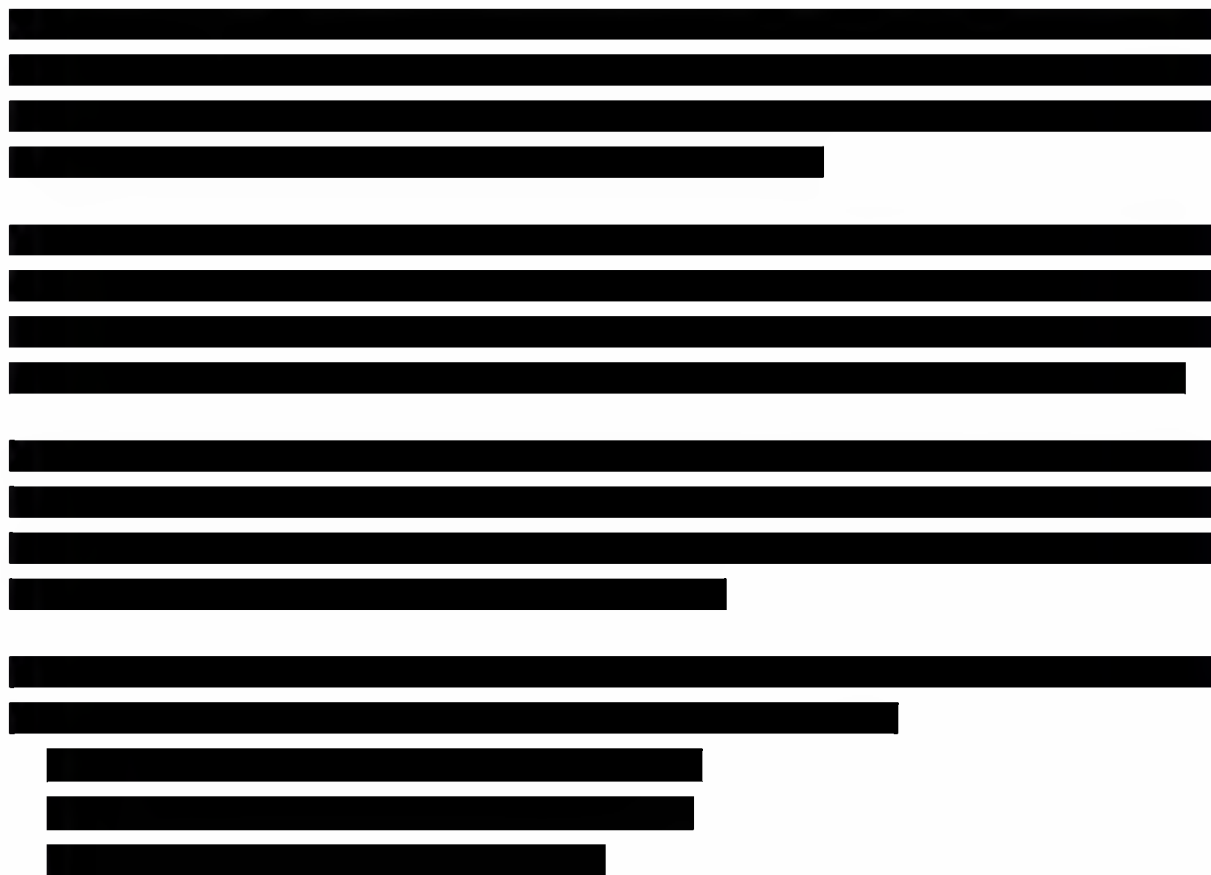


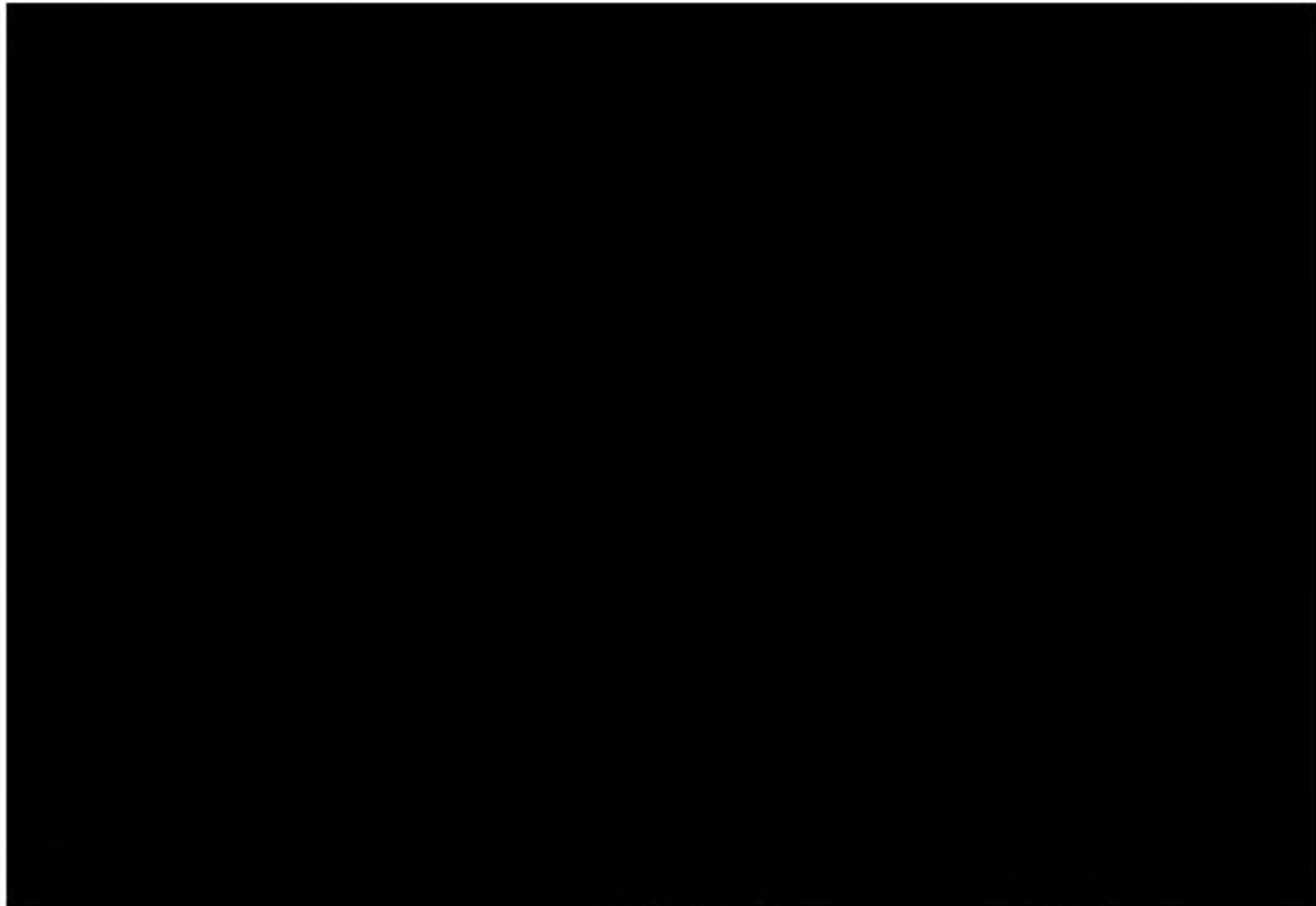
Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

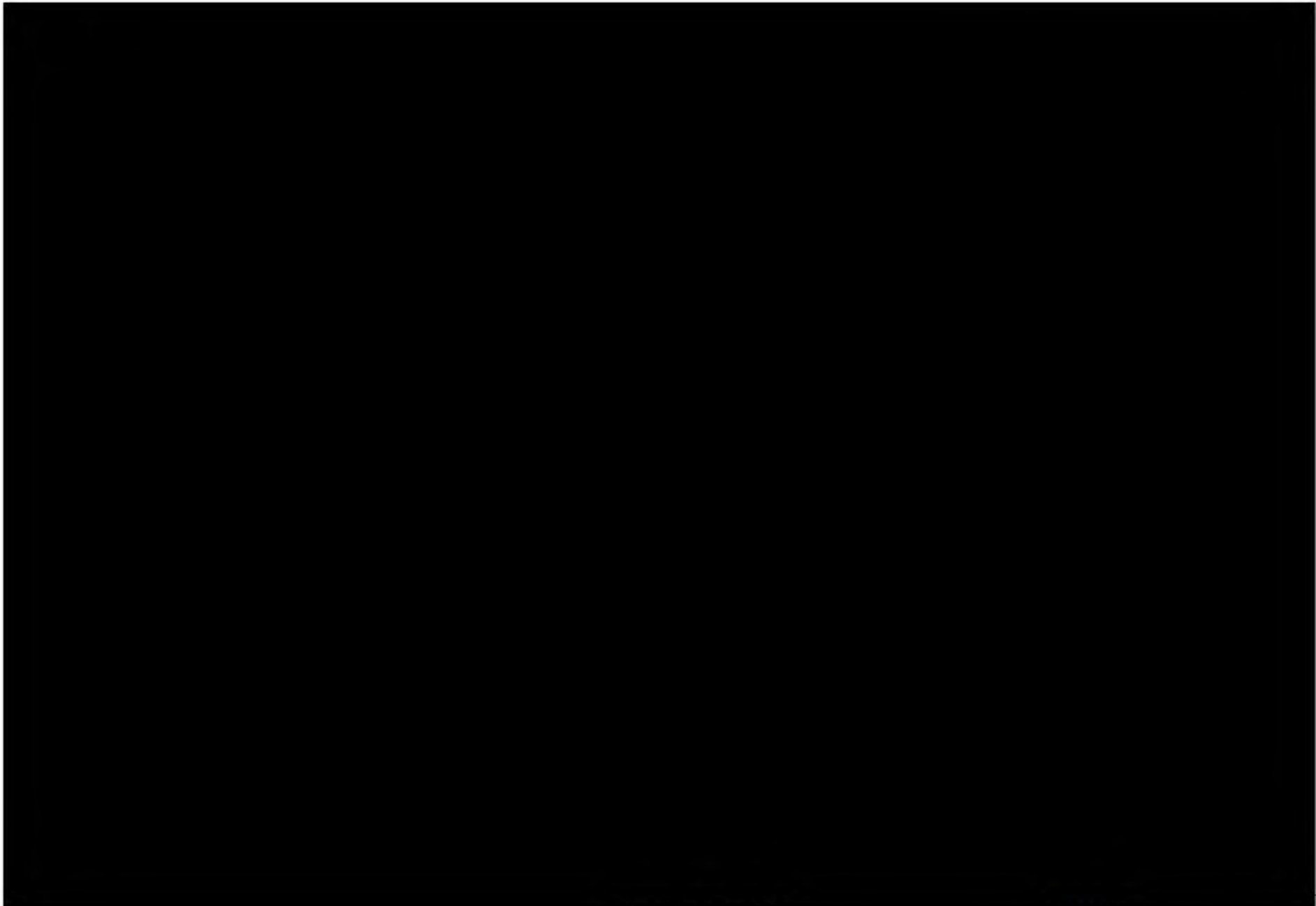
Wyniki PSA i krzywe opłacalności dla scenariuszy z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS przedstawiono w postaci graficznej:

- IGlar + OAD vs NPH + OAD (Wykres 7, Wykres 8),
- IGlar + OAD vs MIX + OAD (Wykres 9, Wykres 10),
- IGlar + OAD vs MIX (Wykres 11, Wykres 12)

Wyniki w postaci numerycznej (przedziały ufności) zaprezentowano w rozdziale 4, przy odpowiednich wartościach średnich.







5.1.2. IGLar + bolus + OAD

Perspektywa płatnika publicznego

Wyniki PSA i krzywe opłacalności dla scenariuszy z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS przedstawiono w postaci graficznej:

- IGLar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD (Wykres 13, Wykres 14),
- IGLar + bolus + OAD vs MIX + OAD (Wykres 15, Wykres 16),
- IGLar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD (Wykres 17, Wykres 18).

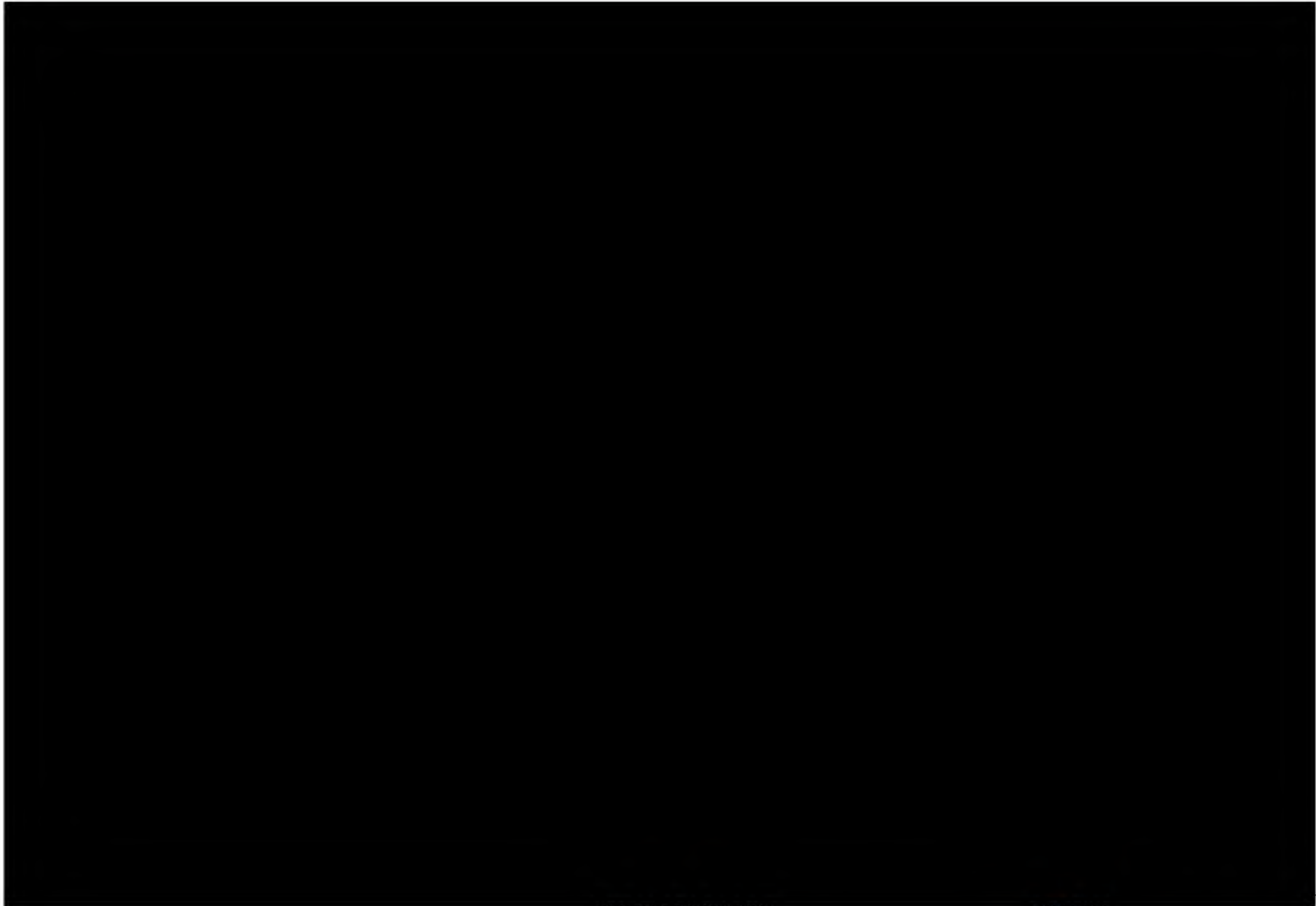
Wyniki w postaci numerycznej (przedziały ufności) zaprezentowano w rozdziale 4, przy odpowiednich wartościach średnich.

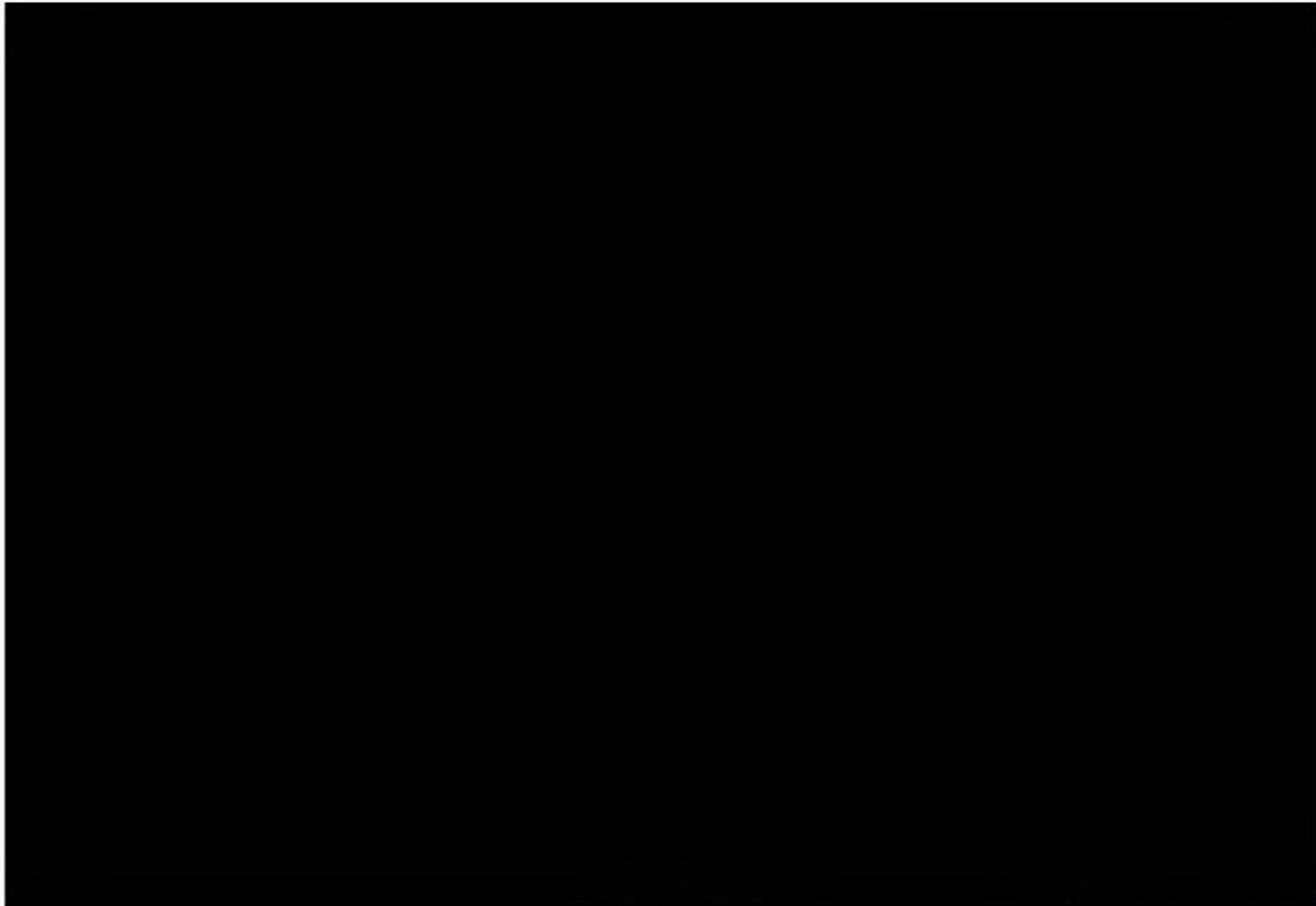
[Redacted text block]

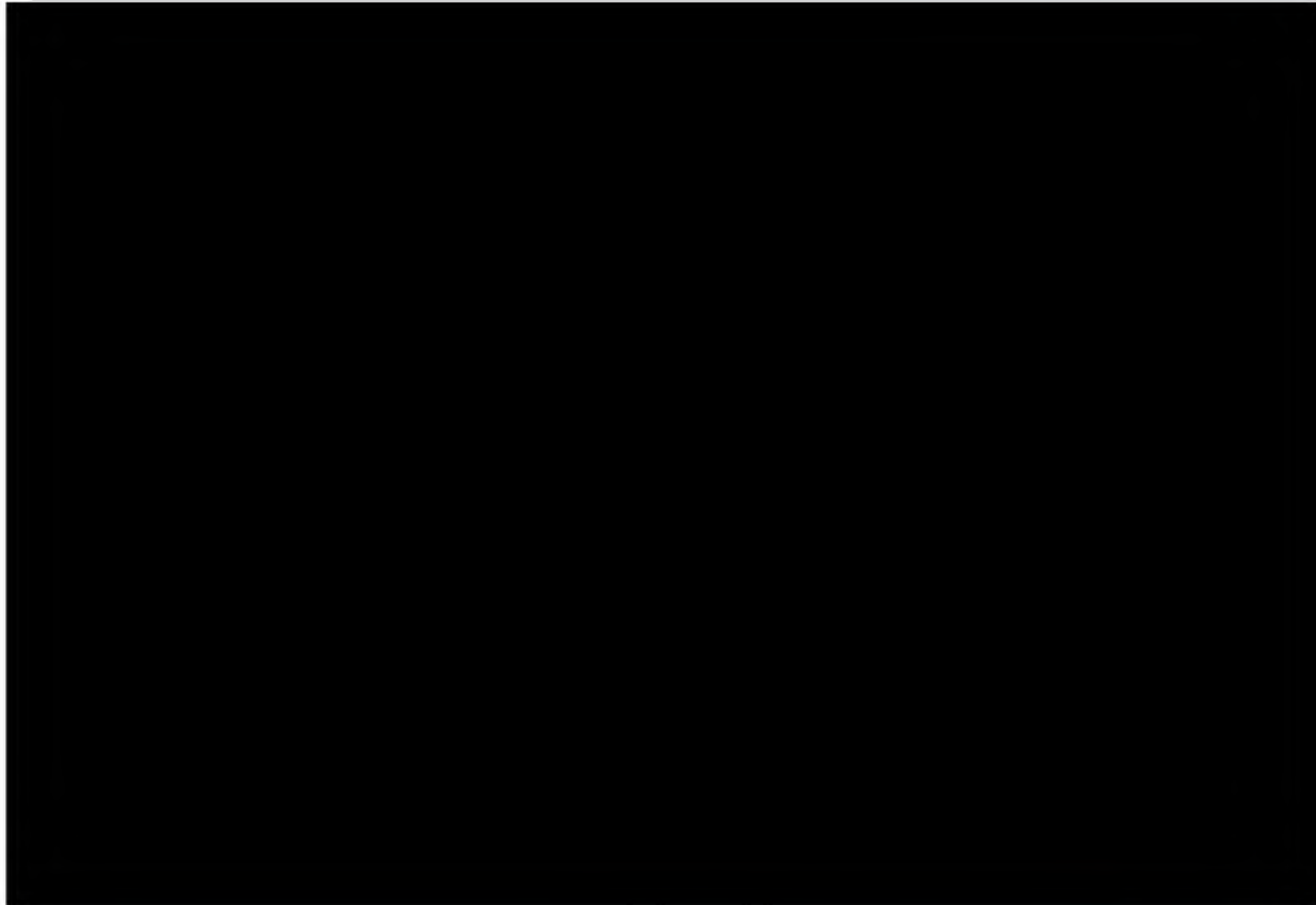
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

Wyniki PSA i krzywe opłacalności dla scenariuszy z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS przedstawiono w postaci graficznej:

- IGlar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD (Wykres 19, Wykres 20),
- IGlar + bolus + OAD vs MIX + OAD (Wykres 21, Wykres 22),
- IGlar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD (Wykres 23, Wykres 24).

Wyniki w postaci numerycznej (przedziały ufności) zaprezentowano w rozdziale 4, przy odpowiednich wartościach średnich.

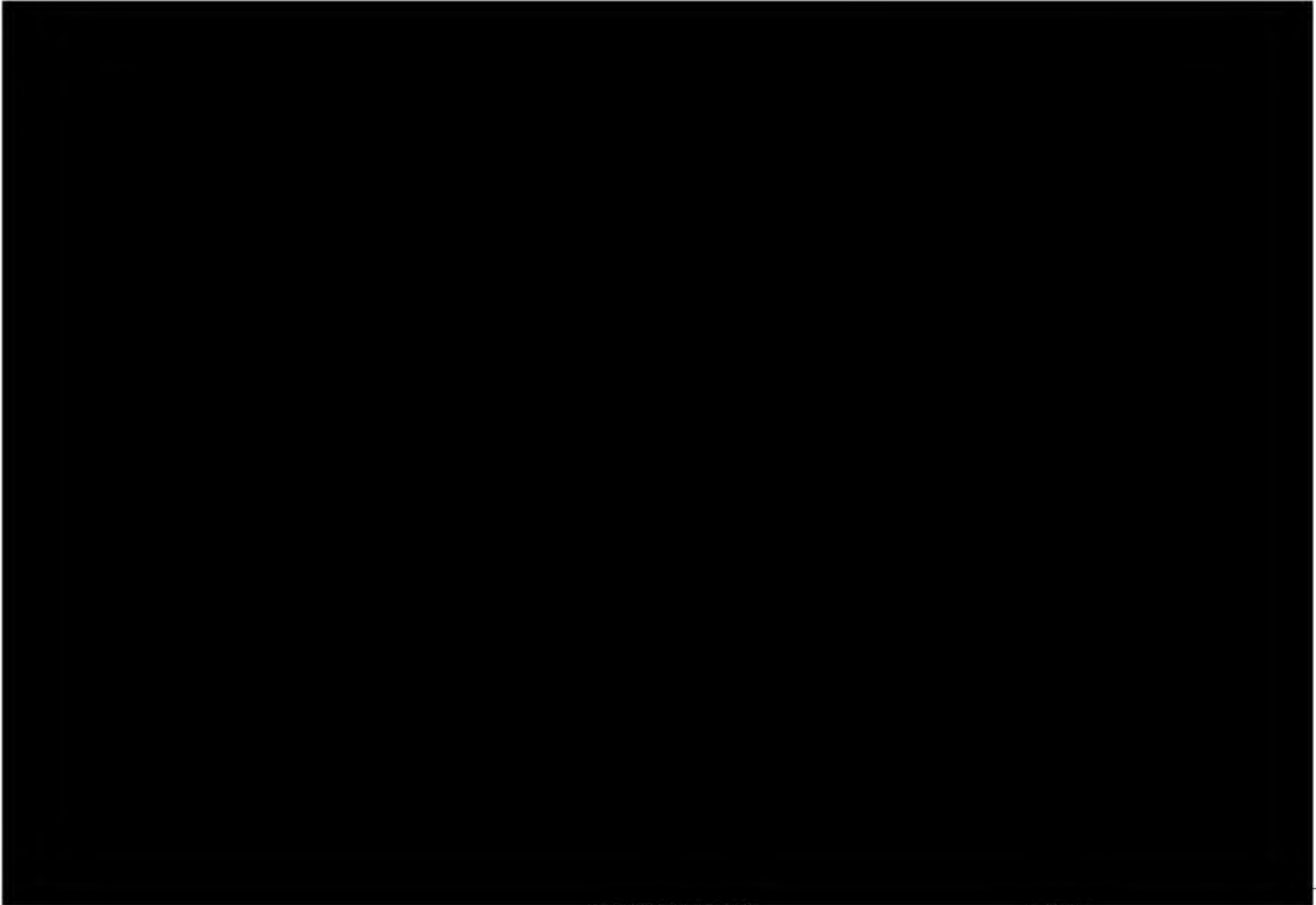
[Redacted text block]

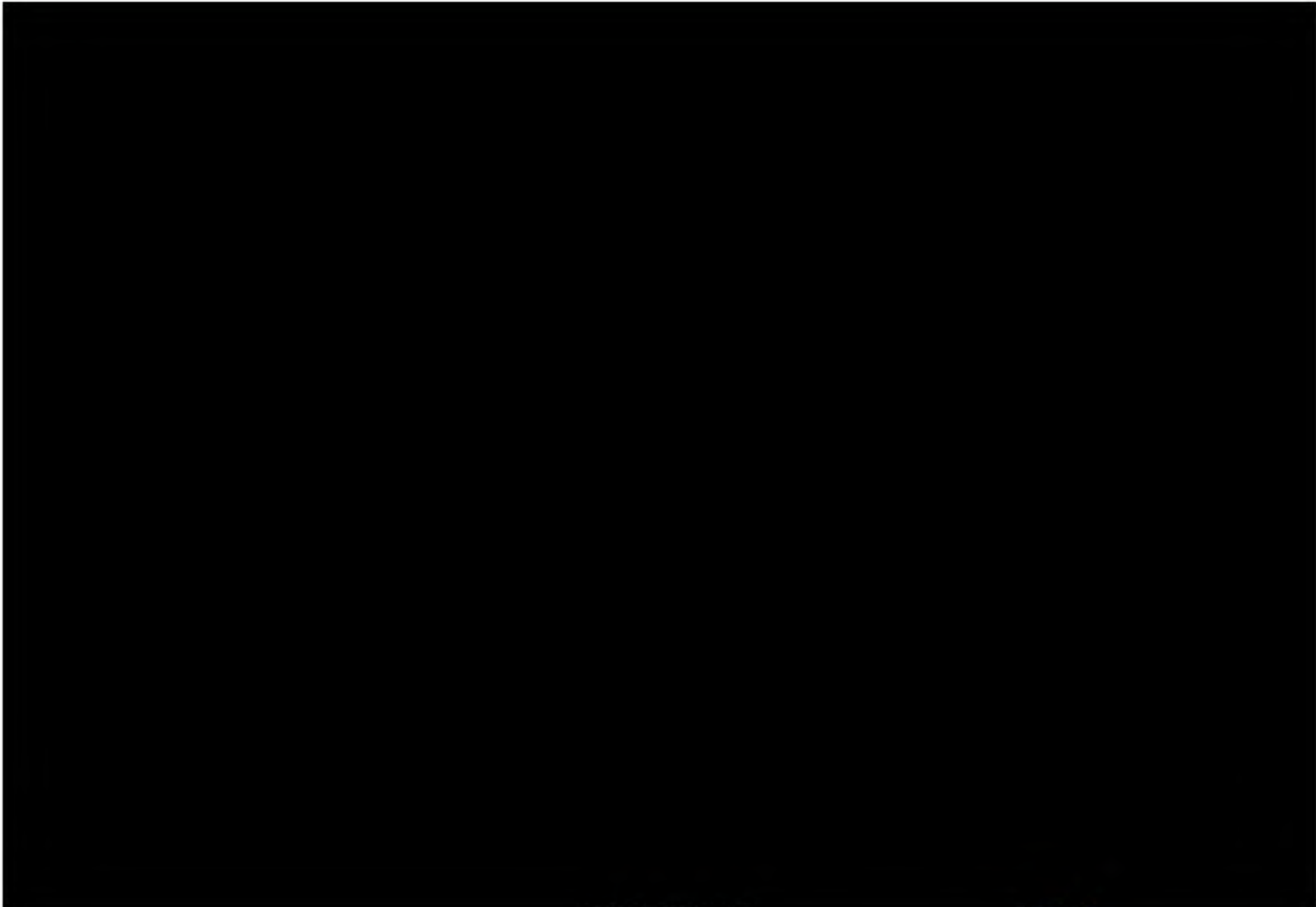
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]







5.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

5.2.1. Analiza minimalizacji kosztów

W jednokierunkowych analizach wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- koszty terapii (zależne od dawkowania).

Szczegółowe zestawienie powyższych parametrów, określenie zakresów zmienności wraz z uzasadnieniem przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 161).

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przedstawiono w postaci tabelarycznej w kolejnych podrozdziałach.

Tabela 161.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości (CMA)

| Scenariusz | Zmieniany parametr (domyślna wartość) | Wartość w analizie wrażliwości | Uzasadnienie zakresu zmienności |
|------------|--|---|---|
| 1a | Koszty terapii (dawkowanie na podstawie RCT) | Dawkowanie na podstawie raportu dot. insulinoterapii w Polsce | Odnaleziono 2 źródła danych – badania randomizowane i rynkowe. W analizie podstawowej przyjęto dane z badań randomizowanych jako, że są one ściśle związane z wielkością uzyskiwanych efektów zdrowotnych. W celu porównania uzyskanych wyników z wynikami dla danych rynkowych w ramach analizy wrażliwości przyjęto dane z badania rynkowego „Insulinoterapia”. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.5.2. |
| 1b | | Dawkowanie na podstawie Meneghini 2013 | Odnaleziono 2 badania randomizowane, w których zastosowano różne schemata dawkowania. W analizie podstawowej uśredniono dawkę na podstawie odnalezionych publikacji. Ze względu na widoczną zależność między raportowaną w badaniach efektywnością terapii i dawkowaniem przeprowadzono dodatkowo odrębne analizy w oparciu o dane z pojedynczych badań. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.5.1. |
| 1c | | Dawkowanie na podstawie Rosenstock 2008 | |

5.2.1.1. Perspektywa płatnika publicznego

Tabela 162.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – CMA (bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego)

| Scenariusz | Wartość w analizie wrażliwości | Wartość w analizie wrażliwości | Wartość w analizie wrażliwości | Wartość w analizie wrażliwości |
|------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 1a | | | | |
| 1b | | | | |
| 1c | | | | |

Tabela 163.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – CMA (z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego)

5.2.1.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

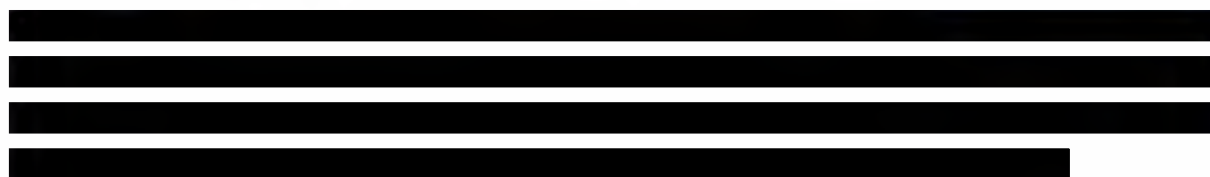
Tabela 164.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – CMA (bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów)

Tabela 165.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – CMA (z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów)

5.2.1.3. Ceny progowe

Tabela 166.
Ceny progowe – analiza minimalizacji kosztów IGIar + OAD vs IDet + OAD [zł]

5.2.1.4. Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości



5.2.2. Analiza kosztów użyteczności

W jednokierunkowych analizach wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- stopy dyskontowe,
- koszty terapii,
- koszty powikłań,
- spadek użyteczności związany z wystąpieniem łagodnej hipoglikemii,
- częstość występowania ciężkich hipoglikemii w schemacie NPH+bolus+OAD,
- spadek HbA1c,
- spadek BMI,
- liczba ciężkich hipoglikemii.

Nie przeprowadzono analizy wrażliwości ze względu na łagodne hipoglikemie, ponieważ parametr w podstawowej analizie nie wpływa ani na koszty ani na efekty zdrowotne.

Szczegółowe zestawienie powyższych parametrów, określenie zakresów zmienności wraz z uzasadnieniem przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 167).

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

Tabela 167.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości (CUA)

| Scenariusz | Zmieniany parametr (domyślna wartość) | Wartość w analizie wrażliwości | Nazewnictwo przyjęte w modelu CORE | Uzasadnienie zakresu zmienności |
|------------|--|---|------------------------------------|--|
| 1a | Stopy dyskontowe (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych) | 5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych | AW2 | Zgodnie z wytycznymi AOTM [29]. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.10 |
| 1b | | 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych | – ^a | |
| 1c | | 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych | AW1 | |
| 2 | Koszty terapii (dawkowanie na podstawie RCT) | Dawkowanie na podstawie raportu dot. insulinoterapii w Polsce | AW5 | Odnaleziono 2 źródła danych – badania randomizowane i rynkowe. W analizie podstawowej przyjęto dane z badań randomizowanych jako, że są one ściśle związane z wielkością uzyskiwanych efektów zdrowotnych. W celu porównania uzyskanych wyników z wynikami dla danych rynkowych w ramach analizy wrażliwości przyjęto dane z badania rynkowego „Insulinoterapia”. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.5.2. |
| 3a | Koszty powikłań (domyślne wartości w rozdz. 3.7.13) | Minimalne wartości (zmniejszone o 10%, rozdz. 3.7.13) | – ^a | Ze względu na mnogość czynników składających się na wycenę kosztów w niniejszej analizie, nie przeprowadzono analizy wrażliwości na poszczególne założenia, a tylko na całkowite koszty powikłań. Ze względu na brak przedziałów ufności dla przyjętych wartości podstawowych, przyjęto zakres zmienności równy ±10%, który wydaje się wystarczający do uwzględnienia zmienności średnich kosztów. Także w innych publikowanych analizach ekonomicznych stosuje się taki rząd zmienności dla danych kosztowych w przypadku braku przesłanek/danych pozwalających przyjąć odmienne założenia [144–148]. Ponadto należy wziąć pod uwagę, że powikłania których koszty w analizie wrażliwości zmieniają się w zakresie ±10% występować będą w późnym okresie choroby, a zatem ich wpływ na wyniki będzie dodatkowo umniejszany przez uwzględnienie dyskontowania. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.7. |
| 3b | | Maksymalne wartości (zwiększone 10%, rozdz. 3.7.13) | – ^a | |
| 4 | Spadek użyteczności z powodu łagodnej hipoglikemii (0, rozdz. 3.4.2) | -0,004 | AW3 | W ramach analizy podstawowej przyjęto, że wystąpienie łagodnej hipoglikemii nie ma wpływu na ocenę jakości życia. Tezę tę potwierdzają wyniki badania Currie 2006 [149], w którym spadek użyteczności był bliski 0. W ramach analizy wrażliwości przyjęto dokładną wartość spadku użyteczności z badania Currie 2006, w celu przeanalizowania jej ewentualnego wpływu na wyniki. |

| Scenariusz | Zmieniany parametr (domyślna wartość) | Wartość w analizie wrażliwości | Nazewnictwo przyjęte w modelu CORE | Uzasadnienie zakresu zmienności |
|------------|--|---|--|--|
| 5 | Częstość hipoglikemii (dla IGlar+bolus+OAD vs NPH+bolus+OAD, rozdz. 3.2.2) | 48,5 / 100 pacjento-lat | AW4 | Ze względu na fakt, że obliczona (na podstawie przeprowadzonej analizy zależności ryzyka względnego od częstości względnej) częstość ciężkich epizodów hipoglikemii dla schematu NPH + bolus + OAD była znacząco wyższa od częstości dla pozostałych komparatorów w schemacie z insuliną bolusową, w analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie identyczną częstość hipoglikemii dla schematów NPH + bolus + OAD oraz MIX + OAD. Częstość uzyskaną w wyniku obliczeń przyjęto w ramach analizy wrażliwości |
| 6a | Spadek HbA1c (domyślne wartości w ██████████) | Minimalne wartości (wyznaczone na podstawie krańców przedziału ufności, ██████████, ██████████) | AW6, w nazwie symulacji „hba1c MAX”, „hba1c MIN” | W analizie podstawowej wartości spadków HbA1c, BMI oraz częstość ciężkich hipoglikemii określono na podstawie średnich różnic z analizy efektywności klinicznej. W analizie wrażliwości uwzględniono spadki HbA1c, BMI oraz częstość ciężkich hipoglikemii wyznaczone przy założeniu, że średnia różnica między interwencjami przyjmuje krańcowe wartości (krańce 95% przedziału ufności). Szczegółu obliczeń przedstawiono w rozdz. 3.2. |
| 6b | | Maksymalne wartości (wyznaczone na podstawie krańców przedziału ufności - ██████████, ██████████) | | |
| 7a | Spadek BMI (domyślne wartości w ██████████) | Minimalne wartości (wyznaczone na podstawie krańców przedziału ufności, ██████████, ██████████) | AW6, w nazwie symulacji „BMI MAX”, „BMI MIN” | |
| 7b | | Maksymalne wartości (wyznaczone na podstawie krańców przedziału ufności, ██████████, ██████████) | | |
| 8a | Liczba ciężkich hipoglikemii (domyślne wartości w Tabela 17, Tabela 27) | Minimalne wartości (wyznaczone na podstawie krańców przedziału ufności, ██████████, ██████████) | AW6, w nazwie symulacji „major MAX”, „major MIN” | |
| 8b | | Maksymalne wartości (wyznaczone na podstawie krańców przedziału ufności, ██████████, ██████████) | | |

a) wyniki oszacowano w arkuszu kalkulacyjnym na podstawie wyników uzyskanych z pozostałych scenariuszy

5.2.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

Tabela 168.

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

| | | [Redacted] | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| I | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| II | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

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

5.2.2.3. Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości

Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w formie zestawienia scenariuszy optymistycznych i pesymistycznych. Scenariuszami optymistycznymi nazywano te scenariusze, w przypadku których zmiana współczynnika ICUR kształtowała się na korzyść ocenianej interwencji (zmniejszenie ICUR lub dominacja w przypadku przewagi efektywności IGLar, zwiększenie ICUR w przypadku przewagi efektywności komparatora). Analogicznie, scenariuszami pesymistycznymi nazywano te scenariusze, dla których zmiana w ICUR kształtowała się na niekorzyść ocenianej interwencji (wzrost ICUR w przypadku przewagi efektywności dla terapii IGLar, spadek ICUR lub dominacja komparatora w przypadku przewagi efektywności w ramieniu komparatora). Dla każdego porównania wybrano po 2 scenariusze optymistyczne i 2 scenariusze pesymistyczne, dla których wartości zmian współczynników ICUR były największe. Zestawienie wybranych scenariuszy wraz z odpowiadającymi im współczynnikami ICUR przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 178).

Redacted table content (Tabela 178).

Tabela 178.

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

6. WALIDACJA

6.1. Walidacja wewnętrzna

Model CORE został poddany dokładnej walidacji wewnętrznej przez jego autorów. W celu zapobieżenia ewentualnym błędom programowania, twórcy aplikacji testowali każdy z 15 wewnętrznych pod modeli opracowując kod obliczeniowy niezależnie w dwóch różnych językach programowania – języku oprogramowania zintegrowanym z TreeAge Software i w C++. Wszystkie zidentyfikowane błędy zostały usunięte. [28, 150]

6.2. Walidacja konwergencji

Odnaleziono 72 analizy ekonomiczne, w których oceniano opłacalność IGLar w porównaniu z pozostałymi rodzajami insuliny w populacji T2DM (strategię wyszukiwania wraz z liczbą uzyskanych wyników przedstawiono w Aneksie). W walidacji konwergencji uwzględniono wyniki raportowane w 16 pracach. W pozostałych publikacjach nie prezentowano wyników w postaci umożliwiającej przeprowadzenie walidacji z modelem wykorzystanym w niniejszej analizie ze względu na sposób raportowania (przedstawiono np. tylko wyniki inkrementalne) lub z uwagi na uwzględnienie porównań, których nie uwzględniono w niniejszej analizie (np. IGLar + OAD vs eksenatyd + OAD – porównanie dotyczy potencjalnie mniej zaawansowanej cukrzycy).

Zestawienie QALY uzyskanych w niniejszym opracowaniu (CUA Lantus) oraz w uwzględnionych analizach wraz z wartościami parametrów takich jak horyzont czasowy i stopa dyskontowa przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 179). Ocenę spójności wyników analiz przeprowadzono bez wprowadzania rozróżnienia na schematy stosowania poszczególnych interwencji.

Tabela 179.

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

6.3. Walidacja zewnętrzna

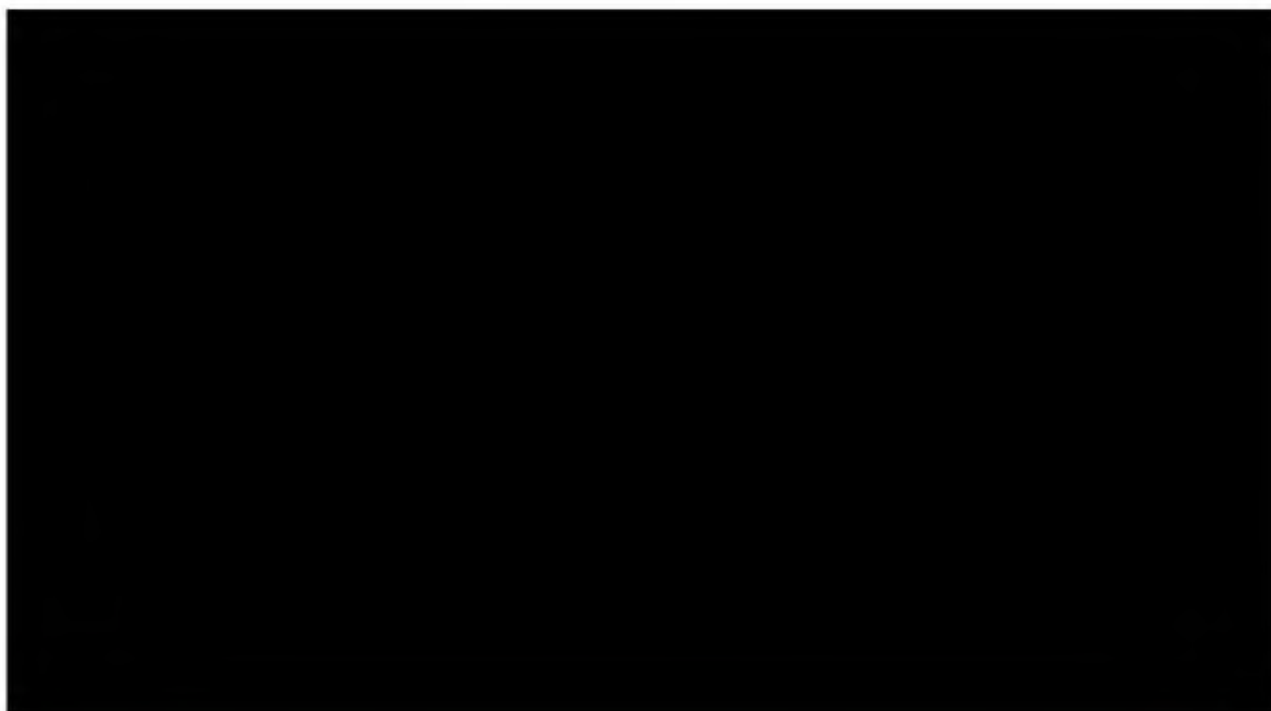
Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

Model CORE został poddany szerokiej walidacji, której wyniki opisano w publikacjach Palmer 2004 [23], Foos 2012 [169], Waugh 2011 [17] Mount Hood 4 [170] i Palmer 2013 [171].

Przeprowadzono 66 analiz porównujących wyniki uzyskane w modelu z wynikami z odnalezionych badań epidemiologicznych i klinicznych. Dokonano porównań zarówno względem publikacji, które stanowiły źródło danych dla modelu jak i względem innych badań. W każdej z analiz symulowano rozwój choroby w kohorcie pacjentów opisanej w badaniu. Wartości parametrów modelu ekonomicznego dostosowywano w taki sposób, aby były zgodne z parametrami z analizowanych badań.

Porównano wyniki dotyczące występowania wielu zdarzeń, w tym występowanie powikłań i przeżywalność w zróżnicowanych populacjach chorych z cukrzycą typu 1 lub typu 2. Uzyskane wyniki zestawiono na wykresie (Wykres 25) i wyznaczono linię regresji odzwierciedlającą jakość dopasowania wyników. Nachylenie prostej jest bliskie 1, a współczynnik dopasowania $R^2 = 0,9222$, co świadczy o dobrym odzwierciedleniu przez model CORE wyników przeprowadzonych badań. Podobnie dobre dopasowania otrzymano osobno dla cukrzycy typu 1 i typu 2 (odpowiednio $R^2 = 0,9778$ i $R^2 = 0,8861$) oraz osobno dla badań, które stanowiły źródło danych dla modelu i dla pozostałych (odpowiednio $R^2 = 0,9574$ i $R^2 = 0,9023$).

Wykres 25.
Porównanie wyników z odnalezionych publikacji i modelu CORE



Zaobserwowane różnice między uzyskanymi wynikami są spowodowane prawdopodobnie przez brak niektórych charakterystyk i danych dotyczących schematów leczenia w opublikowanych badaniach i wynikająca stąd konieczność przyjmowania niektórych danych potrzebnych do symulacji na podstawie innych badań pochodzących z tego samego okresu i informacji o stosowanych wówczas wytycznych leczenia i występujących powikłaniach. Największą rozbieżność wyników zaobserwowano dla porównania wyników w grupie chorych z cukrzycą typu 2 dla występowania nefropatii.

Wyniki walidacji wskazują, że model dobrze odzwierciedla wyniki zdrowotne związane z modelowanymi powikłaniami. Jednak nie wszystkie powikłania zostały uwzględnione w analizie. Na wyniki dotyczące niektórych zdarzeń, jak np. diagnostyka dławicy, czy odsetek wykonanych zabiegów pomostowania aortalno-wieńcowego często wpływ ma lokalna praktyka charakterystyczna dla danego rejonu, stąd walidacja takich wyników przyniosłaby wątpliwe rezultaty. Z tej przyczyny nie przeprowadzono porównania wyników dotyczących występowania dławicy piersiowej ani niewydolności serca. Model CORE może jednak zostać wykorzystany również do zbadania lokalnych praktyk, jeśli tylko dostępne są odpowiednie dane.

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

Podobną metodykę walidacji przedstawiono w badaniu Foos 2012. Wykorzystano dziewięć badań dotyczących T1DM i T2DM. Uwzględniając wyniki wszystkich włączonych badań uzyskano współczynnik $R^2 = 0,9$. Dla wyników z badań przeprowadzonych w dłuższym horyzoncie czasowym uzyskano $R^2 = 0,67$ i $R^2 = 0,98$, odpowiednio dla T1DM w 30-letnim horyzoncie i T2DM w 20-letnim horyzoncie. Dla badań przeprowadzonych w krótszym horyzoncie (maksymalnie 5 lat) uzyskano $R^2 = 0,9$ dla T1DM i $R^2 = 0,88$ dla T2DM.

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

Celem czwartej edycji było oszacowanie wyników badania CARDS, którego przedmiotem były interwencje obniżające stężenie lipidów. Model CORE, podobnie jak większość pozostałych ocenianych modeli przeszacowywał częstość występowania ostrych zespołów wieńcowych (Tabela 180). Jedną z przyczyn niezgodności wyników mógł być fakt, że do badania CARDS włączono wyselekcjonowaną grupę pacjentów o niskim ryzyku zgonu oraz bez wcześniejszych chorób układu krążenia i innych poważnych schorzeń.

Tabela 180.
Wyniki czwartej edycji Mount Hood Challenge

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

W ramach piątej edycji Mount Hood Challenge [171], którą przeprowadzono w 2010 roku, zadaniem było przeprowadzenie symulacji na podstawie czterech badań, których przedmiotem były:

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

Celem symulacji było oszacowanie częstości występowania punktów końcowych raportowanych w badaniach.

Uzyskane oszacowania były bardziej precyzyjne dla ryzyk względnych niż dla efektów poszczególnych interwencji (Tabela 181, Tabela 182, Tabela 183, Tabela 184). Jako potencjalne przyczyny rozbieżności wskazano m.in. różne definicje punktów końcowych przyjęte w badaniach i modelach oraz nieuwzględnienie w modelach częstości występowania niektórych powikłań z podziałem na przypadki śmiertelne i pozostałe (np. w przypadku zawału mięśnia sercowego).

Tabela 181.
Wyniki piątej edycji Mount Hood Challenge – ASPEN

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

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

RR – ryzyko względne

Tabela 182.
Wyniki piątej edycji Mount Hood Challenge – ADVANCE (pierwszorzędowe punkty końcowe)

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

RR – ryzyko względne

Tabela 183.
Wyniki piątej edycji Mount Hood Challenge – ACCORD (obniżanie SBP)

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

RR – ryzyko względne

Tabela 184.
Wyniki piątej edycji Mount Hood Challenge – ACCORD (obniżanie poziomu glukozy)

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

| Punkt końcowy | Grupa | ACCORD | CORE | Pozostałe modele |
|----------------------|--------------|---------------|-------------|-------------------------|
| | RR | 1,08 | 0,83 | 0,88-0,90 |

RR – ryzyko względne

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Przedstawiono wyłącznie wyniki wyznaczone przy założeniu obowiązywania umowy podziału ryzyka proponowanej przez Podmiot Odpowiedzialny. Wyniki wyznaczone przy założeniu regularnych cen insuliny glargine (bez uwzględniania umowy podziału ryzyka) przedstawiono w rozdz. 4, wyniki te w zdecydowanej większości porównań nie zmieniają w sposób jakościowy oceny opłacalności insuliny glargine w poszczególnych schematach i porównaniach.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

8. OGRANICZENIA

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- W analizie wykorzystano model CORE. Wszystkie ograniczenia tego modelu są również ograniczeniami niniejszej analizy. W szczególności wyniki analizy przeprowadzono przy założeniu, że efekt terapeutyczny oceniony w ograniczonym horyzoncie czasowym jest stały w czasie i będzie utrzymywał się w całym horyzoncie życia chorego (początkowa średnia zmiana HbA1c, masy ciała lub częstość hipoglikemii).
- W analizie przyjęto, że schematy leczenia pacjentów pozostają niezmiennie do końca życia chorego. W rzeczywistości terapia pacjentów z cukrzycą jest procesem dynamicznym – modyfikowane są dawki, schematy leczenia i poszczególne preparaty. Przyjęte założenie może prowadzić do zaniżania wyników klinicznych uzyskiwanych w modelu, ze względu na brak dopuszczenia możliwości dopasowania skuteczniejszej terapii u pacjentów z ograniczoną odpowiedzią na dotychczas stosowane schematy leczenia.
- W obliczeniach kosztów terapii schematów z zastosowaniem preparatów krótkodziałających zastosowano średnie koszty leków bez uwzględniania podziału na insuliny ludzkie i analogi insuliny. Założenie to może się wiązać z nieznacznym niedoszacowaniem kosztów insulinoterapii – w większości badań uwzględnionych w analizie klinicznej [5] pacjenci stosowali analogi insuliny krótkodziałających (droższe niż preparaty klasyczne). Wpływ przyjętego uproszczenia wydaje się być niewielki i dotyczy w podobnym zakresie wszystkich schematów typu basal + bolus.
- W obliczeniach kosztów terapii schematów z zastosowaniem mieszanek insulinowych, odnosząc się do schematów terapii w badaniach włączonych do analizy klinicznej [5] dla porównań MIX + OAD zastosowano średni koszt mieszanek insuliny analogowych, a dla porównań z zastosowaniem MIX w monoterapii – średni koszt mieszanek insuliny ludzkiej. Mieszanki insuliny analogowych są do ok. 40% droższe niż odpowiednie preparaty insuliny ludzkiej. Wskazane rozróżnienie przeprowadzono ze względu na potencjalne różnice efektywności mieszanek insuliny ludzkiej i analogów insuliny i próbę jak najwierniejszej adaptacji wyników analizy klinicznej na potrzeby analizy opłacalności. Należy jednak zwrócić uwagę, że rozróżnienie to nie musi odpowiadać rzeczywistym standardom stosowania mieszanek insuliny w polskiej praktyce medycznej. W obliczeniach przeprowadzonych przy zastosowaniu dawek z raportu Insulinoterapia (wariant analizy wrażliwości) wykorzystano średnie koszty preparatów typu MIX (bez rozróżnienia na analogi insuliny i mieszanki insuliny ludzkiej).
- W analizie założono, że dawkowanie insuliny glargine jest określone odrębnie dla obu analizowanych głównych schematów: IGLar + OAD i IGLar + bolus + OAD, jednak w obrębie

schematu jest już jednakowe dla wszystkich porównań (vs NPH, IDet i MIX we właściwych terapiach skojarzonych). W rzeczywistości pacjenci, dla których przeprowadzone są poszczególne porównania mogą wymagać różnych dobowych dawek insuliny (potencjalnie różny stopień zawansowania cukrzycy). Przyjęte założenie może wpływać na niedoszacowanie lub przeszacowanie bezwzględnych kosztów insulinoterapii w poszczególnych schematach, nie ma jednak wpływu na wyniki względne (różnice dobowego zużycia insuliny określone były odrębnie dla każdego porównania).

- W podstawowym wariantcie obliczeń zastosowano dawkowanie określone na podstawie danych z badań randomizowanych. Zużycie leków w trakcie badań klinicznych może jednak odbiegać od standardów realizowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. O poziomie możliwych rozbieżności mogą świadczyć różnice dawek w badaniach klinicznych, obserwacyjnych i określone na podstawie raportów Insulinoterapia i Pacjenter. W większości przypadków dawki stosowane w badaniach klinicznych są wyższe niż dawki określone na podstawie innych źródeł. Podejście takie zostało przyjęte w wyniku konieczności zestawienia efektów zdrowotnych z odpowiadającym im zużyciem leków. W szczególności różnice w efektywności (lub ich brak) zależą od stosunku dawek porównywanych insulin, zmienianie proporcji dawek przy jednoczesnym pozostawieniu różnic w skuteczności prowadziłyby do uzyskania niewiarygodnych wyników.
- Schematy leczenia poszczególnych powikłań cukrzycy i prowadzenia profilaktyki chorób układu krążenia określone były częściowo arbitralnie. Nie dla wszystkich parametrów charakteryzujących terapię poszczególnych stanów zdrowia możliwe było odnalezienie odpowiednich danych dotyczących rzeczywistej praktyki postępowania w warunkach polskich. W rzeczywistości schematy leczenia poszczególnych powikłań i standardy realizacji profilaktyki chorób krążenia mogą w związku z powyższym w mniejszym lub większym stopniu odbiegać od schematów określonych dla celów analizy. Szczególnie utrudnione było określenie rzeczywistych zasad postępowania terapeutycznego w przypadku stanów neuropatii cukrzycowej, stopy cukrzycowej i owrzodzeń – praktyka kliniczna dla tych powikłań choroby jest ściśle zindywidualizowana, ponadto częste współwystępowanie tych powikłań utrudnia określenie standardów postępowania charakterystycznych dla każdego z powikłań osobno. Niepewność dotycząca zasad postępowania terapeutycznego ma wpływ na istotną niepewność oszacowań kosztów leczenia powikłań i profilaktyki chorób układu krążenia. Aspekt kosztowy jest istotnym ograniczeniem niniejszej analizy, jednak ze względu na strukturę wyników ekonomicznych i relatywnie niewielkie różnice w zakresie tych kosztów dla poszczególnych schematów insulinoterapii, wpływ niepewności parametrów kosztowych na wyniki analizy jest relatywnie niewielki.
- Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, za wyjątkiem hipoglikemii (brak statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy ocenianymi interwencjami lub różnice na korzyść interwencji ocenianej).
- Ze względu na brak znajomości propozycji umów podziału ryzyka wysuniętych przez producenta insuliny detemir, w przypadku wariantu uwzględniającego RSS założono taką samą dopłatę producenta do opakowania insuliny detemir jak dla opakowania insuliny glargine.

9. DYSKUSJA

Insulina glargine jest obecnie finansowana u pacjentów z T2DM leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz u pacjentów z T2DM leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii. Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności insuliny glargine w pełnej populacji pacjentów z T2DM.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej, w ramach których dokonano wyboru komparatorów oraz oceniono ich skuteczność i bezpieczeństwo. Na podstawie wyników analizy klinicznej określono ponadto metodykę niniejszej analizy. W celu oceny opłacalności insuliny glargine stosowanej w schemacie z insulinami krótkodziałającymi lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w terapii pacjentów z cukrzycą typu 2 względem poszczególnych terapii skojarzonych insuliny NPH, mieszanek insuliny lub insuliny detemir, zastosowano analizę kosztów-użyteczności opartą na modelowaniu wyników zdrowotnych i ekonomicznych w dożywotnim horyzoncie czasowym. Dla jednego porównania (IGlar + OAD vs IDet + OAD) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów ze względu na niewielką różnicę w zakresie inkrementalnego QALY ($<0,05$).

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

10. BIBLIOGRAFIA

1. IMS CORE Diabetes Model. <http://www.core-diabetes.com/cdm2011/> (12.11.2012).
2. Wojciechowski P, Mucha E, Dziewońska M. Analiza Problemu Decyzyjnego. Zastosowanie insuliny glargine (Lantus®) w terapii cukrzycy typu 2. HTA Consulting 2014.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Lantus (insulina glargine). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf (26.10.2012).
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-czerwca-2014-r2>.
5. Wojciechowski P, Dziewońska M, Mucha E, i in. Analiza kliniczna. Zastosowanie insuliny glargine (Lantus) w terapii cukrzycy typu 2. HTA Consulting (2014).
6. Walters SJ, Brazier JE. What is the relationship between the minimally important difference and health state utility values? The case of the SF-6D. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2003; 1:4.
7. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2005; 14(6):1523–1532.
8. Schünemann HJ, Akl EA, Guyatt GH. Interpreting the results of patient reported outcome measures in clinical trials: the clinician's perspective. *Health and quality of life outcomes*. 2006; 4:62.
9. Ferguson ND, Scales DC, Pinto R, i in. Integrating mortality and morbidity outcomes: using quality-adjusted life years in critical care trials. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013; 187(3):256–261.
10. Rich MW, Nease RF. Cost-effectiveness analysis in clinical practice: The case of heart failure. *Archives of Internal Medicine*. 1999; 159(15):1690–1700.
11. IMS CORE Diabetes Model. <http://www.core-diabetes.com/cdm2011/> (8.5.2013).
12. UKPDS Outcomes Model : Home page. <http://www.dtu.ox.ac.uk/outcomesmodel/index.php> (8.5.2013).
13. Diseases in the Model | Archimedes Incorporated | Healthcare Modeling. <http://archimedesmodel.com/diseases> (8.5.2013).
14. UKPDS Risk Engine : Home page. <http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/index.php> (8.5.2013).
15. Validation of the CDC-RTI Diabetes Cost-Effectiveness Model. <http://www.rti.org/pubs/mr-0013-0909-hoerger.pdf>.
16. IMS Health. <http://www.imshealth.com/portal/site/ims/> (8.5.2013).
17. Waugh, N., Cummins, E., Shyangdan, D., Court, R., Mohiuddin, S. Long-acting exenatide in the management of type 2 diabetes A Single Technology Appraisal. Warwick Evidence, 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12966/56742/56742.pdf> (8.5.2013).
18. Exenatide once-weekly (BYDUREON®) for the treatment of type 2 diabetes: single technology appraisal. Eli Lilly 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12966/56744/56744.pdf> (8.5.2013).
19. STA on Exenatide once-weekly in type 2 diabetes Lilly response to clarification questions 27th July 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12966/56747/56747.pdf> (8.5.2013).
20. Cummins C, Royle P, Shyangdan D, Waugh N. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes: a single technology appraisal. Aberdeen HTA Group 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11895/47393/47393.pdf> (8.5.2013).
21. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes: single technology appraisal. Novo Nordisk 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11895/47397/47397.pdf> (8.5.2013).
22. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, i in. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Current medical research and opinion*. 2004; 20 Suppl 1:S5–26.
23. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, i in. Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Current medical research and opinion*. 2004; 20 Suppl 1:S27–40.
24. CORE Diabetes Model. Reference Manual.
25. IMS Core Diabetes Model. Outline of 2009 Updates (Version 7.0).
26. IMS Core Diabetes Model: 2011 Update (Version 8.0).
27. The IMS CORE Diabetes Model. User Guide 2012.

28. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, i in. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Current Medical Research and Opinion*. 2004; 20 Suppl 1:S5–26.
29. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii Medycznych. Warszawa 2009. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf (26.10.2012).
30. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf (21.5.2012).
31. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes: single technology appraisal. Novo Nordisk 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11895/47397/47397.pdf> (10.11.2012).
32. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (9.5.2013).
33. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2009-2011. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_14807_PLK_HTML.htm (10.1.2014).
34. Mały rocznik statystyczny Polski 2013. Główny Urząd Statystyczny. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/RS_maly_rocznik_statystyczny_2013.pdf (10.1.2014).
35. IMS CORE Diabetes Model User Guide. 2010.
36. IMS Core Diabetes Model: 2011 Update (Version 8.0).
37. Witek P. Algorytmy postępowania w neuropatii cukrzycowej. *Diabetologia Praktyczna*. 2009; 10(5):186–195.
38. Andel M, Grzeszczak W, Michalek J, i in. A multinational, multi-centre, observational, cross-sectional survey assessing diabetes secondary care in Central and Eastern Europe (DEPAC Survey). *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2008; 25(10):1195–1203.
39. Jankowski M, Bała MM, Płaczkiwicz-Jankowska E, i in. Specialty outpatient care of diabetic patients in Poland--are we far from treatment targets? Rationale, design, and preliminary results of the OPTIMO study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2011; 121(11):375–378.
40. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, i in. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia*. 2006; 49(3):442–451.
41. Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care*. 2000; 23(8):1130–1136.
42. Schiel R, Müller UA. Efficacy and treatment satisfaction of once-daily insulin glargine plus one or two oral antidiabetic agents versus continuing premixed human insulin in patients with type 2 diabetes previously on long-term conventional insulin therapy: the Switch pilot study. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2007; 115(10):627–633.
43. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, i in. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: A multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clinical Therapeutics*. 2007; 29(11):2349–2364.
44. Bowering K, Reed VA, Felicio J, i in. A study comparing insulin lispro mix 25 with glargine plus lispro therapy in patients with Type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on oral anti-hyperglycaemic medication: results of the PARADIGM study. *Diabetic Medicine*. 2012; 29(9):e263–e272.
45. Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r. GUS http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004.pdf.
46. Rocznik Demograficzny 2012 - rs_rocznik_demograficzny_2012.pdf. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs_rocznik_demograficzny_2012.pdf (9.5.2013).
47. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_655_PLK_HTML.htm?action=show_archive (9.5.2013).
48. Home - PubMed - NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (8.5.2013).
49. Alva M, Gray A, Mihaylova B, i in. The effect of diabetes complications on health-related quality of life: the importance of longitudinal data to address patient heterogeneity: diabetes complications and quality of life. *Health Economics*. 2014; 23(4):487–500.
50. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical Care*. 1997; 35(11):1095–1108.
51. Dukes JL, Seelam S, Lentine KL, i in. Health-related quality of life in kidney transplant patients with diabetes. *Clinical transplantation*. 2013; 27(5):E554–562.
52. Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ. US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. *Medical Care*. 2005; 43(3):203–220.

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

77. Sakamaki H, Ikeda S, Ikegami N, i in. Measurement of HRQL using EQ-5D in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2006; 9(1):47–53.
78. Tsuchiya A, Ikeda S, Ikegami N, i in. Estimating an EQ-5D population value set: the case of Japan. *Health Economics*. 2002; 11(4):341–353.
79. Sakthong P, Charoenvisuthiwongs R, Shabunthom R. A comparison of EQ-5D index scores using the UK, US, and Japan preference weights in a Thai sample with type 2 diabetes. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2008; 6(1):71.
80. Solli O, Stavem K, Kristiansen I. Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010; 8(1):18.
81. Sundaram M, Kavookjian J, Patrick JH. Health-related quality of life and quality of life in type 2 diabetes: relationships in a cross-sectional study. *The Patient*. 2009; 2(2):121–133.
82. Beaudet A, Clegg JP, Lloyd A. PDB54 Systematic Literature Review of Utility Values Associated With Type 2 Diabetes-Related Complications. *Value in Health*. 2012; 15(7):A503.
83. Cegedim Strategic Data. Insulinoterapia - Patient Diary Study. Dane dostarczone przez Zamawiającego.
84. Raport Pacjenter - Insuliny 2010. Dane dostarczone przez Zamawiającego.
85. Gad B, Biernat P, Lembas A. Analiza wpływu na budżet. Insulina glarginy (Lantus®) w terapii cukrzycy typu 2. HTA Consulting 2014.
86. Komunikat DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-listopad 2013). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5951> (12.3.2014).
87. Informator o zawartych umowach - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (14.5.2013).
88. Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyka JGP. <http://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (13.5.2013).
89. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=33240> (7.3.2014).
90. DGL. Komunikat DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych i chemioterapii, narastająco od początku roku do listopada 2013 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5951> (7.3.2014).
91. Gutzwiller FS, Schwenkglenks M, Blank PR, i in. Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK. *European journal of heart failure*. 2012; 14(7):782–790.
92. Min JK, Gilmore A, Budoff MJ, i in. Cost-effectiveness of Coronary CT Angiography versus Myocardial Perfusion SPECT for Evaluation of Patients with Chest Pain and No Known Coronary Artery Disease. *Radiology*. 2010; 254(3):801–808.
93. Membreno JH, Brown MM, Brown GC, i in. A cost-utility analysis of therapy for amblyopia. *Ophthalmology*. 2002; 109(12):2265–2271.
94. Rely K, Galindo-Suárez RM, Alexandre PK, i in. Cost Utility of Sirolimus versus Tacrolimus for the Primary Prevention of Graft Rejection in Renal Transplant Recipients in Mexico. *Value in Health Regional Issues*. 2012; 1(2):211–217.
95. Arias A, Masson W, Bluro I, i in. Cost-effectiveness analysis of alternative strategies for the management of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Rev Argent Cardiol*. 2011; 79(4):337–343.
96. Bała MM, Płaczkiwicz-Jankowska E, Topór-Mądry R, i in. Is newly diagnosed type 2 diabetes treated according to the guidelines? Results of the Polish ARETAEUS1 study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2011; 121(1-2):7–17.
97. Bała MM, Leśniak W, Płaczkiwicz-Jankowska E, i in. Cardiovascular risk factors control in Polish patients with type 2 diabetes within the first two years of diagnosis: results of the ARETAEUS1 study. *Kardiologia Polska*. 2011; 69(12):1249–1257.
98. Pietrasik A, Starczewska ME, Główczyńska R, i in. Leczenie choroby wieńcowej – polska rzeczywistość w świetle wyników badania POLKARD-SPOK. *Przewodnik Lekarza*. 2006; (6):52–58.
99. Wassel A, Nowakowska E, Bryl W, i in. Koszty bezpośrednie leczenia nadciśnienia tętniczego - badanie pilotażowe. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2011; 14(6):460–473.
100. Główny Urząd Statystyczny. *Podstawowe dane z zakresu ochrony zdrowia w 2009 r.* 2011.
101. Główny Urząd Statystyczny. *Zdrowie i ochrona zdrowia w 2010 r.* 2012.
102. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_658_PLK_HTML.htm (14.5.2013).
103. Szyguła-Jurkiewicz B, Wasilewski J, Wilczek K, i in. 12-miesięczna obserwacja 658 chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi bez przetrwałego uniesienia odcinka ST, poddanych wczesnej strategii inwazyjnej. *Wiadomości Lekarskie*. 2006; 59(7-8):497–501.

104. Ogólnopolski Rejestr Ostrego Zespołu Wieńcowych PL-ACS. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/logos/p3_mg_orw_28032011.pdf.
105. Szyguła-Jurkiewicz B, Wasilewski J, Wilczek K, i in. 12-miesięczna obserwacja 658 chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi bez przetrwałego uniesienia odcinka ST, poddanych wczesnej strategii inwazyjnej. *Wiadomości Lekarskie*. 2006; 59(7-8):497–501.
106. Janion-Sadowska A, Sielski J, Gierlotka M, i in. Gender-related differences in clinical course, therapeutic approach and prognosis in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. *Kardiologia Polska*. 2011; 69(8):784–792.
107. Wołkanin-Bartnik J, Pogorzelska H. Występowanie czynników ryzyka miażdżycy i skuteczność profilaktyki wtórnej u pacjentów po 60. roku życia po ostrym zespole wieńcowym. *Postępy Nauk Medycznych*. 2010; (2):167–173.
108. Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, i in. Koszty HF w Polsce z punktu widzenia płatnika. Program oceny diagnostyki, leczenia i kosztów u chorych z HF w losowo wybranych jednostkach leczenia otwartego i zamkniętego na poziomie podstawowym, wojewódzkim i specjalistycznym: POLKARD. *Kardiologia Polska*. 2013; 71(3):224–232.
109. Dziekiewicz M, Koźmińska M, Kozaryn R, i in. Klasyfikacja obrazowania naczyń u chorych z miażdżycą tętnic obwodowych — część 1. *Chirurgia Polska*. 2012; 13(2):142–148.
110. Ruszkiewicz CB. Profilaktyka, rozpoznawanie i leczenie zachowawcze przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych. *Wiadomości Lekarskie*. 2005; LVIII(1-2):88–94.
111. Spannbauer A, Jaworek J, Mika P, i in. Czy chorzy z chromaniem przestankowym znają zasady leczenia 33 treningiem marszowym? *Przewodnik Lekarza*. 2012; 15(2):33–38.
112. Golec K, Szewczyk MT, Stodolska A, i in. Ocena stopnia realizacji standardu w opiece okołoperacyjnej nad chorym z miażdżycą tętnic kończyn dolnych. *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne*. 2007; (2):69–76.
113. Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5843> (3.1.2014).
114. Norgren L, Hiatt WR, Nehler MR, i in. Konsensus dotyczący postępowania w chorobie tętnic obwodowych (TASC II). *Acta Angiologica*. 2007; 13(supl D):D1–D80.
115. Grochulska A, Jastrzębska M. Poprawa stanu funkcjonalnego osób po przebyłym udarze mózgu - rola pielęgniarki. *Problemy Pielęgniarstwa*. 2012; 20(3):300–309.
116. Skibicka I, Niewada M, Skowrońska M, i in. Opieka nad pacjentem po udarze mózgu. Wyniki dwuletniego prospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego w województwie mazowieckim w Polsce. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2010; 44(3):231–237.
117. Opara JA, Langhorne P, Larsen T, i in. Facilities of early rehabilitation after stroke in Poland 2010. *International Journal of Rehabilitation Research. Internationale Zeitschrift für Rehabilitationsforschung. Revue internationale de recherches de readaptation*. 2012;
118. Fudala M, Broła W, Stoiński J, i in. Profilaktyka wtórna udaru mózgu – ocena po pięciu latach od zachorowania. *Studia Medyczne*. 2008; 9:15–19.
119. Zarządzenie Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5849> (3.1.2014).
120. Antoszkiewicz K, Czerwiński J. Pobieranie i przeszczepianie narządów w Polsce w 2011 r. *Poltransplant. Biuletyn Informacyjny*. 2012; 20(1):20–33.
121. Rutkowski B, Lichodziejewska-Nimierko M, Grenda R, i in. *Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2008*. Gdańsk 2010.
122. Rutkowski B, Lichodziejewska-Nimierko M, Grenda R, i in. *Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2008*. Gdańsk 2010.
123. Departament Gospodarki Lekami NFZ. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-grudzień 2012). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5371> (28.5.2013).
124. Uchwała Nr 4/2013/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2013 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2012 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=5357> (28.5.2013).
125. Biała A. Sposoby chłodzenia i przechowywania organów przeznaczonych do przeszczepu. Część I. *Technika Chłodnicza i Klimatyzacyjna*. 2012; XIX(3):126–130.
126. Poltransplant, Statystyka 2012. Pacjenci żyjący z czynną przeszczepioną nerką w różnych regionach Polski - stan na 31 marca 2012. http://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2012.html.
127. Komunikat DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-wrzesień 2013). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5850> (2.1.2014).

128. Nazim A. Częstość amputacji kończyn dolnych u chorych na cukrzycę. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2001; 106(3):829–838.
129. Graczyk M, Krajnik M, Malec-Milewska M. Ból fantomowy - wyzwanie terapeutyczne. *Medycyna Paliatywna w Praktyce*. 2010; 4(2):66–73.
130. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=033031> (7.1.2014).
131. Dudek NL, Marks MB, Marshall SC. Skin problems in an amputee clinic. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2006; 85(5):424–429.
132. Korzon-Burakowska A. Wybrane problemy w cukrzycy typu 2. Zespół stopy cukrzycowej. http://www.merckserono.viamedica.pl/zeszyty/article/5516/chapter_3.html (26.10.2012).
133. Hryniewicz W, Kulig J, Ozorowski T, i in. *Stosowanie antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich*. Warszawa 2012.
134. Chudzik W, Kaczorowska B, Przybyła M, i in. Neuropatia cukrzycowa. *Polski Merkurusz Lekarski*. 2007; XXII(127):
135. Hans-Wytrychowska A, Wytrychowski K, Sapilak BJ. Neuropatia cukrzycowa w praktyce lekarza rodzinnego - neuropatie somatyczne. *Terapia*. 2009; 2(221):54–57.
136. Chudzik W, Kaczorowska B, Przybyła M, i in. Neuropatia cukrzycowa. *Polski Merkurusz Lekarski*. 2007; XXII(127):
137. Witek P. Algorytmy postępowania w neuropatii cukrzycowej. *Diabetologia Praktyczna*. 2009; 10(5):186–195.
138. O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *PharmacoEconomics*. 2009; 27(2):95–112.
139. Tölle T, Xu X, Sadosky AB. Painful diabetic neuropathy: a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *Journal of diabetes and its complications*. 2006; 20(1):26–33.
140. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. *Diabetologia Kliniczna*. 2012; 1(Supl A):1–52.
141. Jamroz-Witkowska A, Grabska-Liberek I. Laseroterapia w retinopatii cukrzycowej. *Postępy Nauk Medycznych*. 2009; (6):433–437.
142. Finger PT, Kurli M. Laser photocoagulation for radiation retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *The British Journal of Ophthalmology*. 2005; 89(6):730–738.
143. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 1995; 18(11):1415–1427.
144. Gutzwiller FS, Schwenkglens M, Blank PR, i in. Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK. *European journal of heart failure*. 2012; 14(7):782–790.
145. Min JK, Gilmore A, Budoff MJ, i in. Cost-effectiveness of coronary CT angiography versus myocardial perfusion SPECT for evaluation of patients with chest pain and no known coronary artery disease. *Radiology*. 2010; 254(3):801–808.
146. Membreno JH, Brown MM, Brown GC, i in. A cost-utility analysis of therapy for amblyopia. *Ophthalmology*. 2002; 109(12):2265–2271.
147. Rely K, Galindo-Suarez R, Alexandre P, i in. Cost Utility of Sirolimus versus Tacrolimus for the Primary Prevention of Graft Rejection in Renal Transplant Recipients in Mexico. *Value in Health Regional Issues*. 2012; 1(2):211–217.
148. Arias A, Masson W, Bluro I, i in. Cost-Effectiveness Analysis of Alternative Strategies for the Management of Patients with Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *Rev Argent Cardiol*. 2011; 79:337–343.
149. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, i in. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Current Medical Research and Opinion*. 2006; 22(8):1523–1534.
150. Brändle M, Herman WH. The CORE Diabetes Model. *Current medical research and opinion*. 2004; 20 Suppl 1:S1–3.
151. Brändle M, Azoulay M, Greiner R-A. 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. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2011; 49(3):217–230.
152. Cameron CG, Bennett HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2009; 180(4):400–407.
153. Belanger D, Cameron CG. Economic evaluation of long-acting insulin analogues for the treatment of patients with type- 1 and type-2 diabetes mellitus in Canada. *ISPOR 14th Annual International Meeting*; maj 2009; Orlando, FL, USA. .
154. An Economic Evaluation of Insulin Analogues for the Treatment of Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Canada. http://www.cadth.ca/media/pdf/compus_Economic_IA_Report.pdf (25.9.2012).

155. 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):253–266.
156. McEwan P, Poole CD, Tetlow T, i in. Evaluation of the cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes in the UK. *Current Medical Research and Opinion*. 2007; 23(s1):S21–S31.
157. McEwan P, Mehin N, Tetlow AP, i in. The relative cost effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin using UK real life data in patients with type 2 diabetes mellitus. *ISPOR Twelfth Annual International Meeting*; maj 2007; Arlington, VA, USA. .
158. Goodall G, Jendle JH, Valentine WJ, i in. Biphasic insulin aspart 70/30 vs. insulin glargine in insulin naïve type 2 diabetes patients: modelling the long-term health economic implications in a Swedish setting. *International Journal of Clinical Practice*. 2008; 62(6):869–876.
159. Palmer JL, Beaudet A, White J, i in. Cost-effectiveness of biphasic insulin aspart versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes in China. *Advances in Therapy*. 2010; 27(11):814–827.
160. Ray JA, Valentine WJ, Roze S, i in. Insulin therapy in type 2 diabetes patients failing oral agents: cost-effectiveness of biphasic insulin aspart 70/30 vs. insulin glargine in the US. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2007; 9(1):103–113.
161. Valentine WJ, Palmer AJ, Lammert M, i in. Long-term clinical and cost outcomes of treatment with biphasic insulin aspart 30/70 versus insulin glargine in insulin naïve type 2 diabetes patients: cost-effectiveness analysis in the UK setting. *Current Medical Research and Opinion*. 2005; 21(12):2063–2071.
162. McEwan P, Woehl A, Kawalec P, i in. Cost-utility of insulin glargine compared to pre mix in type 2 from public payer perspective in Poland. *ISPOR 11th Annual European Congress*; listopad 2008; Athens, Greece. .
163. Hallinen T, Soini E, Asseburg C, i in. Cost effectiveness of insulin glargine compared to other long-acting basal insulins in the treatment of finnish type 1 and type 2 diabetes patients based on individual studies. *Dosis*. 2012; 28:145–164.
164. Tunis SL, Sauriol L, Minshall ME. Cost effectiveness of insulin glargine plus oral antidiabetes drugs compared with premixed insulin alone in patients with type 2 diabetes mellitus in Canada. *Applied health economics and health policy*. 2010; 8(4):267–280.
165. Valentine WJ, Erny-Albrecht KM, Ray JA, i in. 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. *Advances in therapy*. 2007; 24(2):273–290.
166. Valentine WJ, Goodall G, Aagren M, i in. Evaluating the cost-effectiveness of therapy conversion to insulin detemir in patients with type 2 diabetes in Germany: a modelling study of long-term clinical and cost outcomes. *Advances in therapy*. 2008; 25(6):567–584.
167. Yang L, Christensen T, Sun F, i in. Cost-effectiveness of switching patients with type 2 diabetes from insulin glargine to insulin detemir in Chinese setting: a health economic model based on the PREDICTIVE study. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2012; 15(1 Suppl):S56–59.
168. Pollock RF, Curtis BH, Valentine WJ. A long-term analysis evaluating the cost-effectiveness of biphasic insulin lispro mix 75/25 and mix 50/50 versus long-acting basal insulin analogs in the United States. *Journal of medical economics*. 2012; 15(4):766–775.
169. Foos V, Palmer JL, Grant D, i in. Long-Term Validation of the IMS CORE Diabetes Model in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Value in Health*. 2012; 15(7):A470–A470.
170. Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes care*. 2007; 30(6):1638–1646.
171. Palmer AJ, The Mount Hood 5 Modeling Group. Computer Modeling of Diabetes and Its Complications: A Report on the Fifth Mount Hood Challenge Meeting. *Value in Health*. 2013; 16(4):670–685.
172. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes - liraglutide: appraisal consultation document. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&o=47379> (12.11.2012).
173. National Institute for Health and Clinical Excellence. TA151 - Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. <http://publications.nice.org.uk/continuous-subcutaneous-insulin-infusion-for-the-treatment-of-diabetes-mellitus-ta151/evidence-and-interpretation> (12.11.2012).

11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

| | | |
|------------|--|----|
| Tabela 1. | Charakterystyki początkowe pacjentów uwzględnione w modelu CORE | 36 |
| Tabela 2. | Średnie wartości charakterystyk początkowych pacjentów w badaniach RCT dla IGLar | 38 |
| Tabela 3. | Charakterystyki pacjentów z badań obserwacyjnych T2DM..... | 39 |
| Tabela 4. | Średnie wartości pomiarów parametrów z zakresu czynników ryzyka według badań obserwacyjnych..... | 39 |
| Tabela 5. | Czynniki ryzyka w badaniach RCT | 40 |
| Tabela 6. | Częstość występowania powikłań T2DM według odnalezionych badań | 41 |
| Tabela 7. | Średnia masa ciała pacjentów w badaniach, w których raportowano dawkowanie insuliny | 42 |
| Tabela 8. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do redukcji HbA1c i przyrostu masy ciała..... | 44 |
| Tabela 9. | Częstość występowania epizodów hipoglikemii dla porównania IGLar + OAD vs NPH + OAD | 45 |
| Tabela 10. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs MIX w odniesieniu do redukcji stężenia HbA1c i przyrostu masy ciała..... | 45 |
| Tabela 11. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs MIX w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii | 46 |
| Tabela 12. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs MIX + OAD w odniesieniu do redukcji stężenia HbA1c i przyrostu masy ciała | 46 |
| Tabela 13. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs MIX + OAD w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii..... | 47 |
| Tabela 14. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs IDet + OAD w odniesieniu do redukcji HbA1c i przyrostu masy ciała..... | 47 |
| Tabela 15. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs IDet + OAD w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii..... | 48 |
| Tabela 16. | Efektywność terapii dla porównania IGLar + OAD vs IDet + OAD w zależności od dawkowania insuliny | 48 |
| Tabela 17. | Podsumowanie wartości parametrów dot. efektywności dla IGLar w terapii dodanej do OAD | 49 |
| Tabela 18. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD w odniesieniu do redukcji HbA1c..... | 52 |
| Tabela 19. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii..... | 52 |
| Tabela 20. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD w odniesieniu do ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii | 52 |
| Tabela 21. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus + OAD vs MIX + OAD w odniesieniu do redukcji HbA1c..... | 53 |
| Tabela 22. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus + OAD vs MIX + OAD w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii..... | 53 |
| Tabela 23. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus + OAD vs MIX + OAD w odniesieniu do ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii | 54 |
| Tabela 24. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD w odniesieniu do redukcji HbA1c..... | 55 |
| Tabela 25. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii..... | 55 |
| Tabela 26. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD w odniesieniu do ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii | 55 |
| Tabela 27. | Podsumowanie wartości parametrów dot. efektywności dla IGLar w terapii dodanej do insuliny bolusowej | 56 |
| Tabela 28. | Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w 2010 roku według GUS..... | 58 |
| Tabela 29. | Charakterystyka badań raportujących dane dot. użyteczności..... | 60 |

| | | |
|------------|--|-----|
| Tabela 30. | Użyteczności dla cukrzycy bez powikłań | 64 |
| Tabela 31. | Spadki użyteczności związane z występowaniem powikłań cukrzycy | 66 |
| Tabela 32. | Użyteczności związane z występowaniem powikłań cukrzycy | 68 |
| Tabela 33. | Dane dotyczące użyteczności z badania Clarke 2002 wykorzystane w analizie | 70 |
| Tabela 34. | Dane dotyczące użyteczności z badania Bagust 2005 wykorzystane w analizie | 71 |
| Tabela 35. | Spadek użyteczności dla hipoglikemii uwzględniony w analizie – Currie 2006 | 73 |
| Tabela 36. | Spadki użyteczności dla retinopatii oraz cukrzycowego obrzęku płamki uwzględnione w analizie – Fenwick 2012 | 74 |
| Tabela 37. | Zmiana użyteczności dla zaćmy uwzględniony w analizie – Lee 2012 | 74 |
| Tabela 38. | Wartości użyteczności przyjęte w analizie | 75 |
| Tabela 39. | Wyniki analizy klinicznej dla porównań IGLar + OAD vs NPH + OAD, IGLar + OAD vs MIX + OAD, IGLar + OAD vs IDet + OAD w odniesieniu do końcowej dawki dobowej insuliny [IU/kg m.c.] | 76 |
| Tabela 40. | Średnie dawki dla poszczególnych interwencji w T2DM: porównanie dla schematu IGLar + OAD | 78 |
| Tabela 41. | Dawki OAD uwzględnione w analizie w przypadku terapii insuliną dodaną do OAD | 78 |
| Tabela 42. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD w odniesieniu do końcowej dawki dobowej insuliny | 79 |
| Tabela 43. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus + OAD vs MIX + OAD w odniesieniu do końcowej dawki dobowej insuliny | 79 |
| Tabela 44. | Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD w odniesieniu do końcowej dawki dobowej insuliny | 80 |
| Tabela 45. | Średnia dobową dawkę insuliny w schemacie IGLar + bolus + OAD | 81 |
| Tabela 46. | Udział insuliny bazalnej w całkowitej dawce insuliny w schemacie IGLar + bolus + OAD | 81 |
| Tabela 47. | Dawkowanie insulin w porównaniach IGLar + bolus + OAD – dawki na kg masy ciała | 82 |
| Tabela 48. | Dawkowanie insulin w porównaniach dla IGLar + bolus + OAD uwzględnione w analizie – dawka całkowita | 82 |
| Tabela 49. | Przeciętne dobowe zużycie insuliny [IU] – raport „Insulinoterapia” | 83 |
| Tabela 50. | Przeciętne dobowe zużycie insuliny [IU] – raport „Pacjenter” | 84 |
| Tabela 51. | Ceny insulin na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 roku [zł] | 85 |
| Tabela 52. | Średnie ceny insulin ważone udziałami w rynku | 88 |
| Tabela 53. | Średnie ceny leków OAD uwzględnione w analizie | 88 |
| Tabela 54. | Roczne koszty insulinoterapii w schematach skojarzonych z OAD | 89 |
| Tabela 55. | Roczne koszty insulinoterapii w schematach skojarzonych z insuliną podawaną w bolusie oraz OAD | 89 |
| Tabela 56. | Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w obliczeniach | 90 |
| Tabela 57. | Profilaktyka pierwotna i wtórna chorób układu krążenia – odsetki pacjentów stosujących statyny i ACE-I | 92 |
| Tabela 58. | Profilaktyka pierwotna i wtórna chorób układu krążenia – koszty leków w okresie roku | 92 |
| Tabela 59. | Statystyki JGP – powikłania kardiologiczne (wycena i liczba wystąpień) | 93 |
| Tabela 60. | Wycena hospitalizacji – stany w modelu | 94 |
| Tabela 61. | Specjalistyczne porady ambulatoryjne – powikłania kardiologiczne | 95 |
| Tabela 62. | Średni koszt konsultacji kardiologicznej w modelu | 95 |
| Tabela 63. | Średni koszt hospitalizacji kardiologicznej – dusznica bolesna | 96 |
| Tabela 64. | Liczba osób z chorobą niedokrwienną serca – dane GUS za rok 2009 | 96 |
| Tabela 65. | Przeciętna liczba hospitalizacji na pacjenta z dusznicą bolesną – obliczenia | 97 |
| Tabela 66. | Podstawowa opieka kardiologiczna – badanie POLKARD-SPOK | 97 |
| Tabela 67. | Koszty związane z dławicą piersiową – podsumowanie | 98 |
| Tabela 68. | Średni koszt hospitalizacji kardiologicznej – zawał serca, stan po zawale | 99 |
| Tabela 69. | Świadczenia opieki zdrowotnej w populacji pacjentów po zawale serca (Szygula-Jurkiewicz 2006 [105]) | 99 |
| Tabela 70. | Przeciętna liczba hospitalizacji kardiologicznych – pacjent po zawale serca | 100 |
| Tabela 71. | Farmakoterapia pacjentów z zawałem serca w ramach opieki standardowej – koszt dzienny | 101 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 72. Koszty związane z zawałem serca – rok zdarzenia oraz kolejne lata po zdarzeniu – podsumowanie..... | 102 |
| Tabela 73. Koszty związane z niewydolnością serca..... | 103 |
| Tabela 74. Zabiegi na naczyniach – choroba naczyń obwodowych..... | 104 |
| Tabela 75. Opieka ambulatoryjna – świadczenia z zakresu neurologii..... | 105 |
| Tabela 76. Koszty związane z chorobą naczyń obwodowych – podsumowanie..... | 105 |
| Tabela 77. Statystyki JGP – udar mózgu..... | 106 |
| Tabela 78. Koszty hospitalizacji – udar mózgu..... | 106 |
| Tabela 79. Odsetki pacjentów korzystających z rehabilitacji po udarze..... | 107 |
| Tabela 80. Rehabilitacja neurologiczna – koszt jednostkowy..... | 108 |
| Tabela 81. Koszty prowadzenia rehabilitacji po udarze mózgu..... | 108 |
| Tabela 82. Farmakoterapia – koszt dzienny – pacjenci po udarze..... | 109 |
| Tabela 83. Opieka ambulatoryjna – świadczenia z zakresu neurologii..... | 109 |
| Tabela 84. Koszty związane z udarem mózgu – rok zdarzenia oraz kolejne lata po zdarzeniu – podsumowanie..... | 110 |
| Tabela 85. Koszty dializoterapii – pacjenci z ESRD..... | 111 |
| Tabela 86. Kwalifikacja do zabiegu przeszczepienia nerki – koszty jednostkowe..... | 111 |
| Tabela 87. Powikłania schyłkowej niewydolności nerek – leczenie szpitalne..... | 112 |
| Tabela 88. Powikłania schyłkowej niewydolności nerek – leczenie szpitalne..... | 112 |
| Tabela 89. Powikłania schyłkowej niewydolności nerek – program leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc..... | 113 |
| Tabela 90. Transplantacja nerki – koszty jednostkowe..... | 113 |
| Tabela 91. Transplantacja nerki – powikłania przeszczepu - koszty jednostkowe..... | 113 |
| Tabela 92. Hospitalizacja pacjentów z powikłaniami po przeszczepie nerki..... | 114 |
| Tabela 93. Koszty terapii powikłań po przeszczepie nerki – koszty średnie na pacjenta..... | 115 |
| Tabela 94. Leczenie immunosupresyjne – koszt roczny..... | 115 |
| Tabela 95. Monitorowanie pacjenta po przeszczepie – opieka ambulatoryjna..... | 116 |
| Tabela 96. Koszty terapii schyłkowej niewydolności nerek – podsumowanie..... | 116 |
| Tabela 97. Amputacja – rozkład zabiegów..... | 118 |
| Tabela 98. Koszt hospitalizacji – amputacja..... | 118 |
| Tabela 99. Koszt hospitalizacji – amputacja..... | 119 |
| Tabela 100. Koszty protez i wyposażenia dodatkowego..... | 120 |
| Tabela 101. Koszt leczenia powikłań po protezowaniu..... | 120 |
| Tabela 102. Koszty rehabilitacji – amputacja..... | 121 |
| Tabela 103. Koszty związane z amputacją – podsumowanie..... | 121 |
| Tabela 104. Koszt hospitalizacji – leczenie zgorzeli i owrzodzeń..... | 122 |
| Tabela 105. Koszt hospitalizacji – leczenie zgorzeli i owrzodzeń..... | 122 |
| Tabela 106. Koszt farmakoterapii – leczenie zgorzeli i owrzodzeń..... | 123 |
| Tabela 107. Koszt plastrów bioaktywnych – leczenie zgorzeli i owrzodzeń..... | 123 |
| Tabela 108. Koszty terapii – zgorzele i owrzodzenia – podsumowanie..... | 124 |
| Tabela 109. Koszt hospitalizacji – neuropatia..... | 125 |
| Tabela 110. Koszty jednostkowe – opieka ambulatoryjna w neuropatii..... | 125 |
| Tabela 111. Farmakoterapia pacjentów z neuropatią..... | 126 |
| Tabela 112. Koszty terapii – neuropatia – podsumowanie..... | 127 |
| Tabela 113. Laseroterapia – koszty jednostkowe..... | 128 |
| Tabela 114. Koszty laseroterapii..... | 128 |
| Tabela 115. Operacja usunięcia zaćmy – rozkład zabiegów..... | 128 |
| Tabela 116. Koszt zabiegu usunięcia zaćmy..... | 129 |
| Tabela 117. Koszt operacji usunięcia zaćmy – wizyta u specjalisty..... | 129 |
| Tabela 118. Farmakoterapia pacjentów po operacji usunięcia zaćmy..... | 129 |
| Tabela 119. Operacja usunięcia zaćmy – koszty terapii – podsumowanie..... | 130 |
| Tabela 120. Koszt wizyty u specjalisty i hospitalizacji – utrata wzroku..... | 130 |
| Tabela 121. Koszty sprzętu medycznego – utrata wzroku..... | 131 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 122. Koszty rehabilitacji – utrata wzroku | 131 |
| Tabela 123. Koszty związane z utratą wzroku – podsumowanie | 131 |
| Tabela 124. Koszt hospitalizacji – hipoglikemia | 132 |
| Tabela 125. Koszt farmakoterapii – hipoglikemia | 132 |
| Tabela 126. Koszty związane z hipoglikemią – podsumowanie | 132 |
| Tabela 127. Koszt hospitalizacji – kwasica ketonowa lub mleczanowa | 133 |
| Tabela 128. Koszty powikłań i świadczeń profilaktycznych w modelu – podsumowanie | 133 |
| Tabela 129. Koszty powikłań i świadczeń profilaktycznych przyjęte w analizie wrażliwości | 134 |
| Tabela 130. Analiza kosztów-konsekwencji dla schematu IGlar + OAD – wyniki CUA | 136 |
| Tabela 131. Analiza kosztów-konsekwencji dla schematu IGlar + OAD – wyniki CMA | 136 |
| Tabela 132. Analiza kosztów-konsekwencji dla schematu IGlar + bolus + OAD | 137 |
| Tabela 133. Wyniki kliniczne – schemat IGlar + OAD | 138 |
| Tabela 134. Zestawienie interwencji porównywanych w analizie ekonomicznej (IGlar + OAD) | 138 |
| Tabela 135. Wyniki ekonomiczne – schemat IGlar + OAD, perspektywa płatnika publicznego, z RSS | 139 |
| Tabela 136. Współczynniki ICUR i ICER – schemat IGlar + OAD, perspektywa płatnika publicznego, z RSS | 139 |
| Tabela 137. Wyniki analizy ekonomicznej IGlar + OAD vs IDet + OAD – perspektywa płatnika publicznego, z RSS | 140 |
| Tabela 138. Wyniki ekonomiczne – schemat IGlar + OAD, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS | 140 |
| Tabela 139. Współczynniki ICUR i ICER – schemat IGlar + OAD, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS | 141 |
| Tabela 140. Wyniki analizy ekonomicznej IGlar + OAD vs IDet + OAD – perspektywa płatnika publicznego, bez RSS | 141 |
| Tabela 141. Wyniki ekonomiczne – schemat IGlar + OAD, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z RSS | 141 |
| Tabela 142. Współczynniki ICUR i ICER – schemat IGlar + OAD, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z RSS | 142 |
| Tabela 143. Wyniki analizy ekonomicznej IGlar + OAD vs IDet + OAD – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z RSS | 142 |
| Tabela 144. Wyniki ekonomiczne – schemat IGlar + OAD, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS | 143 |
| Tabela 145. Współczynniki ICUR i ICER – schemat IGlar + OAD, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS | 143 |
| Tabela 146. Wyniki analizy ekonomicznej IGlar + OAD vs IDet + OAD – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS | 143 |
| Tabela 147. Analiza progowa – schemat IGlar + OAD, perspektywa płatnika publicznego | 144 |
| Tabela 148. Cena progowa – schemat IGlar + OAD, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów | 144 |
| Tabela 149. Wyniki kliniczne – schemat IGlar + bolus + OAD | 145 |
| Tabela 150. Zestawienie interwencji porównywanych w analizie ekonomicznej (IGlar + bolus + OAD) | 145 |
| Tabela 151. Wyniki ekonomiczne – schemat IGlar + bolus + OAD, populacja T2DM, perspektywa płatnika publicznego, z RSS | 146 |
| Tabela 152. Współczynniki ICUR i ICER – schemat IGlar + bolus + OAD, populacja T2DM, perspektywa płatnika publicznego, z RSS | 147 |
| Tabela 153. Wyniki ekonomiczne – schemat IGlar + bolus + OAD, populacja T2DM, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS | 147 |
| Tabela 154. Współczynniki ICUR i ICER – schemat IGlar + bolus + OAD, populacja T2DM, perspektywa płatnika publicznego, bez RSS | 148 |
| Tabela 155. Wyniki ekonomiczne – schemat IGlar + bolus + OAD, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z RSS | 148 |
| Tabela 156. Współczynniki ICUR i ICER – schemat IGlar + bolus + OAD, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, z RSS | 149 |
| Tabela 157. Wyniki ekonomiczne – schemat IGlar + bolus + OAD, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS | 149 |
| Tabela 158. Współczynniki ICUR i ICER – schemat IGlar + bolus + OAD, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, bez RSS | 150 |
| Tabela 159. Cena progowa – schemat IGlar + bolus + OAD, perspektywa płatnika publicznego | 150 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 160. Analiza progowa – schemat IGLar + bolus + OAD, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów..... | 150 |
| Tabela 161. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości (CMA)..... | 168 |
| Tabela 162. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – CMA (bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego)..... | 168 |
| Tabela 163. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – CMA (z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego)..... | 169 |
| Tabela 164. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – CMA (bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów)..... | 169 |
| Tabela 165. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – CMA (z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów)..... | 169 |
| Tabela 166. Ceny progowe – analiza minimalizacji kosztów IGLar + OAD vs IDet + OAD [zł]..... | 169 |
| Tabela 167. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości (CUA)..... | 171 |
| Tabela 168. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – IGLar + OAD (bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego)..... | 173 |
| Tabela 169. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – IGLar + bolus + OAD (bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego)..... | 175 |
| Tabela 170. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – IGLar + OAD (z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego)..... | 177 |
| Tabela 171. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – IGLar + bolus + OAD (z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego)..... | 178 |
| Tabela 172. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – ceny progowe, perspektywa płatnika publicznego..... | 181 |
| Tabela 173. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – IGLar + OAD (bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów)..... | 182 |
| Tabela 174. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – IGLar + bolus + OAD (bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów)..... | 184 |
| Tabela 175. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – IGLar + OAD (z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów)..... | 186 |
| Tabela 176. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – IGLar + bolus + OAD (z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów)..... | 188 |
| Tabela 177. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – ceny progowe, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [zł]..... | 190 |
| Tabela 178. Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]..... | 192 |
| Tabela 179. Zestawienie QALY z odnalezionych analiz ekonomicznych porównujących IGLar (T2DM)..... | 193 |
| Tabela 180. Wyniki czwartej edycji Mount Hood Challenge..... | 197 |
| Tabela 181. Wyniki piątej edycji Mount Hood Challenge – ASPEN..... | 197 |
| Tabela 182. Wyniki piątej edycji Mount Hood Challenge – ADVANCE (pierwszorzędowe punkty końcowe)..... | 198 |
| Tabela 183. Wyniki piątej edycji Mount Hood Challenge – ACCORD (obniżanie SBP)..... | 199 |
| Tabela 184. Wyniki piątej edycji Mount Hood Challenge – ACCORD (obniżanie poziomu glukozy)..... | 199 |
| Tabela 185. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku..... | 225 |

Spis wykresów

| | |
|---|-----|
| Wykres 1. Wyniki PSA IGLar + OAD vs NPH + OAD – perspektywa płatnika publicznego, wyniki z uwzględnieniem RSS..... | 153 |
| Wykres 2. Wyniki PSA IGLar + OAD vs NPH + OAD – perspektywa płatnika publicznego, wyniki bez uwzględnienia RSS..... | 153 |
| Wykres 3. Wyniki PSA IGLar + OAD vs MIX + OAD – perspektywa płatnika publicznego, wyniki z uwzględnieniem RSS..... | 154 |
| Wykres 4. Wyniki PSA IGLar + OAD vs MIX + OAD – perspektywa płatnika publicznego, wyniki bez uwzględnienia RSS..... | 154 |

| | |
|---|-----|
| Wykres 5. Wyniki PSA IGLar + OAD vs MIX – perspektywa płatnika publicznego, wyniki z uwzględnieniem RSS..... | 155 |
| Wykres 6. Wyniki PSA IGLar + OAD vs MIX – perspektywa płatnika publicznego, wyniki bez uwzględnienia RSS..... | 155 |
| Wykres 7. Wyniki PSA IGLar + OAD vs NPH + OAD – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, wyniki z uwzględnieniem RSS..... | 157 |
| Wykres 8. Wyniki PSA IGLar + OAD vs NPH + OAD – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, wyniki bez uwzględnienia RSS..... | 157 |
| Wykres 9. Wyniki PSA IGLar + OAD vs MIX + OAD – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, wyniki z uwzględnieniem RSS..... | 158 |
| Wykres 10. Wyniki PSA IGLar + OAD vs MIX + OAD – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, wyniki bez uwzględnienia RSS..... | 158 |
| Wykres 11. Wyniki PSA IGLar + OAD vs MIX – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów wyniki z uwzględnieniem RSS..... | 159 |
| Wykres 12. Wyniki PSA IGLar + OAD vs MIX – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, wyniki bez uwzględnienia RSS..... | 159 |
| Wykres 13. Wyniki PSA IGLar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD – perspektywa płatnika publicznego, wyniki z uwzględnieniem RSS..... | 161 |
| Wykres 14. Wyniki PSA IGLar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD – perspektywa płatnika publicznego, wyniki bez uwzględnienia RSS..... | 161 |
| Wykres 15. Wyniki PSA IGLar + bolus + OAD vs MIX + OAD – perspektywa płatnika publicznego, wyniki z uwzględnieniem RSS..... | 162 |
| Wykres 16. Wyniki PSA IGLar + bolus + OAD vs MIX + OAD – perspektywa płatnika publicznego, wyniki bez uwzględnienia RSS..... | 162 |
| Wykres 17. Wyniki PSA IGLar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD – perspektywa płatnika publicznego, wyniki z uwzględnieniem RSS..... | 163 |
| Wykres 18. Wyniki PSA IGLar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD – perspektywa płatnika publicznego, wyniki bez uwzględnienia RSS..... | 163 |
| Wykres 19. Wyniki PSA IGLar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, wyniki z uwzględnieniem RSS..... | 165 |
| Wykres 20. Wyniki PSA IGLar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, wyniki bez uwzględnienia RSS..... | 165 |
| Wykres 21. Wyniki PSA IGLar + bolus + OAD vs MIX + OAD – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, wyniki z uwzględnieniem RSS..... | 166 |
| Wykres 22. Wyniki PSA IGLar + bolus + OAD vs MIX + OAD – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, wyniki bez uwzględnienia RSS..... | 166 |
| Wykres 23. Wyniki PSA IGLar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, wyniki z uwzględnieniem RSS..... | 167 |
| Wykres 24. Wyniki PSA IGLar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD – perspektywa płatnika publicznego i pacjentów, wyniki bez uwzględnienia RSS..... | 167 |
| Wykres 25. Porównanie wyników z odnalezionych publikacji i modelu CORE..... | 195 |

Spis rysunków

| | |
|---|----|
| Rysunek 1. Uproszczony schemat modelu CORE..... | 29 |
|---|----|

12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 185.

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

| Wymaganie | Rozdział / Strona / Tabela |
|---|---|
| § 2. | |
| Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. | Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w maju 2014 roku (rozdział 3.6); skuteczność i bezpieczeństwo ocenione na podstawie analizy efektywności klinicznej aktualnej na dzień złożenia wniosku [5] |
| § 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera: | |
| 1. analizę podstawową | Wyniki analizy podstawowej – rozdział 4 |
| 2. analizę wrażliwości | Wyniki analizy wrażliwości – rozdział 5 |
| 3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...) | Aneks |
| § 5.2 Analiza podstawowa zawiera: | |
| 1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...) | |
| 2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią | |
| 3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2; | Rozdział 4 |
| 4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy; | |
| 5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) | Rozdz. 3 |
| 6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) | Rozdz. 2–3 |
| 7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...) | Załącznik do analizy oraz login i hasło dostępu do modelu CORE |
| § 5.3 | |
| W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...) | Rozdz. 4.2 |
| § 5.4 | |
| Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4. | Rozdz. 4.2 |

| Wymaganie | Rozdział / Strona / Tabela |
|---|---|
| § 5.5 | |
| <p>Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p> | <p>Oba warianty wyników przedstawione w rozdz. 4</p> |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | |
| § 5.6 | |
| <p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p> | <p>Nie dotyczy</p> |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia | |
| <ol style="list-style-type: none"> 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. | |
| § 5.7 | |
| <p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p> | <p>Rozdz. 2.10</p> |
| § 5.8 | |
| <p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p> | <p>Rozdz. 3.4 oraz Aneks</p> |
| § 5.9 Analiza wrażliwości zawiera: | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań 2. uzasadnienie zakresów zmienności 3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej | <p>W rozdz. 5 przedstawiono podsumowanie zakresów zmienności, uzasadnienie zakresów oraz wyniki analizy wrażliwości</p> |
| § 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach: | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy | <p>Założenia dot. przyjętej perspektywy – rozdział 2.5. Wyniki analizy z obu wymaganych perspektyw – rozdział 4</p> |
| § 5.11 | |
| <p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p> | <p>Rozdział 2.6</p> |

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