

Levemir[®] (insulina detemir)
w leczeniu cukrzycy typu 2

Analiza ekonomiczna

Wersja 2.1

Kraków 2014

Wykonawca:

Aestimo s.c.

Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

* - autor do korespondencji: [Redacted]

Konflikt interesów:

Opracowanie zostało wykonane na zlecenie i sfinansowane przez firmę:

Novo Nordisk Pharma Sp. z o. o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 2.1 – ostatnia aktualizacja dnia 20 sierpnia 2014 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	11
Streszczenie	14
Zgodność z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.	18
1. Analiza ekonomiczna.....	20
1.1 Cel analizy	21
1.2 Problem decyzyjny	21
1.2.1 Populacja	21
1.2.2 Interwencja i komparatory.....	22
1.2.3 Efekty zdrowotne	24
1.2.4 Aktualny sposób finansowania leku Levemir® i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	25
1.3 Metodyka	28
1.3.1 Strategia analityczna	28
1.3.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna	28
1.3.3 Perspektywa analizy	29
1.3.4 Horyzont czasowy.....	29
1.3.5 Dyskontowanie	30
1.3.6 Przeprowadzone warianty analizy.....	30
1.3.7 Opis modelu farmakoekonomicznego.....	33
1.3.8 Dane wejściowe modelu	38
1.3.8.1 Charakterystyka kohorty modelu	38
1.3.8.2 Parametry skuteczności klinicznej.....	43
1.3.8.2.1 Insulina detemir vs insulina NPH.....	44
1.3.8.2.1.1 Zmiana HbA1c	45
1.3.8.2.1.2 Zmiana BMI	46
1.3.8.2.1.3 Częstość łagodnej/objawowej i ciężkiej hipoglikemii	48
1.3.8.2.1.4 Parametry kliniczne w oparciu o badania RCT - zestawienie	51
1.3.8.2.2 Insulina detemir vs mieszanki insuliny	52
1.3.8.2.2.1 Kontrola glikemii	52
1.3.8.2.2.2 Zmiana BMI	52
1.3.8.2.2.3 Częstość łagodnej/objawowej i ciężkiej hipoglikemii	53
1.3.8.2.2.4 Inne parametry laboratoryjne	54
1.3.8.2.2.5 Parametry kliniczne – zestawienie	54

1.3.8.3	Użyteczności stanów zdrowia.....	55
1.3.8.3.1	Przegląd systematyczny	55
1.3.8.3.2	Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej	66
1.3.8.4	Ocena kosztów	69
1.3.8.4.1	Koszty leków przeciwcukrzycowych.....	69
1.3.8.4.1.1	Koszty jednostkowe leków	69
1.3.8.4.1.2	Dawkowanie i kalkulacja rocznych kosztów leków przeciwcukrzycowych – insulina detemir vs insulina NPH	73
1.3.8.4.1.3	Dawkowanie i kalkulacja rocznych kosztów leków przeciwcukrzycowych – insulina detemir vs mieszanki insuliny	75
1.3.8.4.2	Koszty powikłań cukrzycy i prowadzenia pacjenta	78
1.3.8.5	Inne postępowanie medyczne.....	80
1.3.9	Walidacja modelu.....	81
1.4	Analiza podstawowa.....	82
1.4.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	83
1.4.1.1	Zestawienie kosztów	83
1.4.1.1.1	IDet + OAD vs NPH + OAD	83
1.4.1.1.1.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	83
1.4.1.1.1.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	84
1.4.1.1.2	(IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD.....	86
1.4.1.1.2.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).....	86
1.4.1.1.2.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	86
1.4.1.2	Zestawienie wyników zdrowotnych	87
1.4.1.2.1	IDet + OAD vs NPH + OAD	87
1.4.1.2.2	(IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD.....	91
1.4.2	Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastosowania insuliny detemir zamiast komparatora	93
1.4.2.1	IDet + OAD vs NPH + OAD.....	93
1.4.2.1.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	93
1.4.2.1.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	93
1.4.2.1.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	94

1.4.2.1.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	95
1.4.2.1.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	95
1.4.2.1.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	96
1.4.2.2	(IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD (badanie 4-T)	98
1.4.2.2.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	98
1.4.2.2.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	98
1.4.2.2.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	99
1.4.2.2.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	100
1.4.2.2.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	100
1.4.2.2.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	101
1.4.3	Analiza progowa	103
1.4.3.1	IDet + OAD vs NPH + OAD.....	104
1.4.3.2	(IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD.....	105
1.4.4	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	106
1.4.5	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.....	114
1.5	Analiza dodatkowa	116
1.5.1	Analiza kosztów-użyteczności w oparciu o badanie <i>SOLVE</i> (IDet + OAD vs NPH + OAD)	116
1.5.1.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	116
1.5.1.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	116
1.5.1.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	116
1.5.1.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	117
1.5.1.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	117
1.5.1.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	117
1.5.2	Analiza kosztów-użyteczności w oparciu o badanie <i>PREDICTIVE</i> (IDet + OAD vs NPH + OAD)	118
1.5.2.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	118
1.5.2.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	118
1.5.2.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	118

1.5.2.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	119
1.5.2.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	119
1.5.2.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	119
1.6	Analiza wrażliwości.....	121
1.6.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	121
1.6.1.1	IDet + OAD vs NPH + OAD.....	125
1.6.1.1.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	125
1.6.1.1.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	125
1.6.1.1.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	130
1.6.1.1.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	134
1.6.1.1.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	134
1.6.1.1.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	139
1.6.1.2	(IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD.....	144
1.6.1.2.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	144
1.6.1.2.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	144
1.6.1.2.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	148
1.6.1.2.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	152
1.6.1.2.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	152
1.6.1.2.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	156
1.6.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	160
1.6.2.1	IDet + OAD vs NPH + OAD.....	160
1.6.2.1.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	160
1.6.2.1.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	162
1.6.2.2	(IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD.....	164
1.6.2.2.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	164
1.6.2.2.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	166
1.7	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dla insuliny detemir (Levemir®)	169

1.7.1	Metodyka.....	169
1.7.1.1	Cel.....	169
1.7.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	169
1.7.1.3	Źródła danych wtórnych.....	169
1.7.1.1	Kryteria włączania i wykluczania analiz ekonomicznych.....	170
1.7.2	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	170
1.8	Dyskusja.....	177
1.9	Ograniczenia analizy.....	182
1.10	Wnioski końcowe.....	183
2.	Piśmiennictwo.....	184
3.	Załączniki.....	196
3.1	Analiza ekonomiczna dla populacji chorych wcześniej leczonych insuliną.....	197
3.1.1	Dane wejściowe modelu.....	197
3.1.1.1	Charakterystyka kohorty modelu.....	197
3.1.1.2	Parametry skuteczności klinicznej.....	201
3.1.1.2.1	Insulina detemir + bolus vs insulina NPH + bolus.....	203
3.1.1.2.1.1	Zmiana HbA1c.....	203
3.1.1.2.1.2	Zmiana BMI.....	204
3.1.1.2.1.3	Częstość łagodnej/objawowej i ciężkiej hipoglikemii.....	205
3.1.1.2.1.4	Parametry kliniczne w oparciu o badania RCT - zestawienie.....	208
3.1.1.2.2	Insulina detemir + bolus vs mieszanki insuliny.....	209
3.1.1.2.2.1	Kontrola glikemii.....	209
3.1.1.2.2.2	Zmiana BMI.....	209
3.1.1.2.2.3	Częstość łagodnej/objawowej i ciężkiej hipoglikemii.....	209
3.1.1.2.2.4	Parametry kliniczne – zestawienie.....	210
3.1.1.3	Roczne koszty leków przeciwcukrzycowych.....	210
3.1.1.3.1.1	Insulina detemir + bolus vs insulina NPH + bolus.....	210
3.1.1.3.1.2	Insulina detemir + bolus vs mieszanki insuliny.....	212
3.1.2	Wyniki: zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	214
3.1.2.1	Zestawienie kosztów.....	214
3.1.2.1.1	IDet + bolus vs NPH + bolus.....	214
3.1.2.1.2	IDet + bolus vs MIX.....	215
3.1.2.2	Zestawienie wyników zdrowotnych.....	216
3.1.2.2.1	IDet + bolus vs NPH + bolus.....	217

3.1.2.2	IDet + bolus vs MIX.....	220
3.1.3	Wyniki: oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastosowania insuliny detemir zamiast komparatora	221
3.1.3.1	IDet + bolus vs NPH + bolus.....	221
3.1.3.1.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	221
3.1.3.1.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	221
3.1.3.1.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	222
3.1.3.1.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	222
3.1.3.1.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	222
3.1.3.1.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	223
3.1.3.2	IDet + bolus vs MIX.....	224
3.1.3.2.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	224
3.1.3.2.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	224
3.1.3.2.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	224
3.1.3.2.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	225
3.1.3.2.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	225
3.1.3.2.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	225
3.1.4	Wyniki: analiza progowa	226
3.1.4.1	IDet + bolus vs NPH + bolus.....	226
3.1.4.2	IDet + bolus vs MIX.....	227
3.1.5	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	228
3.1.6	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.....	235
3.1.7	Wyniki: analiza wrażliwości	237
3.1.7.1	IDet + bolus vs NPH + bolus.....	239
3.1.7.1.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	239
3.1.7.1.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	239
3.1.7.1.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	240
3.1.7.1.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	241

3.1.7.1.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	241
3.1.7.1.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	242
3.1.7.2	IDet + bolus vs MIX	243
3.1.7.2.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	243
3.1.7.2.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	243
3.1.7.2.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	244
3.1.7.2.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	245
3.1.7.2.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	245
3.1.7.2.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).....	246
3.2	Submodele powikłań cukrzycowych w modelu <i>CORE</i>	247
3.3	Koszty powikłań cukrzycy	255
3.3.1	Powikłania sercowo-naczyniowe.....	255
3.3.1.1	Zawał serca	255
3.3.1.2	Angina (dusznica bolesna)	260
3.3.1.3	Niewydolność serca	262
3.3.1.4	Choroba naczyń obwodowych	263
3.3.1.5	Udar mózgu	264
3.3.1.6	Podsumowanie kosztów powikłań sercowo-naczyniowych.....	267
3.3.2	Powikłania nerkowe	270
3.3.2.1	Dializoterapia.....	270
3.3.2.2	Transplantacja nerki	271
3.3.2.3	Powikłania schyłkowej niewydolności nerek.....	273
3.3.2.4	Leczenie po transplantacji nerki.....	273
3.3.2.5	Podsumowanie kosztów powikłań nerkowych	277
3.3.3	Powikłania ostre	279
3.3.3.1	Koszty jednostkowe stanów ostrych	279
3.3.3.2	Podsumowanie kosztów stanów ostrych	279
3.3.4	Powikłania retinopatii	280
3.3.4.1	Laseroterapia.....	280
3.3.4.2	Zabieg leczenia zaćmy	280
3.3.4.3	Utrata wzroku.....	281
3.3.4.4	Podsumowanie kosztów retinopatii.....	282
3.3.5	Powikłania neuropatii.....	283

3.3.5.1	Owrzodzenia i zgorzele.....	283
3.3.5.2	Amputacja z i bez protezowania	284
3.3.5.3	Neuropatia.....	286
3.3.5.4	Podsumowanie kosztów powikłań neuropatii	288
3.3.6	Koszty prowadzenia pacjenta.....	290
3.4	Ceny jednostkowe refundowanych leków przeciwcukrzycowych	291
3.5	Udziały sprzedażowe leków przeciwcukrzycowych.....	300
3.6	Koszty powikłań cukrzycy – analiza wrażliwości	308
3.7	Probabilistyczna analiza wrażliwości – populacja nieleczona insuliną, pozostałe warianty.....	311
3.7.1	IDet + OAD vs NPH + OAD.....	311
3.7.1.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	311
3.7.1.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	312
3.7.2	(IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD (badanie 4-T)	313
3.7.2.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	313
3.7.2.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	314
3.8	Parametry modelu wykorzystane w analizie dodatkowej (IDet + OAD vs NPH + OAD, populacja chorych nieleczonych wcześniej insuliną)	315
3.8.1	Analiza w oparciu o badanie <i>SOLVE</i>	315
3.8.1.1	Charakterystyka kohorty modelu	315
3.8.1.2	Zużycie i roczne koszty leków przeciwcukrzycowych.....	316
3.8.1.3	Parametry kliniczne	317
3.8.2	Analiza w oparciu o badanie <i>PREDICTIVE</i>	318
3.8.2.1	Charakterystyka kohorty modelu	318
3.8.2.2	Zużycie i roczne koszty leków przeciwcukrzycowych.....	319
3.8.2.3	Parametry kliniczne	320
3.9	Parametry modelu wykorzystane w analizie wrażliwości (populacja chorych wcześniej nieleczonych insuliną)	321
3.9.1	Efekt insuliny detemir – oszacowania skrajne w analizie wrażliwości	321
3.9.2	Parametry kliniczne w modelu – dane z badania 4-T, horyzont 1-roczny.....	322
3.10	Wkład autorów w opracowanie raportu	323
3.11	Spis tabel	324
3.12	Spis wykresów	333

Wykaz skrótów

95% LCL	dolna granica 95% przedziału ufności (z ang. <i>lower confidence limit</i>)
95% UCL	górną granicę 95% przedziału ufności (z ang. <i>upper confidence limit</i>)
ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin converting enzyme inhibitor</i>)
AK	Analiza kliniczna
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AW	analiza wrażliwości
bd.	brak danych
BDR	retinopatia nieproliferacyjna (ang. <i>background diabetic retinopathy</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDM	<i>CORE Diabetes Model</i>
CEA	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CHF	niewydolność zastoinowa serca (ang. <i>congestive heart failure</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>); (w analizie probabilistycznej) przedział wiarygodności (z ang. <i>credible interval</i>)
CLAD	metoda najmniejszych odchyłeń bezwzględnych z cenzurowaniem (z ang. <i>censored least absolute deviations</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (z ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CODIP	Cost of Diabetes Type 2 in Poland
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer Price Index</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DDD	dobowa dawka leku ustalona przez Światową Organizację Zdrowia
DET	insulina detemir
DGL	Departament Gospodarki Lekami
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQoL – 5 Dimensions</i>)
ESRD	schyłkowa niewydolność nerek (z ang. <i>end-stage renal disease</i>)
FPG	stężenie glukozy w osoczu na czczo (z ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
GRP	znaczna proteinuria (ang. <i>gross proteinuria</i>)
GLAR	Insulina glargine
HbA1c	hemoglobina glikowana (zawartość wyrażona jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny)
HDL	lipoproteiny o wysokiej gęstości (z ang. <i>high density lipoprotein</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>health-related quality of life</i>)
HSI	insulina ludzka krótkodziałająca (z ang. <i>human soluble insulin</i>)

HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IAsp	insulina aspart (szybko działająca) (z ang. <i>insulin aspart</i>)
ICER	inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IDet	Insulina detemir
IGlar	Insulina glargine
IHD	Choroba niedokrwienna serca (z ang. <i>Ischaemic Heart Disease</i>)
j.	jednostka insuliny
j.m.	Jednostka międzynarodowa insuliny
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
LAA	Długodziałający analog insuliny (z ang. <i>long-acting analog</i>)
LDL	lipoproteiny o niskiej gęstości (z ang. <i>low density lipoprotein</i>)
LVH	przerost lewej komory (ang. <i>left ventricular hypertrophy</i>)
MA	mikroalbuminuria
mc.	masa ciała
ME	obrzęk plamki żółtej (ang. <i>macular edema</i>)
MET	metformina
MI	zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i>)
MIX	mieszanki insulinowe
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NPH	Insulina ludzka izofanowa (z ang. <i>neutral protamine hagedorn</i>)
NS	nieistotne statystycznie
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (z ang. <i>oral antidiabetic drugs; oral glucose-lowering drugs</i>)
OLS	zwykła metoda najmniejszych kwadratów (z ang. <i>ordinary least squares</i>)
PDR	retinopatia proliferacyjna (ang. <i>proliferative diabetic retinopathy</i>)
PICO	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
PS	przegląd systematyczny
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PVD	choroba naczyń obwodowych (ang. <i>peripheral vascular disease</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RB	korzyść względna (z ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)

SBP	skurczowe ciśnienie krwi (z ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i>)
SU	pochodna sulfonilomocznika (z ang. <i>sulfonylurea</i>)
SVL	utrata wzroku (ang. <i>severe vision loss</i>)
T-CHOL	cholesterol całkowity (z ang. <i>total chlesterol</i>)
T1DM	cukrzyca typu 1 (z ang. <i>Type 1 Diabetes Mellitus</i>)
T2DM	cukrzyca typu 2 (z ang. <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>)
TRIG	trójglicerydy (z ang. <i>triglycerides</i>)
TTO	Metoda handlowania czasem pomiaru użyteczności (z ang. <i>time trade-off</i>)
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
VAS	wizualna skala analogowa (z ang. <i>visual analogue scale</i>)
WBC	liczba białych krwinek (z ang. <i>white blood cells</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WTP	gotowość do zapłaty (z ang. <i>willingness to pay</i>)

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Levemir® (insulina detemir) w terapii cukrzycy typu 2 w warunkach polskich.

Analiza została wykonana na zlecenie Podmiotu odpowiedzialnego, firmy Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

Metodyka

Analizę ekonomiczną insuliny detemir przeprowadzono z wykorzystaniem walidowanego, uniwersalnego modelu cukrzycy IMS CORE (Center of Outcomes Research), udostępnionego przez Firmę Zlecającą. Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z porównywanymi strategiami terapeutycznymi, danych dotyczących polskiej populacji oraz wyników skuteczności klinicznej pochodzących z wykonanej analizy efektywności klinicznej produktu Levemir® (*Levemir AK 2014*).

Populację docelową analizy, zgodną z określoną we wniosku o refundację leku Levemir® ze środków publicznych, stanowią chorzy na cukrzycę typu 2. Analizę przeprowadzono w podziale na dwie grupy docelowe ze względu na aktualny status refundacyjny produktu Levemir®:

- W pierwszej kolejności analizę przeprowadzono dla populacji pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną, po niepowodzeniu terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi – OAD, tj. populacji, o którą mają być poszerzone aktualne wskazania refundacyjne dla produktu Levemir®
- Pacjenci leczeni wcześniej insuliną, tj. spełniający kryteria aktualnego wskazania refundacyjnego dla długodziałających analogów insuliny („Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z

HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii”). Zgodnie z interpretacją wskazania refundacyjnego dla leku Levemir, przedstawionym w piśmie Ministerstwa Zdrowia do Podmiotu odpowiedzialnego (*MZ-PLA-460-12499-1030/LP/14*), każdą insulinę (w tym analogową), która zawiera domieszkę protaminy można określić jako NPH – spełniającą kryterium do refundacji. W związku z powyższym populację uprzednio leczoną insuliną traktowano jako tożsamą z refundacyjną.

Streszczenie metodyki i wyników analizy przedstawiono dla populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną, tj. wskazania, o które – zgodnie z wnioskiem – ma być rozszerzona obecna populacja refundacyjna dla produktu Levemir®. Mając na uwadze zgodność między populacją docelową analizy a wnioskowanym wskazaniem („Leczenie cukrzycy typu 2”), w załączniku niniejszego raportu przedstawiono również wyniki analizy ekonomicznej w populacji obecnie objętej refundacją IDet.

W analizie kosztów-użyteczności (populacja chorych nieleczonych wcześniej insuliną) porównywano insulinę detemir, stosowaną jako insulina bazowa w terapii dodanej do OAD, ze strategiami z zastosowaniem ludzkiej insuliny izofanowej (NPH) lub mieszanek insulinowych (MIX). Przeprowadzono następujące porównania:

- Insulina detemir + OAD vs insulina NPH + OAD
- (Insulina detemir / insulina detemir + bolus) + OAD vs mieszanki insuliny + OAD.

Dane dotyczące efektywności klinicznej pochodziły z badań włączonych do analizy klinicznej produktu Levemir® (*Levemir AK 2014*). Analizę podstawową przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne (*Hermansen 2006* i *Philis Tsimikas 2006* dla porównania IDet vs NPH oraz badanie 4-T

dla porównania IDet vs MIX), natomiast w analizie dodatkowej wykorzystano wyniki kliniczne terapii IDet z badań obserwacyjnych dotyczących stosowania IDet u chorych nieleczonych dotychczas insuliną, odpowiadających warunkom rzeczywistej praktyki (*SOLVE*, *PREDICTIVE*). Dane dotyczące zużycia insuliny zaczerpnięto z badań klinicznych, stanowiących źródło danych klinicznych w modelu (odpowiednio – RCT w analizie podstawowej i badań obserwacyjnych w analizie dodatkowej).

Cukrzyca typu 2 jest chorobą przewlekłą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia. W związku z tym w analizie podstawowej kosztów użyteczności przyjęto 50-letni (przybliżający dożywotni) horyzont czasowy, zalecany przez polskie wytyczne oceny technologii medycznych w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego. Efekty zdrowotne w modelu mierzono za pomocą lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontowania na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Produkt leczniczy Levemir® jest obecnie refundowany ze środków publicznych w zakresie wskazań „Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie” (*MZ 24/06/2014*). Propozycja Podmiotu odpowiedzialnego zakłada rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla insuliny detemir o leczenie chorych na cukrzycę typu 2, dotychczas nie stosujących insuliny. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Koszty jednostkowe leków przeciw cukrzycowych pochodzą z aktualnego wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (*MZ 24/06/2014*). Koszty przewlekłych i ostrych powikłań cukrzycy oraz prowadzenia pacjenta szacowano w oparciu o polskie badania dotyczące zużycia zasobów oraz wyceny jednostkowych świadczeń z obowiązujących taryfikatorów NFZ.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Ocenę

niepewności uzyskanych wyników przeprowadzono w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości z zastosowaniem nieparametrycznej metody *bootstrap*.

W opracowaniu uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1) stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (AOTM 2010) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 02/04/2012).

Wyniki

W obrębie każdego porównania rozważano warianty ze względu na perspektywę kosztów (PPP; PPP+P) oraz instrument dzielenia ryzyka (z uwzględnieniem RSS; bez uwzględnienia RSS).

Insulina detemir + OAD vs insulina NPH + OAD

Analiza podstawowa

Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Koszt uzyskania dodatkowego QALY, wynikający z zastąpienia insuliny NPH produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, wynosi [redacted] zł z uwzględnieniem RSS oraz **54,9 tys. zł** bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Średni efekt zdrowotny w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi 7,23 QALY dla strategii z zastosowaniem insuliny detemir oraz 6,98 QALY w ramieniu komparatora. Koszty leczenia jednego pacjenta oszacowano na [redacted] (z uwzględnieniem RSS) lub 52,6 tys. zł (bez uwzględnienia RSS) dla strategii opartej na IDet oraz 39,0 tys. zł przy stosowaniu NPH.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)

Koszt uzyskania dodatkowego QALY, wynikający z zastąpienia insuliny NPH produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, wynosi [redacted] z uwzględnieniem RSS oraz **95,7 tys. zł** bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Koszty leczenia jednego pacjenta z perspektywy wspólnej wynoszą [redacted] (z uwzględnieniem RSS) lub 67,8 tys. zł (bez uwzględnienia RSS) dla strategii z insuliną detemir oraz 44,1 tys. zł przy stosowaniu NPH.

Analiza wrażliwości

We wszystkich wariantach deterministycznej analizy wrażliwości uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika w wyniku zastąpienia insuliny NPH przez insulinę detemir. Zakres zmian wartości parametru ICUR wyniósł od -49% do +36% (PPP) oraz od -49% do 31% (PPP+P). Tylko w dwóch wariantach AW (maksymalne koszty insulin i minimalny efekt IDet w redukcji częstości hipoglikemii; PPP+P bez uwzględnienia RSS) wartość ICUR znajdowała się powyżej progu kosztowej-efektywności technologii medycznych w Polsce.

Obliczone w wyniku probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że strategia z zastosowaniem insuliny detemir jest kosztowo-efektywna względem NPH przy gotowości do płacenia w wysokości 111 381 zł/QALY, wynosi :

- 96% (bez uwzględnienia RSS) i 99% (z uwzględnieniem RSS) z perspektywy płatnika publicznego (PPP)
- 71% (bez uwzględnienia RSS) i 90% (z uwzględnieniem RSS) z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Analiza dodatkowa (w oparciu o badanie SOLVE)

Wartość wskaźnika ICUR z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oszacowano na [redacted] zł/QALY z uwzględnieniem RSS oraz **29,4 tys. zł/QALY** bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Przyjmując perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P), koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi ██████ zł/QALY z uwzględnieniem RSS oraz **57,5 tys. zł/QALY** bez uwzględnienia RSS.

Analiza dodatkowa (w oparciu o badanie PREDICTIVE)

Wartość wskaźnika ICUR z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oszacowano na ██████ zł/QALY z uwzględnieniem RSS oraz **54,3 tys. zł/QALY** bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Przyjmując perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P), koszt uzyskania dodatkowego QALY wynosi ██████ zł/QALY z uwzględnieniem RSS oraz **106,0 tys. zł/QALY** bez uwzględnienia RSS.

(Insulina detemir/insulina detemir + bolus) + OAD vs mieszanki insulin + OAD

Analiza podstawowa

Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia mieszanek insulin produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych (z możliwością dalszej intensyfikacji leczenia insuliną bolusową w przypadku braku kontroli glikemii), wynosi ██████ zł z uwzględnieniem RSS i **53,0 tys. zł** bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia mieszanek insulin produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych (z możliwością dalszej intensyfikacji leczenia insuliną bolusową w przypadku braku kontroli glikemii), wynosi ██████ zł z uwzględnieniem RSS

i **87,9 tys. zł** bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Analiza wrażliwości

Zakres zmian wartości parametru ICUR wyniósł od -70% do +41% (PPP i PPP+P). Wartość ICUR przekraczała próg kosztowej-efektywności technologii medycznych w Polsce jedynie w trzech wariantach AW z perspektywy wspólnej (PPP+P) bez uwzględnienia RSS.

Obliczone w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że strategia z zastosowaniem insuliny detemir jest kosztowo-efektywna względem mieszanek insulinowych przy gotowości do płacenia w wysokości 111 381 zł/QALY, wynosi :

- 73% (bez uwzględnienia RSS) i ██████ (z uwzględnieniem RSS) z perspektywy płatnika publicznego (PPP),
- 61% (bez uwzględnienia RSS) i ██████ (z uwzględnieniem RSS) z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Wnioski

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności wskazuje na kosztową efektywność zastosowania insuliny detemir zamiast alternatywnej insuliny podstawowej (NPH lub mieszanek insulinowych) u dotychczas nieleczonych insuliną chorych na cukrzycę typu 2 w warunkach polskich. Wartości wskaźnika ICUR nie przekraczały ustalonego progu kosztowej efektywności (3xPKB) niezależnie od perspektywy i uwzględnienia RSS.

W populacji chorych na cukrzycę typu 2 leczonych wcześniej insuliną, insulina detemir jest obecnie objęta refundacją. Zasadność ekonomiczną stosowania insuliny detemir w tej subpopulacji przedstawiono w raporcie HTA dla produktu Levemir® z 2013 roku, na podstawie, którego Prezes AOTM rekomendował finansowanie IDet we wnioskowanym wskazaniu „pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub

nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym cza-

sie” (REK 92/2013).

Zgodność z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 r.

Kryterium	Miejsce w dokumencie
§ 5. 1. Analiza ekonomiczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret drugie i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, zawiera:	
1) analizę podstawową;	Rozdział 1.4
2) analizę wrażliwości;	Rozdział 1.6
3) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku.	Rozdział 1.7
2. Analiza podstawowa zawiera:	
1) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Rozdział 1.4.1
a) oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,	Rozdział 1.4.1.1
b) oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;	Rozdział 1.4.1.2
2) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 1.4.2
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;	Nie dotyczy
4) oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 1.4.3
5) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.4.4
6) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2, oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3;	Rozdział 1.4.5; szerzej w Rozdziale 1.3
7) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.	Analizę wykonano w oparciu o model IMS CORE, do którego dostęp on-line uzyskano od Firmy Zlecającej
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, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.	Nie dotyczy
4. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3, dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
5. Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 5 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
1) z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;	Rozdział 1.4.1.1, Rozdział 1.4.2, Rozdział 1.4.3, Rozdział 1.4.4
2) bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Rozdział 1.4.1.1, Rozdział 1.4.2, Rozdział 1.4.3, Rozdział 1.4.4
6. Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna	

Kryterium	Miejsce w dokumencie
zawiera:	
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;	Nie dotyczy
2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	Nie dotyczy
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.	Nie dotyczy
7. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 1.3.5
8. Jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.	Rozdział 1.3.8.3.1
9. Analiza wrażliwości zawiera:	
1) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;	Rozdział 1.6.1
2) uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;	Rozdział 1.6.1
3) oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Rozdział 1.6.1.1, 1.6.1.2
10. Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;	Rozdziały 1.4.1.1.1.1, 1.4.1.1.2.1, 1.4.2.1.1, 1.4.2.2.1, 1.4.3, 1.5.1.1, 1.5.2.1, 1.6.1.1.1, 1.6.1.2.1, 1.6.2.1.1, 1.6.2.2.1
2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Rozdziały 1.4.1.1.1.2, 1.4.1.1.2.2, 1.4.2.1.2, 1.4.2.2.2, 1.4.3, 1.5.1.2, 1.5.2.2, 1.6.1.1.2, 1.6.1.2.2, 1.6.1.2.2.2, 1.6.2.2.2
11. Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 1.3.4
12. Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdział 1.3.8.3.1, Rozdział 1.7

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1 Cel analizy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Levemir® (insulina detemir) w terapii cukrzycy typu 2 w warunkach polskich, ze szczególnym uwzględnieniem populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną, tj. wskazania, o które ma być rozszerzona obecna populacja refundacyjna (zob. Rozdział 1.2.1).

Analiza została wykonana na zlecenie Podmiotu odpowiedzialnego, firmy Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

1.2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*Levemir APD 2014*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Levemir® ze środków publicznych.

1.2.1 Populacja

Populację docelową analizy, zgodną z określoną we wniosku o refundację leku Levemir® ze środków publicznych, stanowią chorzy na cukrzycę typu 2. Analizę przeprowadzono w podziale na dwie grupy docelowe ze względu na aktualny status refundacyjny produktu Levemir®:

- Pacjenci nieleczeni uprzednio insuliną, po niepowodzeniu terapii doustnymi lekami przeciw-cukrzycowymi – OAD; preparaty długodziałających analogów insuliny nie są obecnie refundowane w tej grupie chorych
- Pacjenci leczeni wcześniej insuliną, tj. spełniający kryteria aktualnego wskazania refundacyjnego dla długodziałających analogów insuliny („Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii”). Zgodnie z interpretacją wskazania refundacyjnego dla

leku Levemir, przedstawionym w piśmie Ministerstwa Zdrowia do Podmiotu odpowiedzialnego (MZ-PLA-460-12499-1030/LP/14), każdą insulinę (w tym analogową), która zawiera domieszkę protaminy można określić jako NPH – spełniającą kryterium do refundacji. W związku z powyższym populację uprzednio leczoną insuliną traktowano jako tożsamą z refundacyjną.

Metodykę i wyniki analizy przedstawiono w pierwszej kolejności dla populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną, tj. wskazania, o które – zgodnie z wnioskiem – ma być rozszerzona obecna populacja refundacyjna dla produktu Levemir®.

Dowody na zasadność ekonomiczną stosowania insuliny detemir u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych wcześniej insuliną przedstawiono w raporcie HTA dla produktu Levemir® z 2013 roku, na podstawie którego Prezes AOTM rekomendował finansowanie IDet we wnioskowanym wskazaniu „pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie” (REK 92/2013). Mając na uwadze zgodność między populacją docelową analizy a wnioskowanym wskazaniem („Leczenie cukrzycy typu 2”), w załączniku niniejszego raportu (Rozdział 3.1) przedstawiono również wyniki analizy ekonomicznej w populacji obecnie objętej refundacją IDet.

1.2.2 Interwencja i komparatory

Rozważaną interwencję stanowi zastosowanie insuliny detemir (produkt leczniczy Levemir® 100 j./ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie; 5 wkł. a 3ml) w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2.

Levemir® jest rozpuszczalnym, długodziałającym analogiem insuliny o wydłużonym czasie działania, stosowanym jako insulina podstawowa (bazowa). Działanie insuliny detemir polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi, występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby.

Levemir® może być stosowany samodzielnie jako insulina bazowa (*basal*) lub w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (*bolus*). Może także być stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi albo może być dodany do leczenia liraglutylem. W skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi i po dodaniu do leczenia liraglutylem, zalecane jest stosowanie raz na dobę w dawce początkowej 10 j. lub 0,1–0,2 j./kg. Dawka produktu Levemir® powinna być dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta. Jeżeli Levemir® stosowany jest jako insulina bazowa w schemacie *basal-bolus*, powinien być podawany raz lub dwa razy na dobę w zależności od zapotrzebowania pa-

cja. Dawkę produktu Levemir® należy dostosowywać indywidualnie. Levemir® jest podawany tylko podskórnie.

Insulina detemir jest stosowana jako insulina podstawowa (tzw. bazalna) zarówno w algorytmie insulinoaterapii prostej, jak również jako składowa insulinoaterapii złożonej, co stanowi 3. oraz 4. etap leczenia cukrzycy typu 2 (*SPTD 2014, Sieradzki 2012*). Obecnie refundowaną insuliną podstawową mogącą zostać zastosowaną w schemacie insulinoaterapii prostej lub złożonej jest ludzka insulina izofanowa (NPH), a w grupach z brakiem kontroli glikemii przy takim leczeniu oraz w sytuacjach występowania epizodów hipoglikemii – długodziałające analogi insuliny (detemir, glargine). Długodziałające analogi insuliny są na chwilę obecną refundowane w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę, w zakresie wskazań: Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie.

Rozważaną interwencją stanowi zastosowanie insuliny detemir (Levemir®):

- jako insuliny podstawowej dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych (insulina bazowa \pm OAD) w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych insuliną
- jako insuliny podstawowej dodanej do insuliny posiłkowej (schemat intensywnej insulinoaterapii, basal + bolus) w populacji obecnie objętej refundacją (chorzy wcześniej leczeni insuliną).

Jako, że dobór komparatorów przeprowadzony ma zostać spośród technologii stanowiących w obecnych warunkach potencjalną alternatywę, w analizie rozważono następujące komparatory dla insuliny detemir:

- w populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną:
 - insulina NPH z towarzyszącym leczeniem doustnym (OAD);
 - mieszanki insulinowe (\pm OAD).
- w populacji chorych leczonych wcześniej insuliną (obecna populacja refundacyjna):
 - insulina NPH stosowana w schemacie intensywnym (*basal-bolus*) z insuliną posiłkową;
 - mieszanki insulinowe.

Dobór komparatorów dla insuliny detemir w analizie klinicznej i ekonomicznej został omówiony szeroko w analizie problemu decyzyjnego (*Levemir APD 2014*).

W modelu nie uwzględniano przejścia na kolejne linie insulinoterapii. Ponieważ celem analizy była ocena porównawcza insulinoterapii z zastosowaniem produktu Levemir® lub alternatywnej insuliny o przedłużonym czasie działania (NPH, mieszanki insulin), a nie złożonych sekwencji leczenia, zastosowane podejście nie wydaje się stanowić ograniczenia analizy.

Należy podkreślić, że ocena będąca przedmiotem analizy nie powinna odnosić się do porównania poszczególnych schematów insulinoterapii, ale do porównania poszczególnych insulin. Ponieważ schematy z zastosowaniem długodziałających analogów insulin oraz schematy oparte na mieszankach insulin różnią się intensywnością, wyniki analizy dla porównania insuliny detemir z mieszankami insulinowymi należy traktować z ostrożnością.

Z uwagi na obecny brak refundacji produktu Lantus® we wskazaniu, o które ma być rozszerzona obecna populacja refundacyjna dla produktu Levemir® (leczenie chorych na cukrzycę typu 2, niestosujących wcześniej insuliny), w analizie nie przeprowadzono porównania długodziałających analogów (insuliny detemir i insuliny glargine).

1.2.3 Efekty zdrowotne

Miarę efektu zdrowotnego w analizie podstawowej stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *Quality Adjusted Life Years*). Ponieważ dostępne badania kliniczne dla rozważanej interwencji, w szczególności randomizowane próby z grupą kontrolną (RCT), nie dostarczały danych dotyczących istotnych klinicznie (twardych) punktów końcowych (m.in. przeżycia całkowitego, częstości występowania odległych powikłań cukrzycy), efektywność praktyczną porównywanych strategii w horyzoncie długookresowym modelowano w oparciu o oceniane w badaniach, pośrednie punkty końcowe (surogaty) o udowodnionym związku z istotnymi klinicznie punktami końcowymi. W szczególności wykorzystano następujące parametry skuteczności ocenione w analizie efektywności klinicznej:

- zmiana zawartości HbA1c względem wartości wyjściowej
- liczba epizodów hipoglikemii (łagodnej/objawowej i ciężkiej) /pacjenta/rok
- zmiana masy ciała / BMI względem wartości wyjściowej.

Dostępne z badań klinicznych parametry krótkookresowej skuteczności zostały powiązane w modelu ekonomicznym z istotnymi punktami końcowymi (zgony, powikłania, jakość życia związana ze zdrowiem) za pomocą wbudowanych równań ryzyk, umożliwiając kalkulację zyskanych lat życia skorygo-

wanych o jakość (QALY), miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w ocenie technologii medycznych (AOTM 2010) oraz odpowiadającej minimalnym wymaganiom, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, określonym w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012).

1.2.4 Aktualny sposób finansowania leku Levemir® i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Levemir® jest obecnie refundowany ze środków publicznych w zakresie wskazań „Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie” (MZ 24/06/2014). Propozycja Podmiotu odpowiedzialnego zakłada rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla insuliny detemir o leczenie chorych na cukrzycę typu 2. [REDACTED]

[REDACTED] Na chwilę obecną (czerwiec 2014 r.), podstawę limitu w grupie wyznacza preparat Lantus® 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce (kod EAN 5909990617555). Dopłata świadczeniobiorcy za produkt Levemir® przy aktualnych cenach preparatów insuliny detemir i glargine wynosi 79,17 zł (MZ 24/06/2014).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Założenia dotyczące warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir® w terapii cukrzycy typu 2 podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir® w terapii cukrzycy typu 2.

Cena zbytu netto	[Redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece, wydawany na receptę
Poziom odpłatności	[Redacted]
Grupa limitowa	[Redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted]

Analizę przeprowadzono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględniania proponowanego RSS.

[Redacted text block]

[Redacted text block consisting of seven horizontal black bars]

1.3 Metodyka

1.3.1 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną insuliny detemir przeprowadzono z wykorzystaniem walidowanego, uniwersalnego modelu IMS CORE (*Center of Outcomes Research*), udostępnionego przez Firmę Zlecającą (Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.) na potrzeby niniejszego raportu. Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z porównywanymi strategiami terapeutycznymi, charakterystyki kohorty chorych oraz wyników skuteczności klinicznej pochodzących z wykonanej analizy efektywności klinicznej produktu Levemir® (*Levemir AK 2014*). Przeprowadzono także przegląd systematyczny badań użyteczności stanów zdrowia w cukrzycy (zob. Rozdział 1.3.8.3.1).

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności oszacowania parametrów wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

W opracowaniu uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1) stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (*AOTM 2010*) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

1.3.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

W przeprowadzonej analizie klinicznej (*Levemir AK 2014*) wykazano różnice w efektywności klinicznej między terapią z udziałem insuliny detemir a refundowanymi komparatorami (insulina NPH, mieszanki insuliny), w związku z powyższym w analizie ekonomicznej uwzględniono zarówno koszty jak i wyniki zdrowotne porównywanych strategii leczenia cukrzycy typu 2.

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych, podstawową jednostką wyników zdrowotnych w modelu stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, interpretowanego jako koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (1 QALY) w przypadku zastosowania rozważanej interwencji zamiast komparatora. Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności dla porównania dwóch opcji terapeutycznych A i B stanowi iloraz różnicy kosztów (C_A i C_B) oraz wyników zdrowotnych (E_A i E_B) obu strategii, tj. wyraża się wzorem:

$$ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Lata życia skorygowane o jakość są standardowo stosowane w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego, stanowiąc rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarę efektu w analizach ekonomicznych (AOTM 2010).

Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) za jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca od 31.10.2013 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 111 381 zł ($3 \times 37\,127$ zł; *GUS 31/10/2013*).

W ramach analizy przedstawiono także oddzielnie oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia.

1.3.3 Perspektywa analizy

W analizie przyjęto perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących kosztów pośrednich cukrzycy w warunkach polskich, w analizie pominięto perspektywę społeczną.

1.3.4 Horyzont czasowy

Cukrzyca typu 2 jest chorobą przewlekłą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia. W związku z tym w analizie podstawowej kosztów-użyteczności przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zalecany przez polskie wytyczne oceny technologii medycznych w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTM 2010).

W analizie przyjęto domyślny w modelu *CORE* horyzont 50 lat jako odpowiadający w przybliżeniu horyzontowi dożywotniemu. Średni wyjściowy wiek chorych w rozważanej kohorcie wynosił ok. 60 lat, a odchylenie standardowe wieku – ok. 10 lat, co oznacza, że u 95% pacjentów losowanych z roz-

kładu (normalnego) wieku w symulacji Monte Carlo, wiek początkowy zawierał się w granicach ok. 40-80 lat. W związku z powyższym można uznać, że okres 50 lat obejmuje maksymalne dalsze przeżycie pacjentów. Należy przy tym zaznaczyć, że w zdecydowanej większości symulacji pełny horyzont 50 lat nie zostanie osiągnięty, gdyż w praktyce zgon w rozważanej kohorcie występuje znacznie wcześniej (model *CORE* uwzględnia umieralność z powodu powikłań cukrzycy oraz innych przyczyn).

W odnalezionych analizach ekonomicznych dla leku Levemir®, jako horyzont dożywotni przyjmowano okres od 30-50 lat (por. Rozdział 1.7.2).

Wpływ założenia horyzontu czasowego na wyniki testowano w analizie wrażliwości, przyjmując kolejno horyzont pośredni 10 i 30 lat.

1.3.5 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5%;
- koszty: 5%, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

1.3.6 Przeprowadzone warianty analizy

Skuteczność insuliny detemir w analizie klinicznej oceniano zarówno w oparciu o randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (RCT), jak i próby obserwacyjne (*Levemir AK 2014*). Badania RCT charakteryzują się zwykle wysoką wiarygodnością wewnętrzną, jednak z uwagi na rygorystyczne kryteria włączenia i wykluczenia oraz ścisłe monitorowanie pacjentów w próbach randomizowanych ich ograniczeniem jest wiarygodność zewnętrzna (możliwość ekstrapolowania wyników na przeciętnego chorego), dla której podstawowym źródłem informacji są wyniki badań obserwacyjnych dostarczających danych odnośnie efektywności badanej interwencji w warunkach rzeczywistej praktyki. We włączonych RCT insulinoterapię stosowano w algorytmie *treat-to-target*, z szybkim tempem intensyfikacji leczenia. Stosowanie wysokich dawek insulin przekładało się na większą redukcję HbA1c, lecz również wyższy przyrost masy ciała i częstość hipoglikemii. Istotnie, w badaniach obserwacyjnych (*SOLVE*, *PREDICTIVE*), w których dawki insulin były przeszło dwukrotnie niższe niż w RCT, obserwowano mniejszą redukcję HbA1c w stosunku do warunków eksperymentalnych, przy mniejszym wpływie na masę ciała i znacznie mniejszej liczbie hipoglikemii.

Mając na uwadze różnice między warunkami eksperymentalnych badań RCT a rzeczywistą praktyką w zakresie zużycia insuliny oraz wyników klinicznych, analizę ekonomiczną w populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną przeprowadzono w dwóch wariantach:

Analiza podstawowa (IDet vs NPH i IDet vs MIX): w oparciu o wyniki badań randomizowanych, odnalezionych w ramach wykonanego przeglądu systematycznego (*Levemir AK 2014*). Szczegółowe omówienie założeń i wartości parametrów analizy podstawowej przedstawiono w dalszej części raportu.

Analiza dodatkowa (IDet vs NPH) oparta o wyniki badań efektywności praktycznej z zastosowaniem insuliny detemir. W analizie uwzględniono dane dotyczące zużycia insuliny detemir oraz wyników klinicznych strategii z udziałem IDet, pochodzące z dwóch dużych, prospektywnych, wieloośrodkowych badań obserwacyjnych (*SOLVE* i *PREDICTIVE*), w których insulinę detemir wprowadzono i stosowano w warunkach standardowej opieki medycznej. Badanie *SOLVE* przeprowadzono w grupie 17633 pacjentów (w tym 1169 chorych z Polski) nieleczonych uprzednio insuliną. W próbie *PREDICTIVE* spośród 12981 pacjentów 3471 (27%) stosowało wyłącznie OADs (bez insuliny) – wyniki dla tej podgrupy, opisane w publikacji *Dornhorst 2008*, uwzględniono w niniejszej analizie. Szczegółowy opis badań przedstawiono w analizie efektywności klinicznej insuliny detemir (*Levemir AK 2014*).

W świetle różnic w dawkowaniu insuliny i wynikach klinicznych uzyskiwanych w warunkach eksperymentalnych oraz w rzeczywistej praktyce, analiza dodatkowa może dostarczać bardziej realistycznych oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych w ramieniu insuliny detemir. Podstawowe ograniczenie ww. analizy jest związane z faktem, że w badaniach *SOLVE* i *PREDICTIVE* nie występowała grupa kontrolna, w związku z czym dane kliniczne w ramieniu komparatora (NPH) określono pośrednio w oparciu o względny efekt IDet uzyskany w badaniach RCT (redukcja ryzyka hipoglikemii, różnica zmiany HbA1c i BMI). W przypadku braku istotnych różnic między grupami przyjmowano jednakowe wartości parametrów dla porównywanych strategii. Metodologię obliczeń i źródła danych dla parametrów modelu zestawiono w poniższej tabeli. Wartości parametrów analizy dodatkowej zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 3.8).

Tabela 2. Źródła danych wykorzystane w analizie dodatkowej.

Parametr	Wariant analizy dodatkowej	
	w oparciu o badanie <i>SOLVE</i>	w oparciu o badanie <i>PREDICTIVE</i>
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów w badaniu <i>SOLVE</i> – w pierwszej kolejności dane dla podgrupy polskich pacjentów; brakujące dane zaczerpnięte z innych źródeł (zob. Tabela 205)	Charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjentów w badaniu <i>PREDICTIVE</i> – podgrupa nieleczona uprzednio insuliną; brakujące dane zaczerpnięte z innych źródeł (zob. Tabela 208)

Parametr	Wariant analizy dodatkowej	
	w oparciu o badanie <i>SOLVE</i>	w oparciu o badanie <i>PREDICTIVE</i>
Dawkowanie insuliny	Insulina detemir – średnia końcowa dawka IDet w badaniu <i>SOLVE</i> (podgrupa polskich pacjentów) Insulina NPH – z uwagi na brak ramienia kontrolnego w badaniu <i>SOLVE</i> , założono średnią dawkę na poziomie IDet; przyjęte założenie jest zgodne z wynikami polskiego badania rynku <i>PACJENTER</i> , wskazującymi na zbliżone zużycie IDet i NPH w warunkach rzeczywistej praktyki w Polsce (odpowiednio ██████████)	Insulina detemir – średnia końcowa dawka IDet w badaniu <i>PREDICTIVE</i> (podgrupa pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną) Insulina NPH – z uwagi na brak ramienia kontrolnego w badaniu <i>PREDICTIVE</i> , założono średnią dawkę na poziomie IDet; przyjęte założenie jest zgodne z wynikami polskiego badania rynku <i>PACJENTER</i> , wskazującymi na zbliżone zużycie IDet i NPH w warunkach rzeczywistej praktyki w Polsce (odpowiednio ██████████.)
Zmiana HbA1c	Insulina detemir – średnia zmiana HbA1c w badaniu <i>SOLVE</i> (kohorta polska); Insulina NPH – z uwagi na brak ramienia kontrolnego w badaniu <i>SOLVE</i> oraz ze względu na wykazane <i>non-inferiority</i> IDet w RCT, założono jednakową zmianę HbA1c jak w ramieniu NPH	Insulina detemir – średnia zmiana HbA1c w badaniu <i>PREDICTIVE</i> (podgrupa pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną); Insulina NPH – z uwagi na brak ramienia kontrolnego w badaniu <i>PREDICTIVE</i> oraz ze względu na wykazane <i>non-inferiority</i> IDet w RCT, założono jednakową zmianę HbA1c jak w ramieniu NPH
Zmiana BMI	Insulina detemir – średnia zmiana BMI w badaniu <i>SOLVE</i> (kohorta całkowita); Insulina NPH – z uwagi na brak ramienia kontrolnego w badaniu <i>SOLVE</i> oraz istotne różnice między IDet a NPH we wpływie na masę ciała w badaniach RCT, zmianę BMI w ramieniu komparatora obliczono jako sumę zmiany BMI w IDet i różnicy zmian BMI z badań RCT	Insulina detemir – średnia zmiana BMI w badaniu <i>PREDICTIVE</i> (podgrupa pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną); Insulina NPH – z uwagi na brak ramienia kontrolnego w badaniu <i>PREDICTIVE</i> oraz istotne różnice między IDet a NPH we wpływie na masę ciała w badaniach RCT, zmianę BMI w ramieniu komparatora obliczono jako sumę zmiany BMI w IDet i różnicy zmian BMI z badań RCT
Liczba hipoglikemii (ciężkiej oraz łagodnej/objawowej) / pacjenta/rok	Insulina detemir – średnia liczba hipoglikemii w badaniu <i>SOLVE</i> (populacja całkowita); Insulina NPH – z uwagi na brak ramienia kontrolnego w badaniu <i>SOLVE</i> oraz istotne różnice między IDet a NPH w badaniach RCT, liczbę epizodów łagodnej/objawowej hipoglikemii obliczono iloraz liczby epizodów w IDet i ryzyka względnego IDet vs NPH z metaanalizy RCT; ze względu na brak istotnych różnic w RCT, liczbę hipoglikemii ciężkiej założono na poziomie IDet	Insulina detemir – średnia liczba hipoglikemii w badaniu <i>PREDICTIVE</i> (podgrupa pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną); Insulina NPH – z uwagi na brak ramienia kontrolnego w badaniu <i>PREDICTIVE</i> oraz istotne różnice między IDet a NPH w badaniach RCT, liczbę epizodów łagodnej/objawowej hipoglikemii obliczono iloraz liczby epizodów w IDet i ryzyka względnego IDet vs NPH z metaanalizy RCT; ze względu na brak istotnych różnic w RCT, liczbę hipoglikemii ciężkiej założono na poziomie IDet
Pozostałe: koszty jednostkowe leków, koszty powikłań cukrzycy i prowadzenia pacjenta, użyteczności stanów zdrowia, parametry globalne modelu (naturalna progresja parametrów fizjologicznych, równania ryzyka powi-	Jak w analizie podstawowej	

Parametr	Wariant analizy dodatkowej	
	w oparciu o badanie <i>SOLVE</i>	w oparciu o badanie <i>PREDICTIVE</i>
kłań)		

W analizie ekonomicznej nie uwzględniono wyników efektywności praktycznej pochodzących z perspektywnych badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, włączonych do analizy klinicznej (porównanie insuliny detemir z mieszanką analogów insuliny ludzkiej – badanie *A1CHIEVE* oraz z insuliną NPH – badanie *DE-LIGHT*). Ze względu na nielosowy przydział pacjentów do grup oraz fakt, że charakterystyki wpływające na wybór insuliny, czasu rozpoczęcia insulinoterapii i leczenia towarzyszącego nie były w pełni znane, wyniki ww. badań mają charakter eksploracyjny, a formalne porównania między grupami powinny być traktowane z ostrożnością (*Home 2011, Hermanns 2014*).

Analizę ekonomiczną dla populacji zgodnej z aktualnymi wskazaniami refundacyjnymi dla produktu Levemir® (pacjenci uprzednio leczeni insuliną) przeprowadzono wyłącznie w oparciu o wyniki badań RCT. Dane wejściowe i wyniki przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.1).

1.3.7 Opis modelu farmakoekonomicznego

Analizę ekonomiczną produktu Levemir® przeprowadzono poprzez adaptację do warunków polskich modelu cukrzycy IMS *CORE* (CDM; IMS Health; Bazylea, Szwajcaria), uniwersalnego, walidowanego narzędzia modelowania długookresowej progresji cukrzycy, umożliwiającego ocenę kosztów i wyników zdrowotnych różnych strategii leczenia cukrzycy w różnorodnych kohortach chorych i warunkach opieki zdrowotnej. W niniejszym rozdziale przedstawiono ogólny zarys sposobu działania modelu *CORE*. Szczegółowy opis struktury modelu oraz metod i źródeł danych zastosowanych w kalkulacjach prawdopodobieństw przejść między stanami, znajduje się m.in. w publikacji *Palmer 2004a*.

CORE Diabetes Model jest wielowarstwową aplikacją internetową powiązaną z modelem obliczeń matematycznych oraz bazą danych SQL zamieszczoną na serwerze centralnym. Dostęp on-line do modelu *CORE* możliwy jest dzięki licencji wydawanej przez twórców modelu - *CORE – Center for Outcomes Research*. Uprawnienia użytkownika obejmują wprowadzenie danych wejściowych, przeprowadzenie symulacji i uzyskanie danych wyjściowych (wyników), przy czym nie ma możliwości ingerowania w proces obliczeniowy, wykonywany na zewnętrznym serwerze. Struktura modelu oparta jest na czterech oddzielnych elementach: interfejs użytkownika, bazy danych wejściowych, procesor danych oraz bazy danych wyjściowych. Dane wejściowe wprowadzane przez użytkownika podzielone są na następujące moduły:

- Kohorta wejściowa (*Cohort*) – dane obejmujące charakterystykę początkową modelowanej populacji pacjentów: charakterystykę demograficzną (m.in. wiek, płeć, rasa), kliniczną (czas trwania cukrzycy, BMI), wartości początkowe parametrów laboratoryjnych (m.in. HbA1c, SBP, HDL, LDL, TRIG, T-CHOL), historię wcześniejszych zdarzeń makro- i mikronaczyniowych.
- Dane z poziomu pacjenta (*Patient-level data*) – moduł wykorzystywany w przypadku dostępności charakterystyk wyjściowych dla poszczególnych pacjentów, pochodzących np. z badania RCT lub rejestru.
- Dane ekonomiczne (*Economics*) – moduł obejmujący oszacowania kosztów wspólnych dla porównywanych strategii leczenia (np. kosztów powikłań, prowadzenia chorego, działań niepożądanych, diagnostyki i programów profilaktycznych oraz kosztów pośrednich), dane dotyczące dyskontowania, użyteczności stanów zdrowia i redukcji użyteczności związanej z powikłaniami cukrzycy.
- Strategia leczenia (*Treatment*) – obejmuje, wprowadzane oddzielnie dla każdej porównywanej strategii, dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, m.in. zmianę HbA1c oraz innych parametrów fizjologicznych (SBP, T-CHOL, LDL, HDL, TRIG, BMI), częstość występowania epizodów łagodnej i ciężkiej hipoglikemii oraz innych ostrych powikłań (kwasica, obrzęk); w ramach modułu możliwe jest przypisanie każdej ze strategii specyficznej wartości użyteczności związanej z leczeniem.
- Algorytm leczenia (*Treatment Algorithm*) – moduł określający sekwencję stosowania oraz kryteria przejścia na kolejne linie leczenia.
- Grupa kosztów leczenia (*Treatment Cost Group*) – moduł obejmuje zgrupowane koszty roczne porównywanych strategii leczenia; w ramach wspólnej grupy kosztów możliwe jest określenie kosztów wszystkich strategii występujących w analizie (interwencji i komparatora oraz kolejnych linii leczenia); moduł umożliwia wprowadzenie oddzielnych oszacowań kosztów leczenia w pierwszym i kolejnych latach oraz określenie dodatkowego kosztu związanego ze zmianą terapii.
- Inne postępowanie medyczne (*Other management*) – dodatkowe dane dotyczące postępowania towarzyszącego, np. odsetki pacjentów poddawanych programom prewencyjnym, parametry dokładności testów diagnostycznych (czułość, swoistość) stosowanych z związku z powikłaniami cukrzycy.
- Dane kliniczne (*Clinical*) – ogólne dane opisujące naturalną progresję choroby w modelu, m.in. związek czynników ryzyka z powikłaniami cukrzycy, długookresową progresję param-

trów fizjologicznych, wpływ leczenia towarzyszącego na przebieg choroby oraz modelowanie śmiertelności.

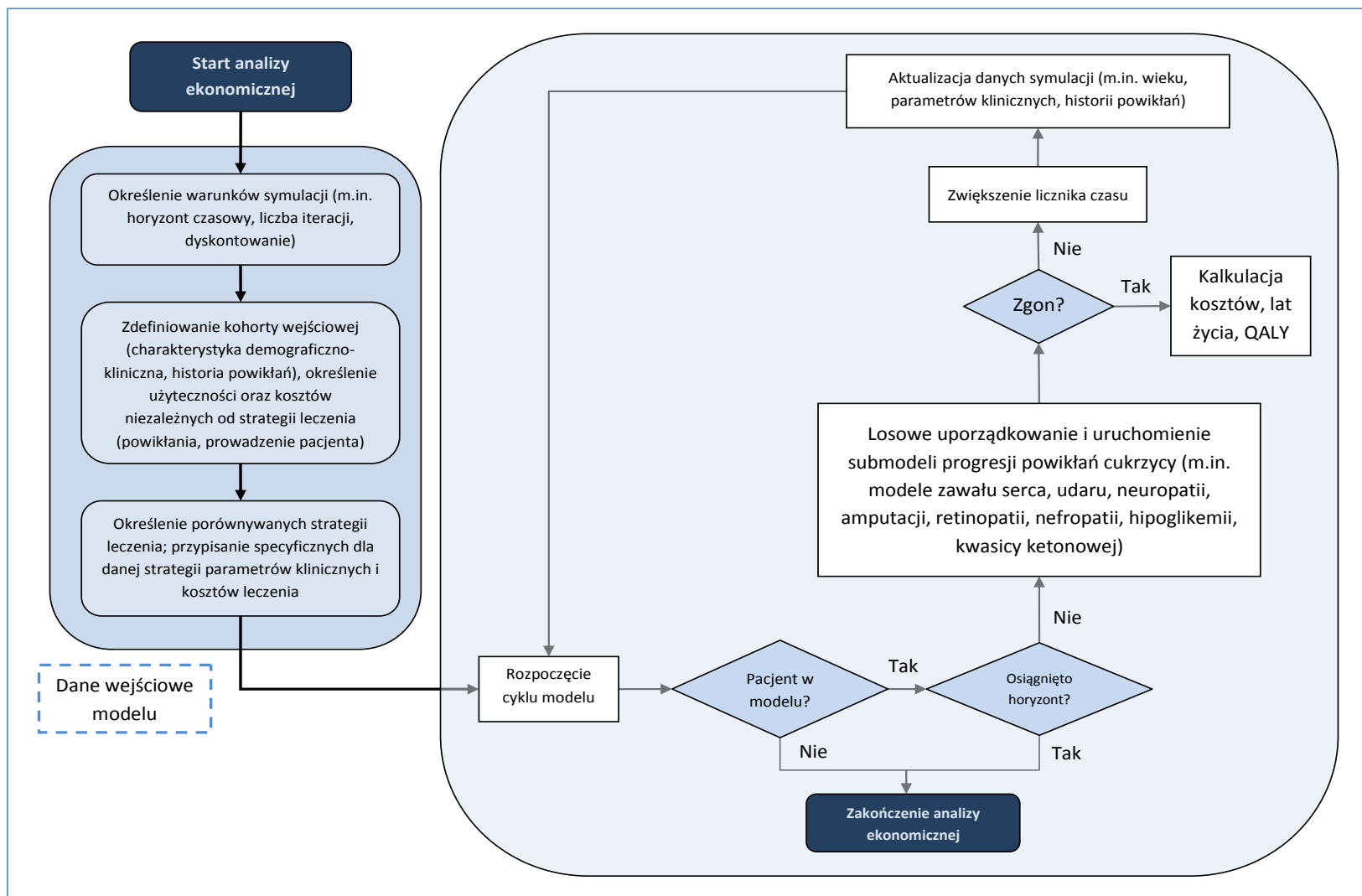
Model *CORE* jest oparty na serii submodeli, z których każdy symuluje przebieg innego przewlekłego powikłania cukrzycy. Modele te mają strukturę procesów Markowa ze zdefiniowanymi stanami zdrowotnymi, określającymi zaawansowanie progresji powikłania i/lub fazę leczenia. Przykładowo, submodel retinopatii obejmuje stany zdrowotne: brak retinopatii, retinopatia nieproliferacyjna (BDR) i proliferacyjna (PDR) oraz utrata wzroku (SVR), z dodatkowym podziałem na fazy skryningu, diagnostyki i leczenia.

W najnowszej wersji CDM (ver. 8.5+; ostatnia aktualizacja dn. 17.02.2014 r.), wykorzystanej w niniejszej analizie, wyodrębniono modele: zawału mięśnia sercowego (MI), choroby niedokrwiennej serca (anginy), zastoinowej niewydolności serca (CHF), udaru, choroby naczyń obwodowych (PVD), neuropatii, owrzodzenia stóp i amputacji, retinopatii, obrzęku plamki żółtej, zaćmy, nefropatii, hipoglikemii, kwasicy ketonowej, kwasicy mleczanowej, depresji oraz umieralności z przyczyn nie związanych z powikłaniami cukrzycy.

Szczegółowe informacje dotyczące submodeli zawartych w pierwotnej wersji modelu *CORE*, oparte na publikacji *Palmer 2004a*, przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.1). Submodel depresji wprowadzono do *CORE* w 2009 roku (wersja 7.0) i z tego względu nie został opisany w publikacji *Palmer 2004*.

Uproszczony schemat działania modelu *CORE* (zaadaptowany z publikacji *Cameron 2009*) zaprezentowano na poniższym wykresie.

Wykres 1. Uproszczony schemat modelu cukrzycy CORE.



Prawdopodobieństwa przejścia w modelu (m.in. ryzyka wystąpienia powikłań cukrzycy) zależą od wielu czynników, takich jak wyjściowa charakterystyka kliniczno-demograficzna pacjenta, czas, jaki upłynął od rozpoczęcia choroby, czy też okres przebywania w danym stanie zdrowotnym. Domyślne wartości prawdopodobieństw przejść między stanami oraz naturalnej progresji parametrów fizjologicznych w czasie (m.in. HbA1c, SBP, BMI) zostały wyznaczone na podstawie opublikowanej literatury, w szczególności dużych badań epidemiologicznych UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) i *Framingham Heart Study*.

Długość cyklu w większości submodeli wynosi 1 rok. Z uwagi na względnie wolne tempo progresji odległych powikłań cukrzycy, przedział ten można uznać za wystarczający do uchwycenia zmian badanych parametrów i odpowiadający charakterystyce procesu chorobowego. Krótszą długość cyklu zastosowano w submodelach owrzodzenia stóp (1 miesiąc) oraz hipoglikemii (3 miesiące dla ciężkiej i 1 dzień dla łagodnej hipoglikemii).

W celu uwzględnienia przewlekłej i postępującej natury cukrzycy i jej powikłań, model *CORE* łączy strukturę modelu Markowa i symulacji Monte Carlo. Ograniczenie klasycznych modeli Markowa wynika z faktu, że wymaga on zdefiniowania wzajemnie wykluczających się stanów zdrowotnych, podczas gdy u chorych w przebiegu cukrzycy często występuje kilka powikłań jednocześnie. Problem ten został rozwiązany za pomocą mikrosymulacji Monte Carlo z wykorzystaniem tzw. zmiennych śledzących (*tracker variables*), umożliwiających interakcję między różnymi submodelami powikłań. Każdy submodel Markowa uruchamiany jest jednocześnie i równolegle, przez co możliwe jest wystąpienie wielu powikłań w jednym cyklu modelu. Rozwój jednego lub większej liczby powikłań może przy tym wpływać na prawdopodobieństwa przejścia w innych submodelach (przykładowo, wystąpienie progresji nefropatii wpływa na wzrost ryzyka powikłań makronaczyniowych). Z uwagi na istniejącą interakcję między powikłaniami, kolejność uruchomienia poszczególnych submodeli jest losowa w każdym cyklu. Mikrosymulacja Monte Carlo polega na symulacji dużej liczby indywidualnych pacjentów (w niniejszej analizie modelowano kohortę 1000 pacjentów) celem wyznaczenia rozkładu (w tym średnich wartości) kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia. W celu uzyskania bardziej stabilnych wyników oraz celem przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości, we wszystkich przeprowadzonych analizach wykorzystano nieparametryczną metodę *bootstrap*, polegającą na wielokrotnym, iteracyjnym powtórzeniu procesu mikrosymulacji (w niniejszej analizie założono 1000 iteracji) i pobieraniu próbki z wyników otrzymanych w poszczególnych symulacjach Monte Carlo. Charakterystyki początkowe pacjentów losowano zgodnie z założonymi w *CORE* rozkładami prawdopodobieństwa (rozkład normalny dla wieku, czasu trwania cukrzycy, HbA1c, SBP, T-

CHOL, LDL, HDL i BMI oraz rozkład gamma dla TRIG), w oparciu o wprowadzone wartości średnie i SD (zob. *Tabela 4*).

1.3.8 Dane wejściowe modelu

W niniejszym rozdziale przedstawiono szczegółowy opis parametrów modelu wykorzystanych w analizie z uwzględnieniem badań RCT w populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną. Omówienie danych wejściowych analizy dodatkowej (w oparciu o badania efektywności praktycznej, w populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną) oraz analizy dla obecnej populacji refundacyjnej (pacjenci leczeni wcześniej insuliną) zamieszczono w oddzielnych częściach raportu (zob. odpowiednio Rozdział 3.8 i Rozdział 3.1.1).

1.3.8.1 Charakterystyka kohorty modelu

Wprowadzenia do modelu *CORE* parametry dotyczące charakterystyki początkowej kohorty pacjentów z cukrzycą typu 2, obejmują: cechy demograficzno-kliniczne, wartości wyjściowe parametrów fizjologicznych stanowiących czynniki ryzyka odległych powikłań cukrzycy oraz historię występowania mikro- i makroangiopatii.

Celem zachowania spójności z populacją, z której pochodziły dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji, charakterystykę kohorty w analizie podstawowej określono na podstawie badań randomizowanych, tj.:

- połączonej kohorty badań *Philis-Tsimikas 2006* i *Hermansen 2006* dla porównania IDet vs NPH (wartości parametrów obliczano jako średnią ważoną liczebnością chorych w badaniach)
- kohorty badania *4-T (Holman 2007, Holman 2009)* dla porównania IDet vs MIX.

Najważniejsze cechy demograficzno-kliniczne (wiek, wyjściowy poziom HbA1c i BMI, czas trwania cukrzycy, struktura płci) przedstawiono w każdym z uwzględnionych badań RCT. W publikacji badania *4-T* przedstawiono ponadto wartości początkowe większości parametrów fizjologicznych (SBP, HDL, LDL i TRIG) oraz informacje dotyczące odsetka palących i spożycia alkoholu. Dane odnośnie częstości występowania powikłań mikro- i makronaczyniowych zaprezentowano jedynie dla ogólnych kategorii (neuropatia, retinopatia, nefropatia, powikłania makronaczyniowe), bez podziału na stopnie zaawansowania. W przypadku braku odpowiednich danych w badaniach RCT, przyjęto następujące założenia:

- Wartości parametrów fizjologicznych i laboratoryjnych dla porównania IDet vs NPH (oraz T-CHOL dla porównania IDet vs MIX) zaczerpnięto z kohorty pacjentów rozpoczynających tera-

pię IDet, nieleczonych wcześniej insuliną, w największym badaniu obserwacyjnym *SOLVE* (Yale 2013); wartości lipidów przeliczono z jednostki użytej w publikacji badania *SOLVE* (mmol/L) na jednostkę wymaganą w modelu *CORE* (mg/dl);

- Dane dotyczące odsetka palących dla porównania IDet vs NPH zaczerpnięto z polskiego badania *CODIP* (Kinalska 2004);
- Zgodnie z przedstawionymi kryteriami wykluczenia (Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006, Holman 2007), do badań RCT nie włączano chorych z zaawansowanymi klinicznie powikłaniami cukrzycy. W związku z powyższym oraz z faktem, że w publikacjach nie przedstawiono szczegółowej struktury występowania powikłań cukrzycy w podziale na stopnie zaawansowania założono, że w rozważanej kohorcie chorych poszczególne powikłania mikronaczyniowe (neuropatia, retinopatia, nefropatia) występowały we wczesnej fazie zaawansowania (odpowiednio: neuropatii bez powikłań, retinopatii nieproliferacyjnej i mikroalbuminurii). Podobnie, ze względu na brak danych w podziale na poszczególne rodzaje makroangiopatii założono, że w modelowanej kohorcie występowała wyjściowo wyłącznie stabilna choroba niedokrwienna serca (angina pectoris);
- Z uwagi na brak innych danych, wartości parametrów: eGFR, hemoglobina, WBC, tętno i ilość papierosów/dzień przyjęto na poziomie domyślnym modelu *CORE*.

Wartości przyjęte w analizie podstawowej zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 3. Charakterystyka początkowa kohorty modelu (porównanie IDet vs NPH).

Parametr	Wartość: średnia (SE/SD)	Źródło
Charakterystyka demograficzno-kliniczna		
Wiek wyjściowy [lata]	59,6 (9,9)	
Czas od rozpoznania cukrzycy [lata]	10 (6,8)	łączna kohorta badań RCT: Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006
Odsetek mężczyzn	55%	
Odsetek rasy białej	96%	
Czynniki ryzyka powikłań cukrzycy		
HbA1c [%]	8,8 (0,9)	łączna kohorta badań RCT: Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006
Wskaźnik BMI [kg/m ²]	29,5 (4,4)	
Ciśnienie skurczowe krwi (SBP) [mmHg]	136 (17)	<i>SOLVE</i> (kohorta pacjentów rozpoczynających terapię IDet, nieleczonych wcześniej insuliną; Yale 2013)
Całkowity cholesterol (T-CHOL) [mg/dl]	197 (46)	

Parametr	Wartość: średnia (SE/SD)	Źródło	
HDL [mg/dl]	46 (15)		
LDL [mg/dl]	112 (39)		
Trójglicerydy (TRIG) [mg/dl]	186 (106)		
eGFR [ml/min/1.73m ²]	77,5		
Hemoglobina [gr/dl]	14,5	Wartości domyślne modelu <i>CORE</i>	
WBC [10 ⁶ /ml]	6,8		
Tętno [uderzenia/min.]	72		
Odsetek palących	13,86%	<i>Badanie CODIP</i>	
Ilość papierosów/dzień	3	Wartości domyślne modelu <i>CORE</i>	
Spożycie alkoholu [Oz/tydzień]	3	Wartości domyślne modelu <i>CORE</i>	
Historia powikłań makronaczyniowych			
Zawał serca	0%		
Angina	14,1%		
Choroba naczyń obwodowych (PVD)	0%		
Udar	0%	łączna kohorta badań RCT: <i>Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006</i>	
Niewydolność serca (HF)	0%		
Migotanie przedsionków	0%		
Przerost lewej komory (LVH)	0%		
Historia powikłań mikronaczyniowych			
Mikroalbuminuria	8,1%		
Znaczna proteinuria (GRP)	0%		
ESRD	0%		
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR)	12,3%		
Retinopatia proliferacyjna (PDR)	0%	łączna kohorta badań RCT: <i>Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006</i>	
Utrata wzroku (SVL)	0%		
Obrzęk płamki żółtej (ME)	0%		
Zaćma	0%		
Owrzodzenie bez infekcji	0%		

Parametr	Wartość: średnia (SE/SD)	Źródło
Owrzodzenie z infekcją	0%	
Owrzodzenie wyleczone	0%	
Przebyta amputacja	0%	
Neuropatia	15,7%	

Tabela 4. Charakterystyka początkowa kohorty modelu (porównanie IDet vs MIX).

Parametr	Wartość: średnia (SE/SD)	Źródło
Charakterystyka demograficzno-kliniczna		
Wiek wyjściowy [lata]	61,7 (9,8)	
Czas od rozpoznania cukrzycy [lata]	9 (5,2)	badanie 4-T (Holman 2007)
Odsetek mężczyzn	64,1%	
Odsetek rasy białej	92,2%	
Czynniki ryzyka powikłań cukrzycy		
HbA1c [%]	8,5 (0,8)	
Wskaźnik BMI [kg/m ²]	29,8 (4,6)	badanie 4-T (Holman 2007)
Ciśnienie skurczowe krwi (SBP) [mmHg]	138 (17)	
Całkowity cholesterol (T-CHOL) [mg/dl]	197 (46)	SOLVE (kohorta pacjentów rozpoczynających terapię IDet, nieleczonych wcześniej insuliną; Yale 2013)
HDL [mg/dl]	39,4 (9,7)	
LDL [mg/dl]	93 (27)	badanie 4-T (Holman 2007)
Trójglicerydy (TRIG) [mg/dl]	135 (70)	
eGFR [ml/min/1.73m ²]	77,5	
Hemoglobina [gr/dl]	14,5	Wartości domyślne modelu CORE
WBC [10 ⁶ /ml]	6,8	
Tętno [uderzenia/min.]	72	
Odsetek palących	15,4%	badanie 4-T (Holman 2007)
Ilość papierosów/dzień	3	Wartości domyślne modelu CORE
Spożycie alkoholu [Oz/tydzień]	5	badanie 4-T (Holman 2007)

Parametr	Wartość: średnia (SE/SD)	Źródło
Historia powikłań makronaczyniowych		
Zawał serca	0%	badanie 4-T (Holman 2007)
Angina	19,5%	
Choroba naczyń obwodowych (PVD)	0%	
Udar	0%	
Niewydolność serca (HF)	0%	
Migotanie przedsionków	0%	
Przerost lewej komory (LVH)	0%	
Historia powikłań mikronaczyniowych		
Mikroalbuminuria	9,6%	badanie 4-T (Holman 2007)
Znaczna proteinuria (GRP)	0%	
ESRD	0%	
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR)	17,2%	
Retinopatia proliferacyjna (PDR)	0%	
Utrata wzroku (SVL)	0%	
Obrzęk płamki żółtej (ME)	0%	
Zaćma	0%	
Owrzodzenie bez infekcji	0%	
Owrzodzenie z infekcją	0%	
Owrzodzenie wyleczone	0%	
Przebyta amputacja	0%	
Neuropatia	19,1%	

Poniżej zamieszczono porównawcze zestawienie głównych charakterystyk kliniczno-demograficznych, pochodzących z polskiej kohorty badania SOLVE oraz badań randomizowanych (wartości uśrednione z poszczególnych RCT).

Tabela 5. Zestawienie charakterystyki kliniczno-demograficznej chorych leczonych insuliną detemir w badaniach klinicznych.

Parametr	Badanie SOLVE (kohorta polska)	Badania RCT: IDet + OAD vs NPH + OAD	Badania RCT: IDet + OAD vs MIX + OAD
Wiek wyjściowy [lata]	60,3	59,6	61,7
Czas od rozpoznania cukrzycy [lata]	8	10	9
Odsetek mężczyzn	57%	55%	64%
HbA1c [%]	8,4	8,8	8,5
Wskaźnik BMI [kg/m ²]	30,8	29,5	29,8

Porównanie wskazuje na zbliżoną strukturę kliniczno-demograficzną kohorty badań klinicznych, wykorzystanych jako podstawowe źródło oszacowań skuteczności insuliny detemir w modelu, z populacją polskich pacjentów rozpoczynających terapię IDet w warunkach rzeczywistych (kohorta badania obserwacyjnego SOLVE).

W analizie dodatkowej, przeprowadzonej w oparciu o dane efektywności praktycznej z badań obserwacyjnych (SOLVE, PREDICTIVE), charakterystykę kohorty zaczerpnięto konsekwentnie z badań SOLVE i PREDICTIVE. W przypadku badania SOLVE wykorzystano w pierwszej kolejności dane dla subpopulacji polskich pacjentów, a tam, gdzie nie były dostępne, z populacji łącznej. Charakterystykę kohorty modelu w wariantach dodatkowych przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.8).

1.3.8.2 Parametry skuteczności klinicznej

Wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych strategii leczenia cukrzycy typu 2 określono w oparciu o wyniki wykonanej analizy efektywności klinicznej insuliny detemir (Levemir AK 2014).

Zestawienie badań RCT, wykorzystanych jako źródło danych klinicznych w analizie podstawowej, zamieszczono w poniższej tabeli. Szczegółowy opis metodyki badań znajduje się w analizie klinicznej leku Levemir® (Levemir AK 2014).

Tabela 6. Zestawienie badań RCT, wykorzystanych jako źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym (populacja chorych nieleczonych wcześniej insuliną).

Porównanie	Badanie	Interwencja	Komparator	Okres obserwacji
IDet + OAD vs NPH + OAD	Philis-Tsimikas 2006	detemir (bazowa) we wstrzyknięciu, 1 × dziennie przed śniadaniem lub wieczorem + OAD w stabilnych dawkach	insulina izofanowa (NPH) (bazowa) we wstrzyknięciu, 1 × dziennie wieczorem + OAD w stabilnych dawkach	20 tygodni

Porównanie	Badanie	Interwencja	Komparator	Okres obserwacji
	<i>Hermansen 2006</i>	detemir (bazowa), we wstrzyknięciu po skórnym 2 × dziennie, przed śniadaniem i wieczorem + OAD	insulina izofanowa (NPH) (bazowa), we wstrzyknięciu podskórnym 2 × dziennie, przed śniadaniem i wieczorem + OAD	26 tygodni
(IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD	<i>Holman 2007, Holman 2009 (4-T)</i>	detemir (bazowa) we wstrzyknięciu, 1 × dziennie przed snem + OAD; po 24 tygodniach możliwość dodania drugiej insuliny (insulina bolusowa) w przypadku nieackceptowalnej hiperglikemii	mieszanka insuliny aspart z zawiesiną protaminową aspart w stosunku 30%:70% (BIAsp30) we wstrzyknięciu 2 × dziennie bezpośrednio przed posiłkami + OAD; po 24 tygodniach możliwość dodania drugiej insuliny (insulina bolusowa) w przypadku nieackceptowalnej hiperglikemii	1 rok (<i>Holman 2007</i>), 3 lata (<i>Holman 2009</i>)

Dla każdej z rozważanych w analizie strategii leczenia określono wartości następujących parametrów skuteczności klinicznej:

- zmianę zawartości HbA1c względem wartości wyjściowej (lub – alternatywnie – odsetka pacjentów osiagających docelową wartość HbA1c)
- zmianę BMI względem wartości wyjściowej
- liczbę epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na 100 pacjento-lat leczenia, z wyszczególnieniem przypadków ciężkiej i łagodnej/objawowej hipoglikemii.

W modelu *CORE* możliwe było ponadto uwzględnienie wpływu leczenia na inne parametry fizjologiczne: ciśnienie skurczowe krwi (SBP), całkowity cholesterol (T-CHOL), HDL, LDL i trójglicerydy. Dane dotyczące wpływu insulinoterapii na SBP, HDL, LDL i trójglicerydy były dostępne jedynie w badaniu *4-T*, dlatego dla porównania IDet vs NPH założono brak zmiany wartości parametrów fizjologicznych związanej ze stosowaniem porównywanych strategii leczenia. Niezależnie od założenia dotyczącego zmiany początkowej, w modelu *CORE* uwzględniano naturalną progresję parametrów fizjologicznych w czasie, modelowaną w oparciu o długookresowe badania Framingham i/lub UKPDS.

1.3.8.2.1 Insulina detemir vs insulina NPH

Parametry kliniczne modelu zaczerpnięto z dwóch badań RCT włączonych do analizy efektywności klinicznej: *Phillis-Tsimikas 2006* i *Hermansen 2006*, porównujących insulinę detemir i NPH w terapii dodanej do OAD (insulinoterapia prosta). W badaniu *Phillis-Tsimikas 2006* insulinę detemir stosowano w dwóch alternatywnych schematach – rano lub wieczorem, natomiast NPH podawano w godzinach wieczornych. Ponieważ wybór godzin podawania insuliny bazowej jest uwarunkowany głównie czynnikami klinicznymi, m.in. dynamiką rozwoju hipoglikemii (przykładowo u osób starszych, dla których

głównym zagrożeniem jest hipoglikemia występująca w nocy, insulinę tę podaje się zwykle rano), insulina stosowana rano nie będzie w praktyce zastępować wieczornego NPH. W związku z powyższym w analizie ekonomicznej uwzględniono z badania *Philis-Tsimikas 2006* wyłącznie wyniki dla insulin stosowanych wieczorem.

1.3.8.2.1.1 Zmiana HbA1c

W metaanalizie dwóch badań randomizowanych, oceniających skuteczność insuliny detemir jako terapii dodanej do OAD (*Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006*), zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w zakresie zmiany zawartości HbA1c między schematami IDet + OAD i NPH + OAD. Obliczona średnia różnica zmian zawartości hemoglobiny glikowanej wyniosła 0,12 (95% CI: 0,02; 0,22), co oznacza, że w grupie stosującej insulinę NPH redukcja HbA1c jest średnio o 0,12% większa niż w grupie insuliny detemir (*Levemir AK 2014*). Należy jednak zaznaczyć, że w obu włączonych badaniach wykazano nie mniejszą skuteczność insuliny detemir względem komparatora zgodnie z określonymi w badaniach progami *non-inferiority*. W związku z powyższym, w analizie podstawowej założono jednakowy poziom kontroli glikemii w obu grupach. Poniżej zestawiono dane z badań RCT dotyczące zmiany zawartości HbA1c po 6 miesiącach leczenia.

Tabela 7. Średnie zmiany stężenia HbA1c w badaniach RCT (insulina detemir + OAD vs insulina NPH + OAD).

Badanie	Leczenie	N	Zmiana HbA1c [%]	
			średnia	SD
<i>Hermansen 2006</i>	Insulina detemir + OAD	230	-1,8	-
	Insulina NPH + OAD	232	-1,9	-
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	Insulina detemir + OAD	169	-1,48	1,01
	Insulina NPH + OAD	164	-1,74	1,08

W związku z założeniem jednakowej kontroli glikemii, zmianę HbA1c w porównywanych grupach obliczono jako średnią wartości zmian HbA1c dla wszystkich grup z badań RCT, ważonych liczebnością pacjentów w poszczególnych ramionach. Średnia zmiana zawartości HbA1c dla połączonych grup IDet i NPH wyniosła -1,75%.

Wartość HbA1c po pierwszym roku leczenia w modelu obliczano jako sumę wyjściowej zawartości HbA1c (określonej w charakterystyce kohorty, zob. **Tabela 3**) oraz obliczonej zmiany HbA1c dla danej strategii. W każdym kolejnym cyklu modelu, wartość HbA1c aktualizowano zgodnie z naturalną pro-

gresją HbA1c, określoną domyślnie w modelu *CORE* w oparciu o badanie UKPDS z użyciem wieloczynnikowego modelu efektów losowych.

W analizie wrażliwości dodatkowo testowano alternatywny model naturalnej progresji HbA1c dostępny w modelu *CORE*, zgodnie z którym tempo rocznej progresji jest stałe w czasie (liniowe) i wynosi 0,15%/rok. Model liniowy zakłada utrzymywanie bezwzględnej różnicy w HbA1c, uzyskanej w początkowej fazie leczenia, na stałym poziomie, podczas gdy model podstawowy jest konserwatywny z punktu widzenia terapii poprawiającej kontrolę glikemii, co wynika z faktu, że różnice między grupami zanikają z czasem; innymi słowy, progresja HbA1c w modelu efektów losowych jest nieco szybsza w grupie z wyższą początkową redukcją HbA1c.

1.3.8.2.1.2 Zmiana BMI

We badaniach RCT włączonych do analizy klinicznej (*Levemir AK 2014*) oceniano wpływ porównywanych interwencji na masę ciała pacjentów, jednak nie przedstawiono danych dotyczących zmiany wskaźnika masy ciała (BMI). Z tego powodu, zmiany wskaźnika masy ciała dla strategii IDet + OAD oraz NPH + OAD oszacowano w sposób pośredni, wykorzystując publikowane wartości zmian masy ciała oraz średnie wyjściowe wartości masy ciała i BMI. Uzasadnieniem dla przyjęcia w modelu różnych wartości zmiany BMI w ramionach insuliny detemir i komparatora są istotne statystycznie różnice w zakresie zmiany masy ciała, wykazane w analizie efektywności klinicznej (zob. *Levemir AK 2014*). Kalkulacje zmiany wskaźnika masy ciała oparto na założeniu, że średnia procentowa zmiana BMI jest równa średniej procentowej zmianie masy ciała. Założenie to jest uzasadnione faktem, że BMI jest liniową funkcją masy ciała. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku obliczeń na średnich wartościach, zależność ta jest spełniona jedynie w sposób przybliżony z uwagi na zmienność wzrostu chorych w rozważanej populacji. Zgodnie z opisanymi założeniami, zmianę ΔBMI dla każdej strategii leczenia obliczano w następujący sposób

$$\Delta BMI = \Delta mc \cdot \frac{BMI_{\text{baseline}}}{mc_{\text{baseline}}},$$

gdzie Δmc , BMI_{baseline} i mc_{baseline} oznaczają kolejno średnią bezwzględną zmianę masy ciała [kg], średnią wyjściową wartość BMI [kg/m^2] oraz średnią wyjściową masę ciała [kg] pacjentów.

Szczegółowe dane dotyczące zmiany masy ciała z badań RCT (insulina bazowa + OAD) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Zmiana masy ciała w schematach insulina bazowa + OAD w badaniach RCT.

Badanie	Insulina detemir + OAD				Insulina NPH + OAD				Różnica zmian [kg] (DET vs NPH)
	N	wyjściowa m.c. [kg]	Zmiana masy ciała [kg]	%	N	wyjściowa m.c. [kg]	Zmiana masy ciała [kg]	%	
Hermansen 2006	226	82,7	1,2	1,5%	223	82,5	2,8	3,4%	-1,58 (95% CI; -2,18; -0,98)
Philis-Tsimikas 2006	169	83,5	0,7	0,8%	164	85,3	1,6	1,9%	-0,9 (p=0,005)

Obliczenie zmiany wskaźnika masy ciała dla strategii IDet + OAD oraz NPH + OAD zgodnie z opisaną metodą, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kalkulacja zmiany BMI w schematach insulinoterapii prostej w skojarzeniu z OAD.

Badanie	Insulina detemir + OAD				Insulina NPH + OAD			
	N	wyjściowe BMI [kg/m ²]	Zmiana BMI %	[kg/m ²]	N	wyjściowe BMI [kg/m ²]	Zmiana BMI %	[kg/m ²]
Hermansen 2006	226	28,9	1,5%	0,42	223	29,0	3,4%	0,98
Philis-Tsimikas 2006	169	29,7	0,8%	0,25	164	30,4	1,9%	0,57
SUMA	395	-	-	0,35	387	-	-	0,81

Podsumowując, przyjęta w analizie opartej na wynikach badań randomizowanych, bezwzględna zmiana BMI względem wartości wyjściowej wynosi, dla poszczególnych strategii leczenia:

- 0,35 kg/m² (insulina detemir + OAD)
- 0,81 kg/m² (insulina NPH + OAD).

W ramach analizy wrażliwości rozważano warianty minimalnego i maksymalnego efektu insuliny detemir w zakresie redukcji BMI, modyfikując podstawową wartość zmiany wskaźnika masy ciała w ramieniu insuliny detemir. Szczegóły obliczeń oraz wartości przyjęte w analizie wrażliwości przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.9.1, Tabela 211).

Wartość wskaźnika masy ciała po pierwszym roku leczenia w modelu obliczano jako sumę wyjściowego BMI (określonego w charakterystyce kohorty, zob. Tabela 4) oraz obliczonej zmiany BMI dla danej strategii. Zgodnie z domyślnym założeniem modelu CORE, wartość BMI nie ulega zmianie w kolejnych

cyklach modelu, przy czym model umożliwia wprowadzenie oszacowań własnych naturalnej progresji wskaźnika masy ciała w czasie.

1.3.8.2.1.3 Częstość łagodnej/objawowej i ciężkiej hipoglikemii

Częstość występowania hipoglikemii dla każdej z rozważanych strategii leczenia w modelu wprowadzono do modelu *CORE* w postaci liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii w przeliczeniu na 100 pacjent-to-lat oraz liczby łagodnych/objawowych (tj. innych niż ciężkie) epizodów hipoglikemii w tej samej jednostce czasu.

Epizody ciężkiej hipoglikemii

Ciężką hipoglikemię definiowano w badaniach RCT jako zdarzenie hipoglikemii wymagające leczenia z udziałem osób trzecich. Częstość występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii we włączonych próbach randomizowanych była generalnie niska, a badania nie miały odpowiedniej mocy do wykazania różnic między porównywanymi grupami. Przeprowadzone metaanalizy ryzyka względnego hipoglikemii dla strategii leczenia insuliną detemir jako terapii dodanej do OAD nie wykazały istotnych statystycznie różnic między grupami detemiru oraz klasycznej insuliny bazowej. W związku z powyższym, w modelu przyjęto jednakowe częstości ciężkich epizodów w ramionach detemiru i komparatora, obliczone jako średnią z poszczególnych RCT ważoną liczebnością pacjentów w badaniach. Dane z poszczególnych badań zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 10. Częstość występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii w badaniach RCT (insulina bazowa + OAD).

Badanie	Okres obserwacji dla hipoglikemii [tyg.]	Leczenie	N	Liczba epizodów	Liczba osobo-lat
<i>Hermansen 2006</i>	24	Insulina detemir + OAD	237	1	100,0 *
		Insulina NPH + OAD	238	8	100,0 *
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	20	Insulina detemir + OAD	169	2	63,1 **
		Insulina NPH + OAD	164	0	58,8 **
Suma			808	11	321,9

* obliczenia własne na podstawie liczby epizodów i średniej liczby epizodów/osoborok (odpowiednio 0,01 i 0,08 w grupach DET i NPH; *Hermansen 2006*)

** przyjęto jak dla epizodów hipoglikemii ogółem (zob. Tabela 11)

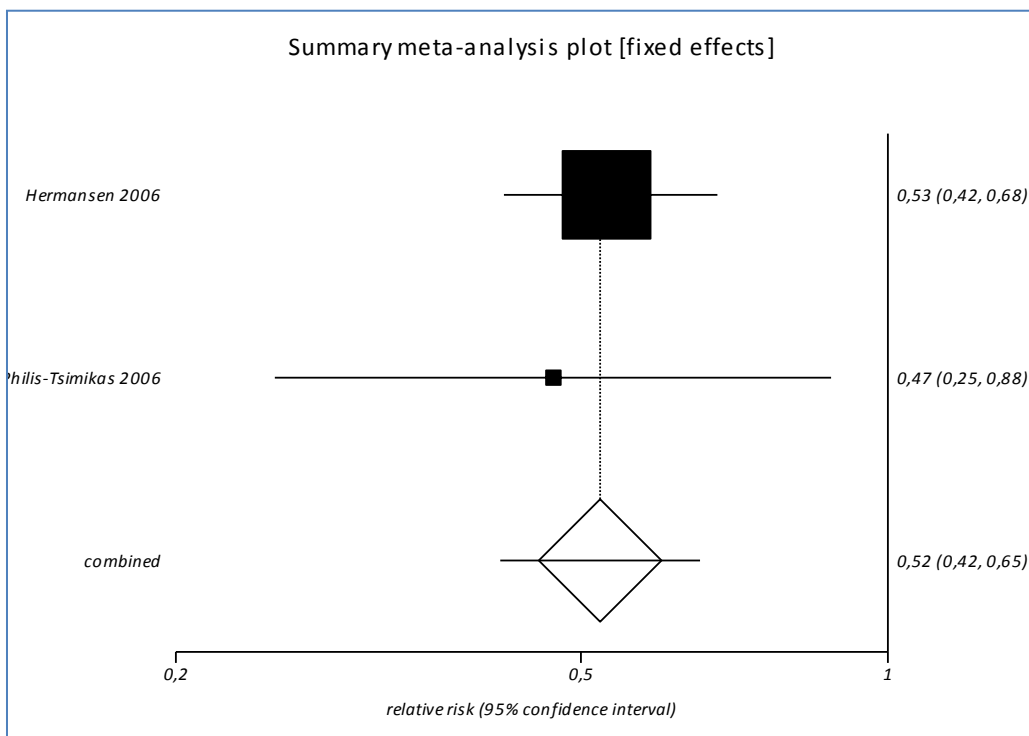
Ostatecznie, liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii w przeliczeniu na 100 pacjento-lat, obliczona na podstawie łącznej liczby epizodów i łącznej liczby osobo-lat obserwacji w badaniach RCT, wynosi:

- 11 epizodów / 321,9 pacjento-lat × 100 pacjento-lat = 3 epizody / 100 pacjento-lat (zob. **Tabela 10**) - Insulina detemir + OAD oraz Insulina NPH + OAD.

Epizody łagodnej/objawowej hipoglikemii

W przeprowadzonej w analizie efektywności klinicznej metaanalizie badań RCT dla częstości hipoglikemii ogółem wykazano istotną statystycznie redukcję częstości hipoglikemii u pacjentów stosujących Levemir® jako terapię dodaną do OAD (RR = 0,52), w porównaniu z klasyczną insuliną podstawową (*Levemir AK 2014*). Obliczony parametr RR oznacza tutaj iloraz częstości epizodów (z ang. *rate ratio*; tzw. częstość względną, stanowiącą jedną z miar ryzyka względnego dla punktów końcowych typu liczba / częstość zdarzeń). Wykres metaanalizy przedstawiono poniżej.

Wykres 2. Ryzyko względne wystąpienia hipoglikemii (wszystkie epizody) - metaanaliza badań RCT (insulina detemir + OAD vs insulina NPH + OAD)



Należy zwrócić uwagę, że definicje hipoglikemii ogółem różniły się nieco pomiędzy włączonymi RCT: w publikacji *Philis-Tsimikas 2006* uwzględniano jedynie epizody objawowe potwierdzone stężeniem glukozy w osoczu $\leq 3,0$ mmol/l, natomiast w badaniu *Hermansen 2006* uwzględniano wszystkie epizody objawowe, zarówno z poziomem glukozy $\leq 3,0$ mmol/l (epizody łagodne – *minor*), jak i $\geq 3,1$ mmol/l (epizody wyłącznie objawowe – *symptomatic only*).

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe oszacowania łącznej liczby epizodów hipoglikemii oraz osobo-czasu obserwacji w poszczególnych badaniach randomizowanych.

Tabela 11. Częstość występowania epizodów hipoglikemii w badaniach RCT (insulina bazowa + OAD).

Badanie	Okres obserwacji dla hipoglikemii [tyg.]	Insulina detemir + OAD			Insulina NPH + OAD			RR [95% CI] (DET vs NPH)
		N	Liczba epizodów	Liczba osobo-lat	N	Liczba epizodów	Liczba osobo-lat	
<i>Hermansen 2006</i>	24	237	908	105,6 *	238	1 688	105,8 *	0,53 (95% CI: 0,42; 0,68)
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	20	169	82	63,1 *	164	153	58,8 *	0,47 (95% CI: 0,25; 0,88)
<i>SUMA</i>	-	406	990	168,7	402	1 841	164,6	0,52 (95% CI: 0,42; 0,65) #

* obliczenia własne na podstawie liczby epizodów i średniej liczby epizodów/osoborok (odpowiednio 1,3 i 2,6 w grupach DET (wieczoren) i NPH w *Philis-Tsimikas 2006* oraz 8,60 i 15,96 w grupach DET i NPH; *Hermansen 2006*)

metaanaliza RR (model fixed)

Z uwagi na istotne różnice pomiędzy grupami detemiru i komparatora, częstości epizodów łagodnej/objawowej hipoglikemii obliczono oddzielnie dla strategii z i bez insuliny Levemir®, w następujących krokach:

- Dla każdego z badań RCT wyznaczono liczbę epizodów hipoglikemii ogółem oraz liczbę osobo-lat obserwacji w ramieniu komparatora (zob. **Tabela 11**)
- Ważoną częstość hipoglikemii ogółem w ramieniu komparatora, w przeliczeniu na 100 osobo-lat, obliczano jako iloraz sumy epizodów oraz sumy osobo-lat obserwacji ze wszystkich badań, pomnożony przez 100 (zob. **Tabela 11**)
- Częstość hipoglikemii ogółem / 100 osobo-lat dla strategii z zastosowaniem insuliny detemir obliczano jako iloczyn częstości hipoglikemii w ramieniu komparatora oraz wartości ryzyka względnego hipoglikemii dla porównania insuliny detemir i komparatora.
- Częstość epizodów łagodnej/objawowej hipoglikemii dla każdej ze strategii obliczano jako różnicę częstości wszystkich oraz ciężkich epizodów.

Oszacowane tym sposobem liczby epizodów łagodnej/objawowej hipoglikemii w przeliczeniu na 100 pacjento-lat wynoszą (szczegóły obliczeń – zob. **Tabela 12**):

- 1 115 epizodów / 100 pacjento-lat (insulina NPH + OAD)
- 578 epizodów / 100 pacjento-lat (insulina detemir + OAD).

W ramach analizy wrażliwości rozważano warianty minimalnego i maksymalnego efektu insuliny detemir, modyfikując podstawowe oszacowania liczby epizodów w ramieniu IDet + OAD. Zakres wartości w analizie wrażliwości obliczono w oparciu o odpowiednio górne i dolne granice 95% przedziałów ufności dla ryzyka względnego wystąpienia hipoglikemii ogółem (zob. **Wykres 2**). Szczegóły obliczeń oraz wartości przyjęte w analizie wrażliwości przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.9.1, **Tabela 212**).

Hipoglikemia – zestawienie zbiorcze

W poniższej tabeli podsumowano oszacowania liczby epizodów ciężkiej i łagodnej/objawowej hipoglikemii w jednostce 100 pacjento-lat, przyjęte w podstawowym wariantcie analizy opartej na wynikach badań randomizowanych, w poszczególnych strategiach leczenia rozważanych w modelu.

Tabela 12. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – zestawienie (insulina bazowa + OAD).

Strategia leczenia	Liczba wszystkich epizodów hipoglikemii / 100 osobołat *	Liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii / 100 osobołat **	Liczba epizodów łagodnej/objawowej hipoglikemii / 100 osobołat
Insulina NPH + OAD	$1\ 841 / 164,6 \times 100 = 1\ 118$	$11 / 321,9 \times 100 = 3$	$1\ 118 - 3 = 1\ 115$
Insulina detemir + OAD	$1\ 118 \times 0,52 = 581$	3	$581 - 3 = 578$

* w grupie NPH: liczba epizodów/100 osobołat = (całkowita liczba epizodów w ramionach leczenia NPH w RCT) / (całkowita liczba osobołat obserwacji w ramionach leczenia NPH w RCT) \times 100 osobołat; w grupie IDet: liczba epizodów/100 osobołat = RR \times liczba epizodów/100 osobołat w grupie NPH; szczegółowe dane z badań RCT – zob. **Tabela 11**

** w grupach NPH i DET: liczba ciężkich epizodów /100 osobołat = (całkowita liczba epizodów w ramionach leczenia NPH lub DET w RCT) / (całkowita liczba osobołat obserwacji w ramionach leczenia NPH lub DET w RCT) \times 100 osobołat; szczegółowe dane z badań RCT – zob. **Tabela 10**

1.3.8.2.1.4 Parametry kliniczne w oparciu o badania RCT - zestawienie

Zbiorcze zestawienie omówionych wartości parametrów klinicznych w modelu dla porównania insuliny detemir z NPH, w oparciu o wyniki badań randomizowanych, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Parametry skuteczności klinicznej w oparciu o badania RCT – IDet + OAD vs NPH + OAD.

Parametr kliniczny	Insulina detemir	Insulina NPH	Uzasadnienie
Średnia zmiana HbA1c [%]	-1,75		wykazane non-inferiority w RCT (<i>Levemir AK 2014</i>)
Średnia zmiana BMI [kg/m ²]	0,35	0,81	IS (dla mc.); metaanaliza RCT (<i>Levemir AK 2014</i>)
Średnia liczba łagodnych epizodów hipoglikemii /100 pacjentów/rok	578	1 115	IS; metaanaliza RCT (<i>Levemir AK 2014</i>)

Parametr kliniczny	Insulina detemir	Insulina NPH	Uzasadnienie
Średnia liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii /100 pacjentów/rok	3		NS; metaanaliza RCT (<i>Levemir AK 2014</i>)

Zestawienie parametrów klinicznych w analizie dodatkowej opartej na badaniach obserwacyjnych przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.8).

1.3.8.2.2 Insulina detemir vs mieszanki insuliny

Parametry kliniczne modelu dla porównania insuliny detemir i mieszanek insuliny pochodzą z pojedynczej próby RCT włączonej do analizy efektywności klinicznej (*Levemir AK 2014*): badania 4-T dla porównania IDet + OAD vs mieszanka insuliny (2x/d) + OAD (z możliwością dalszej intensyfikacji leczenia z zastosowaniem insuliny bolusowej w przypadku nieakceptowanej hiperglikemii).

W wariancie podstawowym wykorzystano dane z maksymalnego okresu obserwacji 4-T (3 lat), przedstawione w publikacji *Holman 2009*, natomiast w wariancie analizy wrażliwości rozważono wyniki z horyzontu 1-rocznego (*Holman 2007*). W przypadku braku istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie kontroli glikemii, zmiany masy ciała lub częstości hipoglikemii, w obu porównywanych ramionach wprowadzono jednakowe wartości odpowiednich parametrów skuteczności.

1.3.8.2.2.1 Kontrola glikemii

W przypadku porównania insuliny detemir oraz mieszanek insuliny w terapii dodanej do OAD, zastosowano alternatywne podejście dostępne w modelu *CORE (treatment-to-target approach)*, polegające na wprowadzeniu (zamiast średniej zmiany HbA1c) odsetków pacjentów osiągających określony próg docelowej wartości HbA1c. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi leczenia cukrzycy, celem terapii cukrzycy typu 2 w zakresie glikemii jest osiągnięcie kryterium wyrównania gospodarki węglowodanowej, wynoszącego $\leq 7\%$ (*SPTD 2014*). Po 3 latach obserwacji w badaniu 4-T, docelowe stężenie HbA1c $\leq 7\%$ osiągnęło 63,2% pacjentów w ramieniu detemiru oraz 49,4% chorych w grupie stosującej mieszanki insuliny (RB=1,28 (95% CI: 1,09; 1,51); p=0,02; *Levemir AK 2014*). Odsetki te przyjęto w modelu dla porównania (IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD.

Wartości rozważane w analizie wrażliwości przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.9.1, Rozdział 3.9.2).

1.3.8.2.2.2 Zmiana BMI

W badaniu RCT porównującym insulinę detemir z mieszankami insuliny oceniano wpływ porównywanych interwencji na masę ciała pacjentów, jednak nie przedstawiono danych dotyczących zmiany

wskaźnika masy ciała (BMI). W związku z powyższym, zmianę BMI oszacowano w sposób pośredni, wykorzystując publikowane wartości zmian masy ciała oraz średnie wyjściowe wartości masy ciała i BMI. Sposób obliczeń został opisany w rozdziale dotyczącym porównania IDet vs NPH (zob. Rozdział 1.3.8.2.1.2).

Szczegółowe dane dotyczące zmiany masy ciała z badań RCT zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Zmiana masy ciała w badaniach RCT: IDet vs MIX.

Badanie	Insulina detemir				Mieszanki insuliny				Różnica zmian [kg] (DET vs MIX)
	N	wyjściowa m.c. [kg]	Zmiana masy ciała [kg]	%	N	wyjściowa m.c. [kg]	Zmiana masy ciała [kg]	%	
4-T	234	85,5	3,6	4,2%	235	86,9	5,7	6,6%	-2,1 (95% CI: -3,57; -0,63); p=0,005

Obliczenie zmiany wskaźnika masy ciała dla strategii IDet oraz MIX zgodnie z opisaną metodą, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Kalkulacja zmiany BMI: IDet vs MIX.

Badanie	IDet			MIX		
	wyjściowe BMI [kg/m ²]	Zmiana BMI %	Zmiana BMI [kg/m ²]	wyjściowe BMI [kg/m ²]	Zmiana BMI %	Zmiana BMI [kg/m ²]
4-T	29,7	4,2%	1,25	30,2	6,6%	1,98

Wartości rozważane w analizie wrażliwości przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.9.1, Rozdział 3.9.2).

1.3.8.2.2.3 Częstość łagodnej/objawowej i ciężkiej hipoglikemii

W badaniu 4-T nie zaobserwowano istotnych różnic w ocenie częstości epizodów ciężkiej hipoglikemii, definiowanej jako zdarzenie hipoglikemii wymagające leczenia z udziałem osób trzecich (*Levemir AK 2014*). W związku z tym liczbę ciężkich epizodów przyjęto na jednakowym poziomie dla porównywanych strategii leczenia. Częstość ciężkiej hipoglikemii (Grade 3) przedstawiono jedynie w postaci median, wynoszących 0 w każdym z ramion leczenia.

W horyzoncie trzech lat leczenia w badaniu 4-T zaobserwowano istotnie niższą częstość łagodnych (Grade 2) epizodów hipoglikemii w ramieniu IDet w porównaniu z grupą stosującą mieszanki insuliny ($p < 0,001$). Mediana liczby zdarzeń wyniosła 1,7/pacjenta/rok w ramieniu insuliny detemir oraz

3,0/pacjenta/rok w ramieniu otrzymującym insulinę dwufazową (odpowiednio 170 i 300 epizodów/100 pacjento-lat).

Wartości rozważane w analizie wrażliwości przedstawiono w załączniku (zob. Rozdział 3.9.1, Rozdział 3.9.2).

1.3.8.2.2.4 Inne parametry laboratoryjne

W badaniu 4-T przedstawiono dane dotyczące wpływu insulinoterapii na SBP, HDL, LDL i trójglicerydy. W żadnym przypadku nie wykazano istotnych różnic między grupami IDet a MIX, dlatego w modelu przyjęto jednakowe wartości zmian w obu strategiach, obliczone jako średnie zmiany końcowe (po 3 latach obserwacji), ważone liczebnością w grupach IDet i MIX. Zestawienie wartości zamieszczono w tabeli.

Tabela 16. Zmiana innych parametrów fizjologicznych: IDet vs MIX.

Parametr	MIX (n=235)	IDet (n=234)	Razem (średnie) ważne
Ciśnienie skurczowe krwi (SBP) [mmHg]	-2	-4	-3
HDL [mg/dl]	0,4	0,8	0,6
LDL [mg/dl]	-8	-4	-6
Trójglicerydy (TRIG) [mg/dl]	-9	-9	-9

1.3.8.2.2.5 Parametry kliniczne – zestawienie

Zbiorcze zestawienie omówionych wartości parametrów klinicznych w modelu dla porównania insuliny detemir z mieszankami insulinowymi zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Parametry skuteczności klinicznej w oparciu o badania RCT – IDet vs mieszanki insuliny.

Parametr kliniczny	Insulina detemir	Mieszanki insuliny	Istotność różnicy; źródło
Odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c ($\leq 7\%$)	63,2%	49,4%	$p=0,02$; Holman 2009; RB=1,28 (1,09; 1,51), zob. Levemir AK 2014
Średnia zmiana BMI [kg/m^2]	1,25	1,98	$p=0,005$ (p -value dla zmiany masy ciała); Holman 2009
Średnia liczba epizodów łagodnej hipoglikemii /100 pacjentów/rok	170	300	$p<0,001$; Holman 2009
Średnia liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii /100 pacjentów/rok	0		NS; Holman 2009

Zestawienie wartości parametrów klinicznych wykorzystanych w wariacie analizie wrażliwości, opartym na wynikach badania 4-T w horyzoncie 1-letnim (w którym przeważająca większość pacjentów stosowała schemat insulina+OAD), zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 3.9.2)

1.3.8.3 Użyteczności stanów zdrowia

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie było przeżycie skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY. Liczbę zyskanych QALY w każdej z porównywanych strategii obliczano poprzez ważenie czasu spędzonego w poszczególnych stanach zdrowotnych modelu wartościami użyteczności dla poszczególnych stanów i zdarzeń klinicznych. Użyteczności przyjęte w niniejszej analizie omówiono w kolejnych podrozdziałach.

1.3.8.3.1 Przegląd systematyczny

Zgodnie z wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby, w trzech bazach informacji medycznych:

- Medline przez PubMed;
- EmBase przez Elsevier;
- Cochrane Library przez Wiley.

Wyszukiwanie badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 zostało przeprowadzone 3 czerwca 2014 roku. Poszukiwano badań, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, na podstawie oszacowań ekspertów, lub badań, w których przytoczono wartości utraty użyteczności dla najważniejszych powikłań (mikro- i makroangiopatii oraz stanów ostrych) związanych z progresją cukrzycy typu 2 oraz badań, w których przytoczono podstawowe indeksy użyteczności dla cukrzycy typu 2. Nie włączano abstraktów konferencyjnych oraz badań, w których nie podano wartości indeksów lub redukcji użyteczności. Do oceny włączono publikacje w języku polskim i angielskim, nie zastosowano natomiast ograniczeń czasowych.

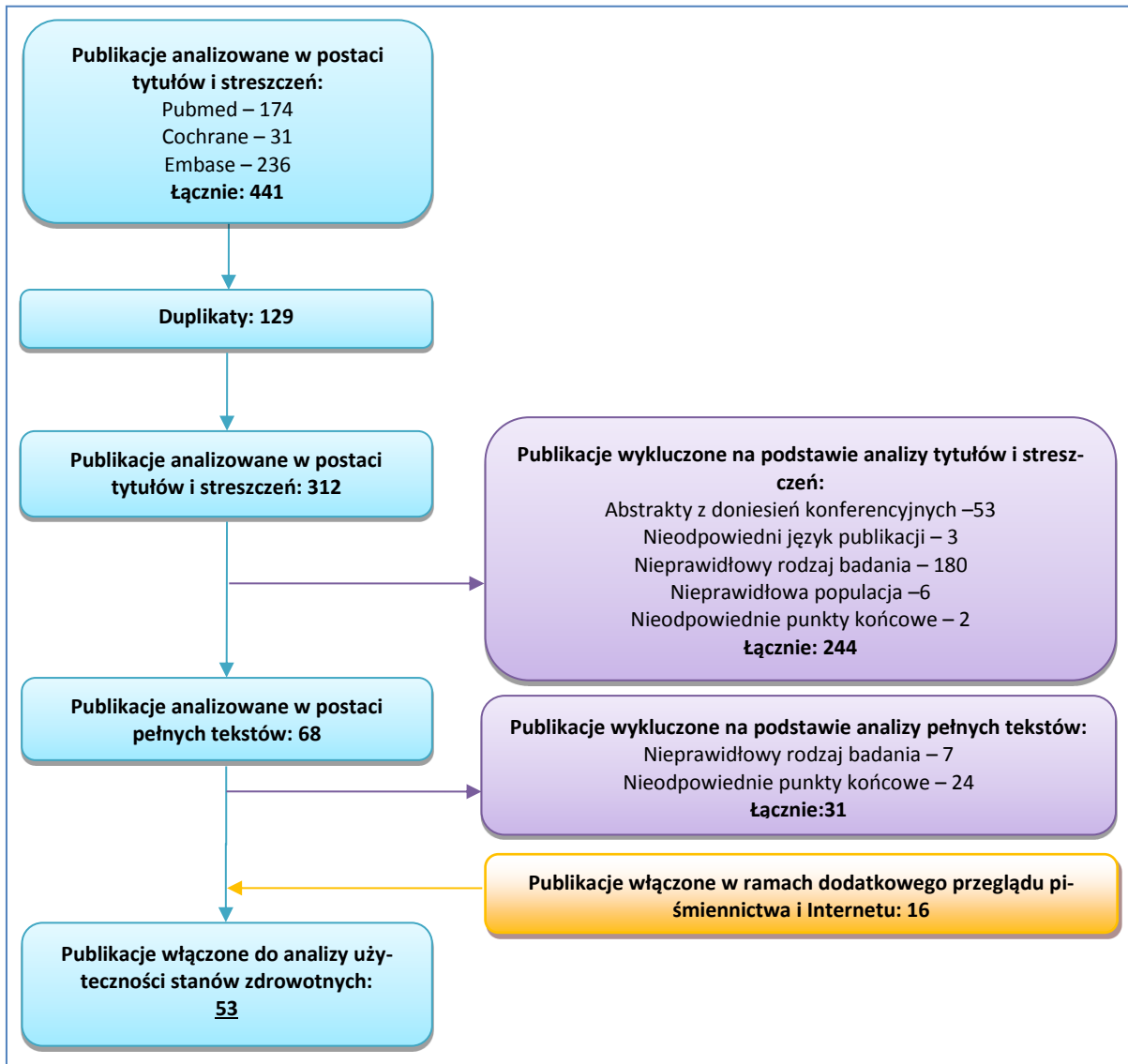
Szczegółowa strategia wyszukiwania przedstawiona została w poniższej tabeli.

Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2.

Nr	Zapytania (kwerendy)
1	utility[Title/Abstract] OR disutility[Title/Abstract] OR EQ5D[Title/Abstract] OR SF36[Title/Abstract] OR QALY[Title/Abstract]
2	diabetes[Title/Abstract] AND "type 2"[Title/Abstract]
3	"ischaemic heart disease"[Title/Abstract] OR "myocardial infarction"[Title/Abstract] OR "congestive heart failure"[Title/Abstract] OR stroke[Title/Abstract] OR amputation[Title/Abstract] OR blindness[Title/Abstract] OR "end stage renal disease"[Title/Abstract] OR "urinary tract infection"[Title/Abstract] OR hypoglycemia[Title/Abstract] OR hypoglycemia[Title/Abstract] OR "body mass index"[Title/Abstract]
4	#1 AND #2 AND #3
Data przeszukania: 3 czerwiec 2014 rok	

W wyniku zastosowania wyżej opisanej strategii wyszukiwania w dniu 3 czerwca 2014 roku uzyskano łącznie 441 trafień (Pubmed – 174, Cochrane Library – 31, Embase – 236) obejmujących 312 publikacji oraz 129 duplikatów. Po przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 68 publikacji, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniło 37 publikacji. Przejrzano również piśmiennictwo włączonych publikacji oraz zasoby Internetu i dodatkowo włączono 16 kolejnych badań. Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 3. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji z dnia 3 czerwca 2014 roku.



Pochodzące z odnalezionych badań poszukiwane wartości użyteczności dla zdarzeń związanych z cukrzycą typu 2 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Zestawienie użyteczności raportowanych w badaniach.

Badanie	Metoda pomiaru	Użyteczność podstawowa	Spadek (-)/ wzrost (+) wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z cukrzycą typu 2									
			Choroba niedokrwienna serca	Zawał mięśnia sercowego	Niewydolność serca	Udar mózgu	Amputacja	Utrata wzroku	Schyłkowa niewydolność nerek	Hipoglikemia ciężka	Hipoglikemia objawowa (łagodna)	zmiana BMI
Adibe 2013a	HUI2, HUI3	-	-	-	-	-0,091 0,296 [^]	-	-	-	-	-	-
Adibe 2013b	HUI2, HUI3	0,63 ^{&&} 0,61 ^{&} 0,65 ^{^, &&} 0,79 ^{^, &} 0,64 ^{&&, \$\$} 0,86 ^{\$\$, &}	-	-	-	0,42 ^{&&, \$\$, ^} 0,57 ^{&, \$, ^}	-	-	-	-	-	-
Bagust 2005	TTO	-	-	-	-	-0,115	-0,272	-0,057	-0,175	-	-	0.0061 ^c
Beaudet 2011	wtórne	0,814 ^a	-	-0,129	-0,181 ^b	-0,181	-0,538	-0,144 ^b	-	-0,0121 ^{f,*}	-0,0052 ^{g,*}	-0,0038 ^c
Brandle 2011	wtórne	-	-0,090	-0,055	-0,108	-0,164	-0,280	-0,074	-0,263	-0,047 ^f	-0,0142 ^g	-
Cameron 2009	wtórne (EQ5D)	0,800 ^a	-	-0,0409222 -0,012 ^{**}	-0,0546 -0,018 ^{**}	-0,0523513 -0,040 ^{**}	-0,266	-0,0497859	-	-0,5485 [*]	-0,167 [*]	-
Clarke 2002	EQ5D (modele Tobit, OLS, CLAD)	0,814 ⁱ 0,725 ^h 0,796 ^j	-0,090 ⁱ -0,205 ^{i,#} -0,132 ^{i,##} -0,141 ^h -0,079 ^{h,##} -0,044 ^j	-0,055 ⁱ -0,129 ^{i,#} -0,078 ^{i,##} -0,081 ^{h,#} -0,044 ^{h,##} -0,035 ^j	-0,108 ⁱ -0,121 ^{i,#} -0,181 ^{i,##} -0,058 ^{h,#} -0,134 ^{h,##} -0,054 ^j	-0,164 ⁱ -0,181 ^{i,#} -0,269 ^{i,##} -0,131 ^{h,#} -0,199 ^{h,#} -0,090 ^j	-0,280 ⁱ -0,538 ^{i,#} -0,412 ^{i,##} -0,451 ^{h,#} -0,335 ^{h,##} -0,045 ^j	-0,074 ^{i,k} -0,094 ^{i,#} -0,112 ^{i,##} -0,074 ^{h,#} -0,080 ^{h,##} -0,045 ^{j,k}	-	-	-	-
Clarke 2004	EQ5D	0,785	-0,090	-0,055	-0,108	-0,164	-0,280	-0,074 ^k	-	-	-	-
Coffey 2002	QWB-SA	0,689 ^m 0,651 ^l	-	-	-0,052	-0,044	-0,105	-0,043 ^k -0,170	-0,078	-	-	-

Badanie	Metoda pomiaru	Spadek (-)/ wzrost (+) wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z cukrzycą typu 2											
		Użyteczność podstawowa	Choroba niedokrwienna serca	Zawał mięśnia sercowego	Niewydolność serca	Udar mózgu	Amputacja	Utrata wzroku	Schyłkowa niewydolność nerek	Hipoglikemia ciężka	Hipoglikemia objawowa (łagodna)	zmiana BMI	
Currie 2005	EQ5D	0,787 ^{l,n} 0,753 ^{m,n} 0,531 ^{l,o} 0,593 ^{m,o} 0,503 ^{l,p} 0,557 ^{m,p}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Currie 2006	EQ5D	-	-0,096	-	-	-	-	-	-0,147	-0,047	-0,0142	-0,016 ^c	
Dennett 2008	wtórne (EQ5D/VAS/TTO)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,0061 ^c -0,29 ^c -0,01 ^c	
De Vries 2014	wtórne	-	-0,06	-	-	-0,22	-	-	-	-	-	-	
Evans 2013	TTO	0,844	-	-	-	-	-	-	-	-0,060 ^f -0,078 ^f	-0,005 ^g -0,007 ^g	-	
Farmer 2014	wtórne	0,81	-0,01 ^b	-0,06 ^b	-0,11 ^b	-0,22 ^b	-0,25 ^b	-0,28 ^b	-0,33 ^b	-	-	-	
Glasziou 2007	EQ5D	0,843	-0,068	-0,041	-	-0,104	-	-	-	-	-	-	
Grandy 2008	EQ5D	0,778	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Grima 2007	wtórne	0,80	-	-0,040 ^b	-0,107 ^b	-0,080 ^b	-0,122 ^b	-	-0,156 ^b	-	-	-	
Harris 2014	wtórne (TTO)	0,819	-	-	-	-	-	-	-	-0,069 ^{b,f} -0,087 ^{b,f}	-	-	
Grzeszczak 2012	wtórne	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,047 ^f	-	-	
Kahn 2010	wtórne	-	-	-0,180	-0,200	-0,167	-0,105	-0,160	-0,200	-	-	-	

Badanie	Metoda pomiaru	Użyteczność podstawowa	Spadek (-)/ wzrost (+) wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z cukrzycą typu 2									
			Choroba niedokrwienna serca	Zawał mięśnia sercowego	Niewydolność serca	Udar mózgu	Amputacja	Utrata wzroku	Schyłkowa niewydolność nerek	Hipoglikemia ciężka	Hipoglikemia objawowa (łagodna)	zmiana BMI
Kiadaliri 2014	EQ5D (UK tariff)	Model 1: 0,8205 0,7527 ^l 0,8357 ^m	-0,0463 ^l -0,0547 ^m -0,0516	-0,0032 ^l -0,0345 ^m -0,0220	-0,0506 ^l -0,1049 ^m -0,0821	-0,0610 ^l -0,1395 ^m -0,1111	-	-	-	-	-	-
		Model 2: 0,8167 0,7478 ^l 0,8347 ^m	-0,0021 ^u -0,0756 ^w	-0,0205 ^u -0,0230 ^w	-0,0797 ^u -0,2617 ^w	-	-	-	-	-	-	
Kiadaliri 2014 (supplemnt)	EQ5D (Swedish tariff)	Model 1: 0,8692 ^l 0,9048 ^m 0,8991	-0,0217 ^l -0,0270 ^m -0,0249	-0,0003 ^l -0,0182 ^m -0,0119	-0,0294 ^l -0,0514 ^m -0,0422	-0,0551 ^l -0,0635 ^m -0,0590	-	-	-	-	-	-
		Model 2: 0,8666 ^l 0,9050 ^m 0,8974	-0,0035 ^u -0,0352 ^w	-0,0113 ^u -0,0121 ^w	-0,0460 ^u -0,1217 ^w	-	-	-	-	-	-	
Kontodimopoulos 2012	EQ5D	0,770	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,006 ^c
Lane 2014	TTO	0,911	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,0472 ^c +0,0171
Langelaan 2007	EQ5D	-	-	-	-	-	-	0,64 [^]	-	-	-	-
Lee 2012	EQ5D	-	-0,027	-0,007	-0,051	-	-	-	-	-	-	-
Li 2010	wtórne	0,689	-	-0,052	-	-0,072	-	-	-	-	-	-
Lloyd 2008	EQ5D	-	-	-	-	-	-	0,58-0,67 [^]	-	-	-	-
Marrett 2009	EQ5D	0,860	-	-	-	-	-	-	-	-0,160	-0,050	-
Matza 2007	SG	0,89 0,77 ^f	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Badanie	Metoda pomiaru	Użyteczność podstawowa	Spadek (-)/ wzrost (+) wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z cukrzycą typu 2									
			Choroba niedokrwienna serca	Zawał mięśnia sercowego	Niewydolność serca	Udar mózgu	Amputacja	Utrata wzroku	Schyłkowa niewydolność nerek	Hipoglikemia ciężka	Hipoglikemia objawowa (łagodna)	zmiana BMI
McEwan 2010a McEwan 2010b	wtórne	-	-0,090	-0,055	-0,108	-0,164	-0,280	-0,074	-0,263	-0,047	-0,0142	-0,014
O'Reilly 2011	EQ5D	0,76	-	-0,0586	-	-0,0462	-0,0631	-	-0,1018	-	-	-
Pollock 2011	wtórne	0,814	-	-0,129 ^b -0,078 ^{b,**}	-	-	-	-	-	-0,0118 ^{b,f}	-	-
Pollock 2012	wtórne	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,0038 ^c
Quah 2011	EQ5D	0,910	-0,050	-	-	-0,07	-	-	-	-	-	-
Ramsey 2008	wtórne	0,76	-	-0,05	-	-0,11	-	-	-	-	-	-
Redekop 2004	TTO	-	-	-	-	-	0,68 ^s 0,63 ^t	-	-	-	-	-
Ridderstråle 2013	wtórne	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,0100 ^c
Samyshkin 2012	wtórne	0,814	-	-0,129 -0,078 ^{b,**}	-0,181 ^b	-0,181 -0,269 ^{b,**}	-0,109 -0,134 ^{b,**}	-0,244 ^b	-	-	-	-
Schaufler 2010	wtórne (QWB-SA)	0,689	-	-0,052	-	-0,044	-0,105	-0,043 ^k -0,170	-	-	-	-
Schuetz 2013	wtórne	-	-	-0,0409	-	-0,0460	-	-	-	-	-	-
Schwarz 2008	wtórne	-0,22	-0,090	-0,055	-0,108	-0,164	-0,280	-0,074 ^k	-0,265	-	-	-
Smith 2008	EQ5D	0,94	-	-	-	-	-	-0,150	-	-	-	-
Solli 2010	EQ5D	0,850	-0,037	-	-	-0,135	-	-	-	-	-	-0,002
Tunis 2009	wtórne	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,0118	-0,0035	-

Badanie	Metoda pomiaru	Użyteczność podstawowa	Spadek (-)/ wzrost (+) wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z cukrzycą typu 2									
			Choroba niedokrwienna serca	Zawał mięśnia sercowego	Niewydolność serca	Udar mózgu	Amputacja	Utrata wzroku	Schyłkowa niewydolność nerek	Hipoglikemia ciężka	Hipoglikemia objawowa (łagodna)	zmiana BMI
Tunis 2010	wtórne	0,783	-	-0,0409	-0,0546	-0,0524	-0,266	-0,0498	-	-0,001503	-4,767×10 ⁻⁶	-
Valentine 2007	wtórne	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,0121 ^f	-0,0052	-
Venkataraman 2013	SF-6D	0,78	-0,3 ^b	-	-	-0,3 ^b	-	-	-	-	-	-
Vexiau 2008		0,820	-	-	-	-	-	-	-	-0,270	-0,070	-
Warren 2004	wtórne	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,15 ^f	-	-
Wexler 2006	HUI-III	0,84	-0,26 ^b	-	-0,41 ^b	-0,28 ^b	-	-	-	-	-	-
Zhang 2012	EQ-5D	0,80	-	-	-0,08-	-0,05	-0,1	-	-0,04-	-0,12	-	-

^ wartość użyteczności;

* zdarzenie (z ang. *event/episode*);

** wartości dla kolejnych lat;

z ang. *Previous year*;

z ang. *Prior to previous year*;

\$ po 6 miesiącach;

\$\$ po 12 miesiącach;

& leczenie farmakologiczne (z ang. *pharmaceutical care*);

&& standardowa opieka medyczna (z ang. *usual care*);

b wyliczona różnica między użytecznością podstawową, a użytecznością dla określonego stanu;

c BMI + 1;

f z ang. *severe hypoglycaemia (Brandle 2011), severe hypoglycemic episode requiring assistance (Cameron 2009), severe hypoglycaemia (Grzeszczak 2012), severe hypoglycaemia, year of event (Pollock 2011), major hypoglycemia event (Beaudet 2011, Tunis 2009, Tunis 2010, Valentine 2007), hypoglycaemic event for 4 days (Warren 2004), Severe daytime event (Evans 2013), Severe nocturnal event (Evans 2013), severe daytime/nocturnal frequency 1 annually (Harris 2014)*;

g z ang. *symptomatic hypoglycemia (Brandle 2011), mild/moderate hypoglycemic episode (Cameron 2009), minor hypoglycaemic event (Beaudet 2011), mild/moderate hypoglycemia event (Tunis 2009, Tunis 2010), all other hypoglycemic events (Valentine 2007), non-severe daytime event (Evans 2013), non-severe nocturnal event (Evans 2013)*;

h Ordinary Least Squares Model;

i Tobit Model;

j CLAD Model;

k dotyczy jednego oka (z ang. *blindness in one eye*);

- l kobiety;
- m mężczyźni;
- n wiek chorych 18-39 lat;
- o wiek chorych: 40-64 lat;
- p wiek chorych 65+;
- r wartość surowa (z ang. *raw utility*);
- s użyteczność dla stanu: brak owrzodzenia stóp, wcześniejsza amputacja;
- t użyteczność dla stanu: owrzodzenie stóp, wcześniejsza amputacja;
- u pojedyncze zdarzenia;
- w wielokrotne zdarzenie.

W większości odnalezionych publikacji użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z cukrzycą typu 2 oraz z towarzyszącymi progresji choroby powikłaniami zaczerpnięto z brytyjskiego badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). W tabeli przedstawiono użyteczności jedynie dla najważniejszych zdarzeń zdefiniowanych w modelu, należy jednak zauważyć, że w części opisywanych badań źródłowych wyróżniono dodatkowe stany zdrowotne, dla czytelności nieobjęte powyższym zestawieniem.

Trudności interpretacyjne występują w szczególności w przypadku użyteczności związanej z hipoglikemią, co wynika z różnic w definicji tego stanu zdrowotnego w poszczególnych badaniach. W modelu CORE wymagane jest wprowadzenie redukcji użyteczności w przeliczeniu na jeden epizod hipoglikemii, w związku z czym nie było możliwe wykorzystanie na potrzeby niniejszej analizy m.in. użyteczności przedstawionych w przeliczeniu na pacjenta (a nie na epizod).

Dodatkowo w wyniku wyszukiwania zidentyfikowano niedawno opublikowany przegląd systematyczny *Beaudet 2014*, mający na celu zidentyfikowanie analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów w jakich może znaleźć się pacjent z cukrzycą typu 2. W ramach badania *Beaudet 2014* przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie medycznej MEDLINE, Medline In-Process, Embase, EconLIT oraz National Health Service Economic Evaluation Database, włączając publikacje od najstarszej dostępnej do opublikowanych do maja 2012 roku. Dodatkowymi kryteriami włączenia były zgodność metodologii badania z wytycznymi NICE, populacja docelowa powyżej 18 roku życia oraz język angielski publikacji. Do przeglądu zostało włączone 21 badań oceniających użyteczność lub zmianę użyteczności wywołaną powikłaniami cukrzycy typu 2. Trzynastą spośród tych publikacji dotyczyło stanów uwzględnionych w przeglądzie dokonanym na potrzeby niniejszej analizy: *Bagust 2005, O'Reilly 2011, Clarke 2002, Glasziou 2007, Lee 2012, Quah 2011, Solli 2010, Lloyd 2008, Langelaan 2007, Smith 2008, Vexiau 2008, Marrett 2009 oraz Kontodimopoulos 2012*. Wszystkie te badania zostały włączone do przeglądu użyteczności wykonanego w ramach niniejszej analizy. W przeglądzie *Beaudet 2014* nie uwzględniono żadnych dodatkowych badań odnoszących się do powikłań cukrzycy typu 2 takich jak: choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, udar mózgu, amputacja, utrata wzroku, schyłkowa niewydolność nerek, hipoglikemia ciężka, hipoglikemia objawowa, zmiana BMI. W oparciu o przeprowadzony przegląd, autorzy badania *Beaudet 2014* opracowali zestawienie preferowanych wartości użyteczności związanych z powikłaniami cukrzycy typu 2.

Tabela 20. Preferowane wartości użyteczności związane z powikłaniami cukrzycy typu 2 na podstawie Beaudet 2014.

Parametr	Użyteczność	Źródło	95% CI	Zakres
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,785	Clarke 2002	0,681 do 0,889	0,690 do 0,940
Choroba niedokrwienna serca	-0,090	Clarke 2002	-0,126 do -0,054	-0,090 do -0,027
Zawał mięśnia sercowego	-0,055	Clarke 2002	-0,067 do -0,0542	-0,059 do -0,007
Niewydolność serca	-0,108	Clarke 2002	-0,169 do -0,048	-0,108 do -0,051
Udar mózgu	-0,164	Clarke 2002	-0,222 do -0,105	-0,164 do -0,070
Amputacja	-0,280	Clarke 2002	-0,389 do -0,170	-0,280 do -0,063
Wzrost BMI (każda jednostka powyżej 25 kg/m ²)	-0,006	Bagust 2005	-0,008 do -0,004	-0,006 do -0,002
Utrata wzroku	-0,074	Clarke 2002	-0,124 do -0,025	-0,070 do -0,012
Choroba naczyń obwodowych	-0,061	Bagust 2005	-0,090 do -0,032	-0,186 do -0,061
Białkomocz	-0,048	Bagust 2005	-0,091 do -0,005	nd.
Neuropatia	-0,084	Bagust 2005	-0,111 do -0,057	-0,247 do -0,050
Aktywne owrzodzenie	-0,170	Bagust 2005	-0,207 do -0,133	-0,206 do -0,016
Hemodializa	-0,164	Wasserfallen2004	-0,274 do -0,054	nd.
Dializa otrzewnowa	-0,204	Wasserfallen2004	-0,342 do -0,066	nd.
Transplantacja nerki	0,762	Kiberd 1995	0,658 do 0,866	0,762 do 0,820
Zaćma	-0,016	Lee 2012	-0,031 do -0,001	nd.
Umiarkowana nierozrostowa retinopatia cukrzycowa	-0,040	Fenwick 2012	-0,066 do -0,014	nd.
Umiarkowany cukrzycowy obrzęk płamki	-0,040	Fenwick 2012	-0,066 do -0,014	nd.
Zagrożenie utratą wzroku z powodu retinopatii	-0,070	Fenwick 2012	-0,099 do -0,041	nd.
Hipoglikemia ciężka	-0,047 **	Currie 2006 *	-	-0,270 do -0,047
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-0,014 **	Currie 2006 *	-	-0,07 do -0,014

* W tabeli 3 publikacji Beaudet 2014 (preferowany zestaw użyteczności) błędnie podano wartości redukcji użyteczności dla ciężkiej i łagodnej hipoglikemii. Na podstawie treści dyskusji odtworzono źródła i wartości preferowane przez autorów dla ww. zdarzeń.

** w przypadku wystąpienia epizodu w ostatnich 3 miesiącach.

Autorzy przeglądu systematycznego Beaudet 2014 mającego na celu zebranie wartości użyteczności związanych ze stanami wywołanymi przez powikłania cukrzycy typu 2 wskazują na trudności w jedno-

znacznym dobrze wartość użyteczności oraz znaczną rozbieżność oszacowań, co spowodowane jest między innymi heterogenicznością badań jakości życia oraz różnymi normami populacyjnymi w użytych kwestionariuszach.

Zestaw użyteczności proponowany w *Beaudet 2014* testowano w analizie wrażliwości, uwzględniając użyteczność T2DM bez powikłań oraz dla poszczególnych powikłań przewlekłych. Ze względu na fakt, że w *Beaudet 2014* przedstawiono pojedyncze wartości dla każdego ze zdarzeń, użyteczności w roku wystąpienia powikłania i w kolejnych latach przyjęto na jednakowym poziomie. Warto zauważyć, że proponowane w *Beaudet 2014* użyteczności związane z hipoglikemią oraz wpływem na BMI (pochodzące odpowiednio z badań *Currie 2006* i *Bagust 2005*) przyjęto również jako podstawowe oszacowania w niniejszej analizie (zob. Rozdział 1.3.8.3.2).

1.3.8.3.2 Użyteczności przyjęte w analizie podstawowej

W analizie podstawowej przyjęto wartości użyteczności określone domyślnie w najnowszej wersji modelu *CORE* (ver. 8.5). Użyteczności te zestawiono w poniższej tabeli. Wartości ujemne oznaczają utratę użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń ostrych (MI, udar, amputacja) w roku ich wystąpienia, natomiast w przypadku powikłań przewlekłych przedstawiono bezwzględną wartość użyteczności. Redukcja użyteczności z powodu hipoglikemii oznacza utratę QALY związaną z pojedynczym epizodem.

Tabela 21. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu.

Stan zdrowotny lub zdarzenie	Wartość	Źródło
Cukrzyca bez powikłań	0,814	Clarke 2002 (model tobit **)
Zawał mięśnia sercowego, rok zdarzenia	-0,129	Clarke 2002 (model tobit)
Zawał mięśnia sercowego, ponad rok od zdarzenia	0,736	Clarke 2002 (model tobit)
Angina	0,682	Clarke 2002 (model tobit)
Niewydolność zastoinowa serca	0,633	Clarke 2002 (model tobit)
Udar, rok zdarzenia	-0,181	Clarke 2002 (model tobit)
Udar, ponad rok od zdarzenia	0,545	Clarke 2002 (model tobit)
Choroba naczyń obwodowych	0,570	Tengs 2000
Mikroalbuminuria	0,814	*
Znaczny białkomocz	0,814	*
Hemodializa	0,604	Wasserfallen 2004
Dializa otrzewnowa	0,612	Wasserfallen 2004

Stan zdrowotny lub zdarzenie	Wartość	Źródło
Transplantacja nerki	0,750	<i>Tengs 2000</i>
Retinopatia nieproliferacyjna	0,790	<i>Sharma 2003</i>
Retinopatia proliferacyjna	0,790	<i>Sharma 2003</i>
Obrzęk plamki żółtej	0,790	<i>Sharma 2003</i>
Znaczna utrata wzroku/ślepota	0,670	<i>Lloyd 2008</i>
Zaćma	0,620	<i>Hopkins 2008</i>
Neuropatia	0,630	<i>Lloyd 2008</i>
Wyleczone owrzodzenie stóp	0,814	*
Aktywne (czynne) owrzodzenie stóp	0,750	<i>Redekop 2004</i>
Amputacja, rok zdarzenia	-0,538	<i>Clarke 2002 (model tobit)</i>
Amputacja, ponad rok od zdarzenia	0,402	<i>Clarke 2002 (model tobit)</i>
Epizody ciężkiej hipoglikemii	-0,0118	<i>Currie 2006</i>
Epizody łagodnej/objawowej hipoglikemii	-0,0035	<i>Currie 2006</i>

* nie zidentyfikowano zmiany w użyteczności związanej z przebywaniem w danym stanie – przyjęto wartość użyteczności jak w przypadku braku powikłań

** w analizie *Clarke 2002* rozważano ponadto modele: OLS (zwykła metoda najmniejszych kwadratów) i CLAD (metoda najmniejszych odchyłań bezwzględnych z cenzurowaniem); wybór modelu tobit jako podstawowego jest uzasadniony ograniczeniami zastosowania regresji liniowej dla wartości taryf (szczególnie w przypadku tzw. „efektu sufitu”) oraz mniejszą efektywnością modelu CLAD ; zob. *Clarke 2002*

Domyślne wartości użyteczności w modelu *CORE* zostały wyznaczone na podstawie przeglądu opublikowanej literatury i są na bieżąco aktualizowane wraz z pojawieniem się nowych danych. Wartości te są również spójne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach przeglądu systematycznego (por. Rozdział 1.3.8.3.1). W szczególności, domyślna wartość utraty użyteczności z powodu hipoglikemii, kluczowego parametru z punktu widzenia efektywności insuliny detemir, zawiera się pomiędzy skrajnymi oszacowaniami odnalezionymi w ramach przeglądu. W związku z powyższym wykorzystanie w analizie podstawowej domyślnego zestawu użyteczności uznano za akceptowalne.

Parametrem o zasadniczym znaczeniu dla wyników analizy wydaje się oszacowanie utraty użyteczności związanej z hipoglikemią, gdyż efekt insuliny detemir w modelu oparty jest przede wszystkim na redukcji częstości epizodów hipoglikemii. W związku z powyższym, wartość utraty użyteczności związanej z hipoglikemią poddano analizie wrażliwości, przyjmując skrajne oszacowania odnalezione w ramach przeglądu systematycznego, w których użyteczności oparto na założeniu występowania lęku przed hipoglikemią, a utratę użyteczności przedstawiono w przeliczeniu na jeden epizod hipoglikemii.

Podstawowa (domyślna w modelu *CORE*) redukcja użyteczności w przypadku epizodu hipoglikemii została oparta na wynikach badania *Currie 2006*, w którym opracowano statystyczny model określający związek pomiędzy lękiem przed hipoglikemią i zmianą użyteczności uwarunkowaną różnym stopniem nasilenia i częstości epizodów hipoglikemii przy wykorzystaniu danych zbiorczych z dwóch badań ankietowych przeprowadzonych w Cardiff (Wielka Brytania) wśród 1 305 pacjentów z potwierdzoną cukrzycą. Utrata użyteczności wynikająca z wystąpienia jednego zdarzenia w okresie trzech miesięcy wyniosła 0,0470 (ciężkie epizody) oraz 0,0142 (łagodne/objawowe epizody), co odpowiada – po przeliczeniu na skalę roczną – utracie odpowiednio 0,0118 i 0,0035 QALY / 1 epizod. Przyjęte wartości zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Wartości redukcji użyteczności związanej z hipoglikemią (analiza podstawowa).

Zdarzenie	Redukcja użyteczności	Okres naliczania utraty użyteczności	Utrata QALY / epizod hipoglikemii	Źródło
Hipoglikemia ciężka	0,0470	3 miesiące	$0,0470 \times 3 / 12 = 0,0118$	<i>Currie 2006</i>
Hipoglikemia łagodna / objawowa	0,0142	3 miesiące	$0,0142 \times 3 / 12 = 0,0035$	<i>Currie 2006</i>

Skrajne wartości rozważane w analizie wrażliwości, pochodzące z badań *Levy 2008* i *Evans 2013*, wyniosły odpowiednio 0,0033 i 0,007 w przeliczeniu na 1 epizod łagodnej hipoglikemii (zob. **Tabela 23**).

Należy zwrócić uwagę, że w kilku odnalezionych badaniach ekonomicznych zastosowano wartości utraty użyteczności z badania *Currie 2006* bez przeliczenia z okresu kwartalnego na roczny (zob. **Tabela 19**), co prowadziło do 4-krotnego przeszacowania prawidłowego oszacowania. W konsekwencji, w wariancie maksymalnej utraty użyteczności nie brano pod uwagę ww. wartości.

Tabela 23. Wartości redukcji użyteczności związanej z hipoglikemią (analiza wrażliwości).

Zdarzenie	Minimalna redukcja użyteczności		Maksymalna redukcja użyteczności	
	Wartość	Źródło	Wartość	Źródło
Hipoglikemia ciężka	-	-	0,0121	<i>NICE 2002, Valentine 2007</i>
Hipoglikemia łagodna	0,0033	<i>Levy 2008</i>	0,007	<i>Evans 2013</i>

Zbliżony zakres wartości 0,0033-0,0052 zidentyfikowano niezależnie w badaniu przeglądowym, dotyczącym wpływu lęku przed hipoglikemią na jakość życia i koszty (*Fidler 2011*).

W modelu uwzględniono także wpływ masy ciała na jakość życia pacjentów. Związek między masą ciała (lub BMI) a użytecznością chorych z cukrzycą wykazano w szeregu badań (*Bagust 2005, Matza 2007, przegląd systematyczny Dennett 2008*). W niniejszej analizie wykorzystano domyślną w modelu *CORE*

korektę QALY o wskaźnik BMI, opartą na modelu wieloczynnikowej regresji z zastosowaniem metody TTO, opublikowanym w *Bagust 2005*. Przyjęta w *CORE* redukcja użyteczności wynosi 0,0061 za każdą jednostkę (1 kg/m^2) powyżej BMI 25 kg/m^2 . Korektę przeprowadzano w każdym cyklu modelu, w oparciu o bieżącą wartość BMI u chorego. Przykładowo, utrata użyteczności w rocznym cyklu u pacjenta z BMI równym 30 wynosi $(30 - 25) \cdot 0,0061 = 0,0305$, natomiast u chorych z BMI ≤ 25 redukcja ta jest równa 0.

Biorąc pod uwagę, że uwzględnienie korekty QALY o wskaźnik masy ciała jest opcjonalne w modelu *CORE*, w analizie wrażliwości rozpatrzono także, konserwatywny z punktu widzenia strategii IDet, wariant bez uwzględnienia wpływu BMI na użyteczność. Z kolei w wariancie maksymalnego wpływu BMI na HRQoL wykorzystano wyniki badania *Lane 2014*.

1.3.8.4 Ocena kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

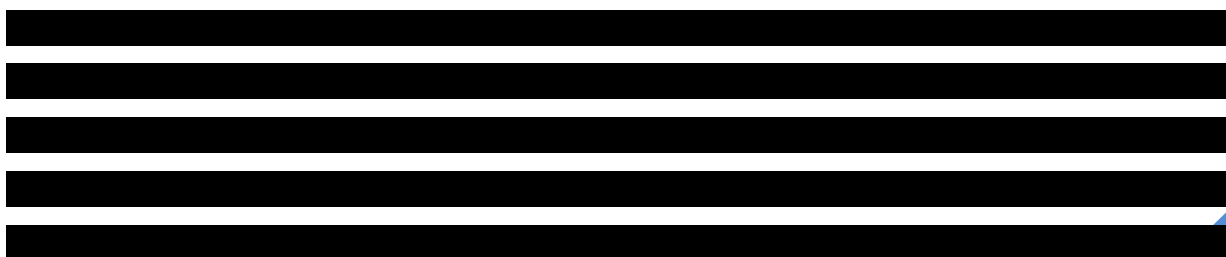
uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne ponoszone w związku z leczeniem cukrzycy typu 2.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe leków oparto na aktualnym obwieszczeniu Ministerstwa Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. (MZ 24/06/2014).

Szczegóły dotyczące źródeł danych i kalkulacji poszczególnych kategorii kosztów w modelu przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

1.3.8.4.1 Koszty leków przeciwcukrzycowych

1.3.8.4.1.1 Koszty jednostkowe leków



[Redacted content]

Tabela 24. Cena preparatu Levemir®.

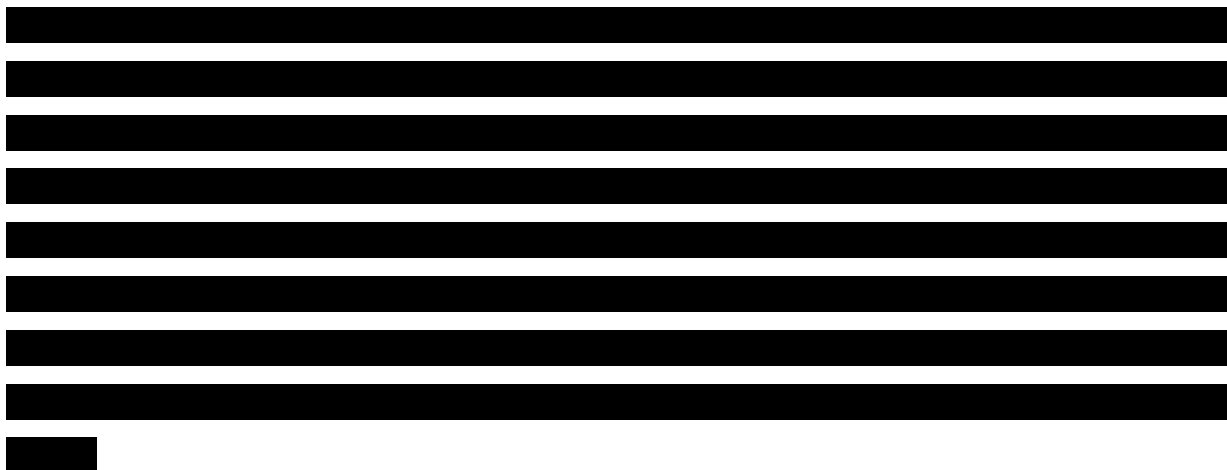
Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]
Insulina detemir	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Poniżej zaprezentowano schemat współpłacenia za preparaty długodziałających analogów insuliny, obowiązujący w aktualnych wskazaniach refundacyjnych (MZ 24/06/2014) i zakładany w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla leku Levemir® o terapię dotychczas nieleczonych insuliną chorych na cukrzycę typu 2.

Tabela 25. Schemat współpłacenia za preparaty długodziałających analogów insuliny.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
Insulina detemir	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3ml (Penfil)	██████	██████	██████	██████
Insulina glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3ml	242,64	242,64	72,79	169,85
Insulina glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3ml	242,64	242,64	72,79	169,85

Koszt jednego opakowania produktu Levemir® wynosi 169,85 zł z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz 249,02 zł ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).



Ceny pozostałych leków przeciwcukrzycowych uwzględnionych w analizie, tj.

- insuliny ludzkiej izofanowej (NPH)
- mieszanek insulinowych (MIX)
- insuliny posiłkowych (bolusowych – insulina krótko działająca i szybko działające analogi insuliny)
- doustnych leków przeciwcukrzycowych (OAD) – metforminy i pochodnych sulfonilomocznika,

zaczernięto z aktualnie obowiązującego wykazu leków refundowanych (MZ 24/06/2014). Tabela z zestawieniem cen refundowanych preparatów leków przeciwcukrzycowych zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 3.4). Koszt poszczególnych leków w przeliczeniu na jednostkę DDD obliczano jako średnią ważoną liczbą sprzedanych DDD refundowanych preparatów, w oparciu o dane sprawozdaw-

cze NFZ za okres 2013 r., opublikowane w postaci komunikatu DGL (*Komunikat DGL 26/03/2014*).
 Udziały poszczególnych preparatów przedstawiono w Rozdziale 3.5.

Koszty mieszanek insulinowych obliczono jako średnią z kosztów refundowanych w Polsce dwufazowych insulin: ludzkiej, aspart i lispro, ważoną liczbą zrefundowanych DDD poszczególnych preparatów w 2013 roku (*Komunikat DGL 26/03/2014*).

Podobnie, w kalkulacji kosztów insulin posiłkowych (stosowanych jako intensyfikacja terapii w porównaniu IDet vs MIX) uwzględniono preparaty krótkodziałającej insuliny ludzkiej oraz szybko działających analogów insuliny ludzkiej (insuliny: glulizynowa, aspart i lispro). Założono przy tym, że w obu porównywanych strategiach leczenia będą stosowane te same insuliny bolusowe (krótko- lub szybko działające), w związku z czym koszt jednostkowy (za j.) insulin posiłkowych jest jednakowy dla strategii detemiru i komparatora.

Spośród doustnych leków przeciwcukrzycowych uwzględniono metforminę i refundowane preparaty pochodnych sulfonylomocznika – gliklazylu, glimepirydu i glipizydu. Ważone koszty leków przeciwcukrzycowych w przeliczeniu na DDD oraz w podziale na perspektywę płatnika publicznego i świadczeniobiorców, przedstawiono poniższej tabeli.

Tabela 26. Koszty leków przeciwcukrzycowych w przeliczeniu na DDD.

		DDD wg WHO	Koszt DDD [zł]		
			Płatnik publiczny + pacjent (PPP+P)	Pacjent (P)	Płatnik publiczny (PPP)
Insulina bazowa	Insulina detemir	40 j.			
	Insulina ludzka, izofanowa (NPH)	40 j.	2,68	0,18	2,50
Mieszanki insulin (MIX)	Insulina ludzka, insulina dwufazowa	40 j.	2,71	0,22	2,50
	Insulina aspart + zawiesina protaminowa insuliny aspart	40 j.	3,64	1,14	2,50
	Insulina lispro + zawiesina protaminowa insuliny lispro	40 j.	3,57	1,07	2,50
	Mieszanki insulin – łącznie	40 j.	3,03	0,53	2,50
Insulina krótko / szybko działająca (bolus)	Insulina ludzka, neutralna	40 j.	2,65	0,15	2,50
	Insulina aspart	40 j.	3,64	1,14	2,50
	Insulina lispro	40 j.	3,57	1,07	2,50

		DDD wg WHO	Płatnik publiczny + pacjent (PPP+P)	Koszt DDD [zł]	
				Pacjent (P)	Płatnik publiczny (PPP)
	Insulina glulizynowa	40 j.	3,37	0,87	2,50
	Insulina bolus – łącznie	40 j.	3,18	0,68	2,50
	Metformina	2 g	0,65	0,35	0,30
Doustne leki przeciwcukrzycowe (OAD)	Gliklazyd	60 mg	0,74	0,59	0,16
	Glimepiryd	2 mg	0,31	0,15	0,16
	Glipizyd	10 mg	0,46	0,40	0,06
	Pochodne sulfonilomocznika - łącznie	-	0,45	0,29	0,16

Obliczone koszty jednostkowe posłużyły do kalkulacji rocznych kosztów poszczególnych strategii leczenia w modelu. Szczegóły przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

1.3.8.4.1.2 Dawkowanie i kalkulacja rocznych kosztów leków przeciwcukrzycowych – insulina detemir vs insulina NPH

W analizie podstawowej, dane dotyczące średniego zużycia insuliny zaczerpnięto z badań RCT, stanowiących źródło danych o skuteczności klinicznej insuliny detemir w modelu. Podejście to uznano za uzasadnione ze względu na istniejący związek między dawką insuliny a parametrami klinicznymi w tym kontrolą glikemii, przyrostem masy ciała i częstością epizodów hipoglikemii.

Z drugiej strony, dane pochodzące z badania rynku Pacjenter™, otrzymane od Firmy Zlecającej, wskazują na znacznie niższe zużycie insuliny w warunkach rzeczywistej praktyki w Polsce w porównaniu z dawkowaniem obserwowanym w badaniach RCT. Średnia dawka dobową analogów insuliny wg danych z rejestru Pacjenter™ wynosi [redacted], natomiast średnia dawka NPH wynosi [redacted]/dobę (dane były dostępne bez podziału na schemat insulinoterapii). Podobnie, zużycie insuliny bazowej w badaniach obserwacyjnych było generalnie niższe niż w warunkach eksperymentalnych badań RCT i kształtowało się w zakresie ok. 20-30 j./dobę (Suh 2011), a w polskiej kohorcie największego badania dotyczącego zastosowania insuliny detemir (SOLVE) dobową dawką insuliny detemir była jeszcze niższa (16 j.).

Ze względu na rozbieżności między warunkami eksperymentalnych badań RCT a rzeczywistą praktyką, w uzupełnieniu analizy podstawowej (opartej ściśle na badaniach RCT) przeprowadzono dodatkową analizę dla porównania IDet + OAD vs NPH + OAD, z wykorzystaniem danych opartą na zużyciu insuliny i

wynikach klinicznych z badań obserwacyjnych, bardziej odpowiadających warunkom rzeczywistej praktyki (zob. także Rozdział 1.3.6). Z badań obserwacyjnych zaczerpnięto dane dotyczące średniego zużycia insuliny oraz wyników klinicznych uzyskiwanych w ramieniu insuliny detemir (zmiana HbA1c, zmiana BMI, częstość występowania epizodów hipoglikemii).

W dalszej części rozdziału przedstawiono kalkulację rocznych kosztów w oparciu o dawkowanie insuliny w badaniach RCT. Obliczenie rocznych kosztów insuliny bazowych w wariantach analizy dodatkowej (w oparciu o badania *SOLVE* i *PREDICTIVE*) zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 3.8).

Jako że w badaniach klinicznych nie przedstawiano danych dotyczących średnich dawek w całym okresie obserwacji, dobowe zużycie insuliny obliczono w oparciu o średnie wartości końcowe (tj. z okresu ok. 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w badaniach z randomizacją). Z uwagi na brak danych dotyczących zużycia leków w horyzoncie wieloletnim założono, że średnia dawka insuliny będzie stała w czasie. Średnią dawkę dzienną insuliny w oparciu o próby randomizowane obliczono jako średnią ważoną liczebnością pacjentów w poszczególnych badaniach. W przypadku, gdy dawkowanie insuliny przedstawiano wyłącznie w przeliczeniu na kilogram masy ciała, zużycie w jednostkach międzynarodowych obliczono na podstawie średniej wyjściowej masy ciała pacjentów w badaniu.

Zestawienie danych dotyczących zużycia porównywanych insuliny podstawowych (insuliny detemir i NPH) w badaniach RCT, wraz z obliczoną średnią ważoną dawką, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Dawkowanie insuliny bazowych stosowanych w skojarzeniu z OAD w badaniach RCT.

Badanie	Insulina detemir + OAD			Insulina NPH + OAD		
	N	Dawka dobową		N	Dawka dobową	
		j./kg	j.m.		j.m./kg	j.m.
<i>Hermansen 2006</i>	227	-	65,6	225	-	45,0
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	169	0,4	37	164	0,4	33
<i>Średnia ważona</i>			53,4			39,9

Średnia dzienna dawka insuliny detemir wynosi 53,4 j.m. w terapii dodanej do OAD. Oszacowane zużycie insuliny ludzkiej izofanowej jest niższe i wynosi 39,9 j.m./dobę.

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania insuliny detemir w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, u większości pacjentów stosowano terapię metforminą w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (odpowiednio u 65% w *Hermansen 2006* i 54% w *Philis-Tsimikas*

2006). Na tej podstawie w analizie założono, że pacjenci leczeni w schemacie insulina bazowa + OAD otrzymują metforminę i pochodną sulfonylomocznika. Ponieważ w badaniach nie podano informacji na temat średnich dawek leków, w analizie założono zużycie leków na poziomie DDD dla obu porównywanych strategii leczenia. W konsekwencji koszty OAD nie stanowią istotnych kosztów różniących w analizie, jednak uwzględnienie ich w modelu uznano za wskazane w celu bardziej precyzyjnej kalkulacji kosztów całkowitych.

W oparciu o oszacowane średnie dobowe zużycie leków przeciwcukrzycowych oraz koszty jednostkowe poszczególnych substancji (zob. **Tabela 26**) obliczono średnie koszty rocznej terapii dla porównywanych strategii leczenia przeciwcukrzycowego (insulina detemir + OAD; insulina NPH + OAD). Kalkulacje w oparciu o zużycie insuliny w badaniach RCT zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Roczny koszt leków w porównywanych schematach prostej insulinoterapii (analiza w oparciu o RCT).

Schemat leczenia	Lek	Średnia dawka dzienna / pacj.	Koszt dzienny		Koszt roczny	
			PPP+P	PPP	PPP+P	PPP
Detemir + OAD (bez RSS)	Insulina detemir	53,4 j.	■	■	■	■
	sulfonylomocznik + metformina	w wysokości DDD	1,10	0,46	402,64	168,35
	łącznie	-	■	■	■	■
Detemir + OAD (z RSS)	Insulina detemir	53,4 j.	■	■	■	■
	sulfonylomocznik + metformina	w wysokości DDD	1,10	0,46	402,64	168,35
	łącznie	-	■	■	■	■
NPH + OAD	Insulina ludzka, izofanowa (NPH)	39,9 j.m.	2,68	2,49	977,06	910,67
	sulfonylomocznik + metformina	w wysokości DDD	1,10	0,46	402,64	168,35
	łącznie	-	3,78	2,95	1 379,70	1 079,02

* kalkulacje w oparciu o średnie koszty jednostkowe (ważone udziałami w przypadku leków o wielu refundowanych preparatach); zob. **Tabela 26**.

Obliczony roczny koszt leków przeciwcukrzycowych dla strategii obejmujących stosowanie insuliny podstawowej oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych, wynosi ■ (IDet + OAD; odpowiednio z RSS i bez RSS) i 1,4 tys. zł (NPH + OAD) z perspektywy wspólnej płatnika publicznego

i świadczeniobiorcy oraz ██████████ (IDet + OAD) i 1,1 tys. zł (NPH + OAD) z perspektywy płatnika publicznego.

1.3.8.4.1.3 *Dawkowanie i kalkulacja rocznych kosztów leków przeciw cukrzycowych – insulina detemir vs mieszanki insulin*

Podobnie jak w analizie IDet vs NPH (zob. Rozdział 1.3.8.4.1.2), zużycie insulin dla porównania (IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD zaczerpnięto z badania RCT stanowiącego źródło danych dotyczących skuteczności insuliny detemir w modelu (badanie 4-T).

Zużycie insulin przyjęto na poziomie średniej dawki z okresu trzech lat obserwacji w badaniu 4-T. W celu wyznaczenia średniego zużycia insulin w tym okresie, z publikowanej w *Holman 2009* krzywej całkowitego zużycia insulin w czasie odczytano (dla półrocznych przedziałów czasowych) mediany dziennej dawki insulin w obu ramionach, na podstawie których obliczono (metodą trapezów) przeciętną dawkę roczną w łącznym horyzoncie. Dawki te wyniosły odpowiednio 0,70 j.m./kg w grupie insuliny bazowej oraz 0,57 j.m./kg w grupie mieszanek insulin. Dla porównania, mediany dziennej dawki insuliny w 12 miesiącu leczenia wyniosły 0,49 j.m./kg (IDet) i 0,53 j.m./kg (MIX; *Holman 2007*), podczas gdy w 36 miesiącu wzrosły do 1,03 j.m./kg (IDet) oraz 0,78 j.m./kg (MIX; *Holman 2009*).

Dane dotyczące dawkowania, przedstawione w publikacjach badania 4-T, obejmowały zużycie wszystkich insulin stosowanych w poszczególnych ramionach, łącznie z insulinami posiłkowymi, dodawanymi do insuliny detemir oraz mieszanek insulinowych w przypadku niespełnienia określonych w protokole kryteriów kontroli glikemii. Łącznie w horyzoncie 3 lat badania, ok. 70-80% pacjentów w każdej z grup wymagało zastosowania drugiej insuliny. Ponieważ nie przedstawiono szczegółowego zużycia insulin w podziale na insulinę stosowaną wyjściowo (detemir lub MIX) oraz insulinę bolusową, strukturę stosowania poszczególnych insulin określono w sposób szacunkowy zakładając, że w pierwszym roku leczenia insuliny wyjściowe (detemir lub mieszanka insulin) dostarczały 100% całkowitego zapotrzebowania na insuliny, a w kolejnych latach udział insuliny posiłkowej w łącznym zużyciu insulin wynosił odpowiednio 58% (IDet) i 40% (MIX). Pierwsze założenie jest uzasadnione faktem, że insulinę bolusową dodawano najwcześniej po 24 tygodniach terapii, a w horyzoncie rocznym odsetek chorych wymagających zastosowania drugiej insuliny był względnie niski (9% w ramieniu MIX i 18% w grupie insuliny detemir). Udział insuliny posiłkowej w łącznym zużyciu insulin w kolejnych latach zaczerpnięto z wartości końcowych po 3 latach leczenia, przedstawionych w publikacji *Holman 2009*. Należy mieć na uwadze, że powyższe oszacowania są obciążone znaczną niepewnością, gdyż w praktyce odsetek pacjentów wymagających dodania drugiej insuliny wzrastał stopniowo w czasie, w związku z czym ogólne zużycie insuliny bolusowej może być mniejsze od oszacowanego na podstawie proporcji z końcowego punktu czasowego. Dodatkowa niepewność związana jest z faktem, że dane dotyczące zużycia insulin przed-

stawiono wyłącznie w postaci median, podczas gdy z punktu widzenia kalkulacji kosztów bardziej odpowiednie byłyby wartości średnie.

Kalkulację zużycia porównywanych insulin w oparciu o badanie 4-T zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Dawkowanie insulin dla porównania IDet vs mieszanki insulin.

Strategia leczenia	Insulina	Średnia dawka dobową [j.m.]	Źródło obliczeń
(IDet/IDet+bolus) + OAD	łącznie wszystkie insuliny	59,7	0,70 j.m./kg × 85,5 kg = 59,7 j.m. Na podstawie średniej dawki insulin (0,70 j.m./kg) w okresie trzyletnim i średniej wyjściowej masy ciała w ramieniu IDet (85,5 kg; Holman 2009)
	w tym insulina bolusowa	28,8	obliczone przy założeniu, że insulina posiłkowa dostarcza 58% łącznego zapotrzebowania na insuliny w 2 i 3 roku (na podst. Holman 2009)
MIX + OAD	łącznie wszystkie insuliny	49,8	0,57 j.m./kg × 86,9 kg = 49,8 j.m. Na podstawie średniej dawki insulin (0,57 j.m./kg) w okresie trzyletnim i średniej wyjściowej masy ciała w ramieniu MIX (86,9 kg; Holman 2009)
	w tym insulina bolusowa	15,7	obliczone przy założeniu, że insulina posiłkowa dostarcza 40% łącznego zapotrzebowania na insuliny w 2 i 3 roku (na podst. Holman 2009)

Podobnie jak dla porównania insuliny detemir z insuliną NPH dodanymi do OAD, założono, że pacjenci leczeni w badaniu 4-T otrzymują metforminę i pochodną sulfonilomocznika w dawkach odpowiadających DDD. Z uwagi na brak szczegółowych danych oraz fakt, że koszty OAD nie stanowią istotnych kosztów różniących w analizie (założona dawka dzienna OAD jest jednakowa w każdym z ramion), w kalkulacjach kosztów nie uwzględniono odstawienia sulfonilomocznika u części chorych wymagających intensyfikacji insulinoterapii. Założenie to można jednak uznać za konserwatywne zważywszy, że odsetek ten był wyższy w ramieniu IDet (82 vs 68%).

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania rocznych kosztów leków przeciwcukrzycowych dla porównania insuliny detemir z mieszankami insulin.

Tabela 30. Roczny koszt leków: (IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD.

Schemat leczenia	Lek	Średnia dawka dzienna / pacj.	Koszt dzienny [zł]		Koszt roczny [zł]	
			PPP+P	PPP	PPP+P	PPP
(IDet/IDet+bolus) + OAD (bez RSS)	Insulina detemir	30,9 j.m.	■	■	■	■
	Insulina bolusowa	28,8 j.m.	2,29	1,80	838,17	657,84

Schemat leczenia	Lek	Średnia dawka dzienna / pacj.	Koszt dzienny [zł]		Koszt roczny [zł]	
			PPP+P	PPP	PPP+P	PPP
	OAD	w wysokości DDD	1,10	0,46	402,64	168,35
	łącznie	-	█	█	█	█
(IDet/IDet+bolus) + OAD (z RSS)	Insulina detemir	30,9 j.m.	█	█	█	█
	Insulina bolusowa	28,8 j.m.	2,29	1,80	838,17	657,84
	OAD	w wysokości DDD	1,10	0,46	402,64	168,35
	łącznie	-	█	█	█	█
MIX + OAD	Insulina dwufazowa	34,1 j.m.	2,58	2,13	943,49	777,14
	Insulina bolusowa	15,7 j.m.	1,25	0,98	455,37	357,39
	OAD	w wysokości DDD	1,10	0,46	402,64	168,35
	łącznie	-	4,93	3,57	1 801,49	1 302,88

* kalkulacje w oparciu o średnie koszty jednostkowe (ważone udziałami w przypadku leków o wielu refundowanych preparatach); zob. **Tabela 26**.

Roczny koszt leków przeciwcukrzycowych dla strategii insulina podstawowa + OAD, obliczony na podstawie zużycia insuliny w badaniu 4-T, wynosi █ (IDet + OAD) i 1,8 tys. zł (MIX + OAD) z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy oraz █ (IDet + OAD) i 1,3 tys. zł (MIX + OAD) z perspektywy płatnika publicznego.

1.3.8.4.2 Koszty powikłań cukrzycy i prowadzenia pacjenta

W modelu *CORE* uwzględniono koszty powikłań makro- i mikronaczyniowych cukrzycy, m.in. choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca, udaru mózgu, powikłań retinopatii, neuropatii, owrzodzenia, amputacji i niewydolności nerek. Ponieważ odległe powikłania cukrzycy mają charakter przewlekły, a jednocześnie koszty w roku wystąpienia powikłania są zwykle wyższe niż koszty postępowania podtrzymującego, oszacowania wprowadzono oddzielnie dla pierwszego i kolejnych lat po wystąpieniu zdarzenia.

Zbiorcze zestawienie kosztów uwzględnionych w modelu przewlekłych powikłań cukrzycy typu 2, kosztów hipoglikemii oraz prowadzenia pacjenta zamieszczono w poniższej tabeli (zob. **Tabela 31**).

Tabela 31. Koszty bezpośrednie powikłań cukrzycy i prowadzenia pacjenta.

Parametr	PPP+P [zł]		PPP [zł]		Źródło
	1 rok	2+ rok	1 rok	2+ rok	
Koszty powikłań sercowo-naczyniowych					
Zawał serca	12 984,43	3 070,95	12 857,29	2 943,81	
Dusznicza bolesna	1 661,21	1 661,21	1 613,28	1 613,28	Statystyki JGP, Szyguła-Jurkiewicz 2006, NFZ 82/2013/DSOZ, Komunikat DGL 26/03/2014, Hailer 2011, Pietrasik 2006, Czech 2013, Golec 2007, Skibicka 2010, Grochulska 2012, Fudala 2008, MZ 24/02/2014
Choroba naczyń obwodowych	640,67	640,67	611,74	611,74	
Niewydolność zastoinowa serca	7 756,08	7 756,08	7 740,85	7 740,85	
Udar mózgu	19 469,77	874,70	19 454,78	859,71	
Udar mózgu – zgon po 30 dniach	3 875,83		3 875,83		
Koszty powikłań nerkowych					
Hemodializa	71 061,76	68 322,10	71 061,76	68 322,10	Rutkowski 2009, NFZ 88/2013/DSOZ, Statystyki JGP, NFZ 82/2013/DSOZ, NFZ 89/2013/DSOZ, MZ 24/02/2014
Dializa otrzewnowa	86 464,87	83 725,21	86 464,87	83 725,21	
Transplantacja nerki	61 374,18	14 373,13	61 061,05	14 060,00	
Koszty ostrych powikłań					
Ciężka hipoglikemia	600,25		597,05		
Kwasica ketonowa / mleczanowa	2 514,44		2 514,44		Statystyki JGP, MZ 24/02/2014
Obrzęk	4 154,60		4 154,60		
Koszty powikłań retinopatii					
Leczenie laserowe	1 786,50		1 786,50		NFZ 82/2013/DSOZ, Statystyki JGP, MZ 24/01/2011, NFZ 80/2013/DSOZ, MZ 24/02/2014
Operacja zaćmy	3 316,59	63,00	3 313,04	63,00	
Utrata wzroku	2 646,11	83,00	2 646,11	83,00	
Koszty powikłań neuropatii					
Neuropatia	1 553,70	983,59	1 553,70	983,59	
Amputacja bez protezy	8 515,54		8 515,54		
Amputacja - proteza	9 767,68		9 767,68		Statystyka JGP, NFZ 82/2013/DSOZ, MZ 24/01/2011, MZ 24/02/2014
Leczenie gangreny	4 974,13		4 841,05		
Owrodzenia bez zakażenia (nowe i wyleczone)	135,00		135,00		
Owrodzenia z zakażeniem i zgorzel	4 974,13		4 841,05		

Parametr	PPP+P [zł]		PPP [zł]		Źródło
	1 rok	2+ rok	1 rok	2+ rok	
Obserwacja po amputacji - proteza	377,65		377,65		
Koszty prowadzenia pacjenta					
Leczenie statynami	207,47		68,37		
Leczenie aspiryną	-		-		
Leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny	235,80		96,18		
Zaprzestanie leczenia statynami z powodu SE's	130,75		63,71		MZ 24/02/2014, NFZ 82/2013/DSOZ
Diagnostyka MA	31,50		31,50		
Diagnostyka GRP	63,00		63,00		
Diagnostyka zaburzeń wzroku	31,50		31,50		
Diagnostyka neuropatii, owrzodzeń, amputacji	31,50		31,50		

Minimalne i maksymalne koszty powikłań i prowadzenia pacjenta wykorzystane w analizie wrażliwości (przyjęte na poziomie $\pm 10\%$ odchylenia od wartości podstawowych) zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 3.6).

Szczegółowe dane dotyczące oszacowania kosztów przewlekłych powikłań makro- i mikronaczyniowych związanych z cukrzycą typu 2 oraz kosztów prowadzenia pacjenta zostały przedstawione w załączniku (zob. Rozdział 3.3).

1.3.8.5 Inne postępowanie medyczne

W modelu *CORE* uwzględniono dodatkowe postępowanie medyczne, obejmujące m.in. prewencję pierwotną i wtórną makroangiopatii (staosowanie statyn i ACE-I) oraz diagnostykę i programy prewencyjne odległych powikłań cukrzycy. Wartości parametrów modelu dotyczących innego postępowania medycznego, przyjęte na poziomie domyślnym modelu *CORE* (v. 8.5), zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Parametry modelu związane z innym postępowaniem medycznym.

Parametr	Wartość	Źródło
Leczenie towarzyszące		
Odsetek chorych stosujących statyny w prewencji pierwotnej	0,450	Minshall 2008

Parametr	Wartość	Źródło
Odsetek chorych stosujących statyny w prewencji wtórnej	0,878	<i>ACCORD 2008</i>
Odsetek chorych stosujących ACE-I w prewencji pierwotnej	0,500	<i>Minshall 2008</i>
Odsetek chorych stosujących ACE-I w prewencji wtórnej	0,708	<i>ACCORD 2008</i>
Diagnostyka		
Odsetek chorych uczestniczących w programie prewencji owrzodzenia stóp	0,683	<i>Saaddine 2006</i>
Odsetek chorych poddawanych diagnostyce chorób oczu	1,000	<i>Ismail-Beigi 2010</i>
Odsetek chorych poddawanych diagnostyce nefropatii	1,000	<i>Ismail-Beigi 2010</i>
Inne parametry		
Zmniejszenie zachorowalności na owrzodzenia stop po zastosowaniu programu prewencji	0,310	<i>O'Meara 2000</i>
Zmniejszenie częstości amputacji po zastosowaniu programu prewencji	0,340	<i>O'Meara 2000</i>
Czułość testu diagnostycznego retinopatii	0,920	<i>Lopez-Bastida 2007</i>
Swoistość testu diagnostycznego retinopatii	0,960	<i>Lopez-Bastida 2007</i>
Czułość testu diagnostycznego na obecność GRP	0,830	<i>Cortes 2006</i>
Czułość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii	0,830	<i>Cortes 2006</i>
Swoistość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii	0,960	<i>Cortes 2006</i>

1.3.9 Walidacja modelu

Model *CORE* został poddany walidacji wewnętrznej i zewnętrznej, która wykazała, że jest on wiarygodnym narzędziem modelowania przebiegu cukrzycy w długoletnim horyzoncie czasowym, w tym porównanie strategii leczenia cukrzycy w różnorodnych kohortach chorych i warunkach opieki zdrowotnej. W ramach walidacji *CORE* wykonano 66 analiz celem porównania wyników symulacji modelu z wynikami obserwowanymi w publikowanych badaniach klinicznych i epidemiologicznych w cukrzycy typu 1 i 2. Symulacje przebiegu każdego z badań klinicznych przeprowadzono poprzez odtworzenie z badań, i wprowadzenie do modelu *CORE*, charakterystyki wyjściowej kohorty, ścieżek leczenia i postępowania leczniczego w horyzoncie czasowym zgodnym z badaniem klinicznym. Walidacja drugiego rzędu (2nd order) obejmowała porównanie wyników symulacji modelu z badaniami epidemiologicznymi wykorzystanymi w konstrukcji modelu *CORE*, natomiast walidacja trzeciego rzędu (3rd order) – porównanie z wynikami badań nie wykorzystywanych w modelu *CORE*. Współczynniki dopasowania R^2 wyniosły, odpowiednio dla walidacji drugiego i trzeciego rzędu, 0,957 i 0,902 bez podziału na typ cukrzycy

oraz 0,975 i 0,875 w cukrzycy typu 2. Szczegółowe informacje na temat modelu i jego walidacji zamieszczono w publikacji *Palmer 2004*.

W ramach walidacji konwergencji modelu wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanej interwencji (zob. Rozdział 1.7). Odniesienie się do wyników odnalezionych opracowań zawarto w dyskusji.

1.4 Analiza podstawowa

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz oceny technologii medycznych, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii insulinoterapii cukrzycy typu 2;
- oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastąpienia komparatora wnioskowaną technologią;
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Levemir®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY przy zastosowaniu insulinoterapii opartej na insulinie detemir zamiast komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (111 381 zł/QALY);
- zestawienie tabelaryczne wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.

Analizę podstawową przeprowadzono równoległe w dwóch wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)
- bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka,

z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).

1.4.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W analizie kosztów-konsekwencji przedstawiono oszacowania kosztów oraz efektów zdrowotnych porównywanych strategii leczenia cukrzycy typu 2 u pacjentów niestosujących uprzednio insuliny, uzyskane w symulacji modelu *CORE*, oddzielnie dla następujących porównań:

- insulina detemir vs insulina NPH, stosowane jako terapia dodana do doustnych leków przeciwcukrzycowych (OAD)
- insulina detemir vs mieszanki insulin, stosowane jako terapia dodana do doustnych leków przeciwcukrzycowych, z możliwością dalszej intensyfikacji leczenia insuliną posiłkową.

Koszty dyskontowano na poziomie 5% rocznie. Ponieważ wielkość uzyskiwanych efektów zdrowotnych jest niezależna od perspektywy kosztów oraz instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawione oszacowania wyników zdrowotnych są jednakowe w każdym z wymienionych wariantów.

1.4.1.1 Zestawienie kosztów

1.4.1.1.1 IDet + OAD vs NPH + OAD

1.4.1.1.1.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W poniższej tabeli zestawiono oszacowania kosztów w porównywanych strategiach insulinoterapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, przypadające na jednego chorego w dożywotnim horyzoncie czasowym, w podziale na wyróżnione kategorie kosztów z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (PPP).

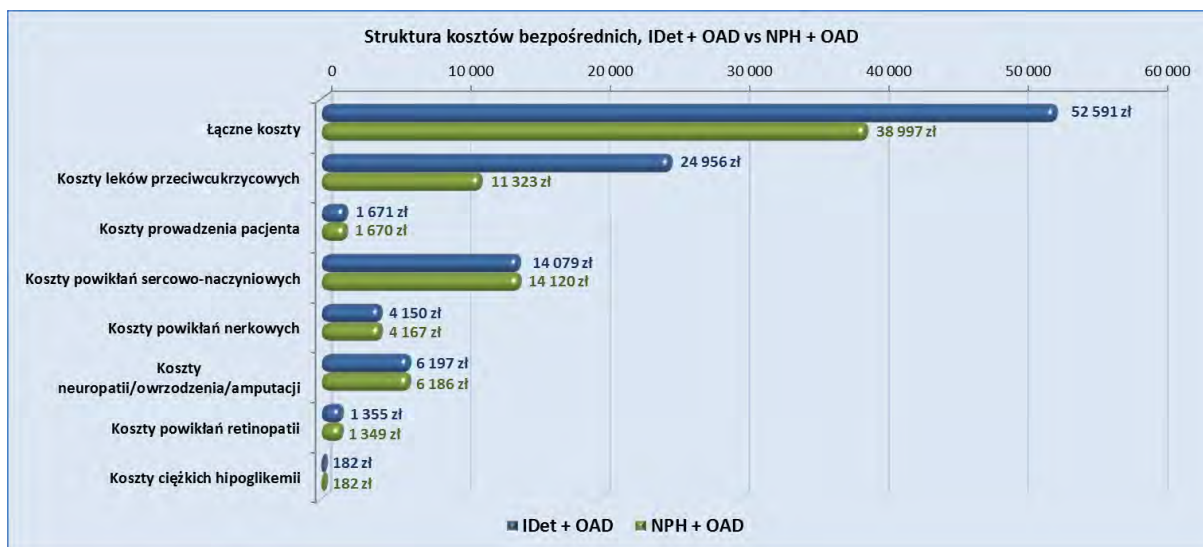
Tabela 33. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów, przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP).

	IDet + OAD	NPH + OAD
łącznie koszty [zł], w tym:	52 591 (bez RSS)	38 997
Koszty leków przeciwcukrzycowych [zł]	24 956 (bez RSS)	11 323
Koszty prowadzenia pacjenta [zł]	1 671	1 670
Koszty powikłań sercowo-naczyniowych [zł]	14 079	14 120
Koszty powikłań nerkowych [zł]	4 150	4 167
Koszty neuropatii/owrzodzenia/amputacji [zł]	6 197	6 186

Koszty powikłań retinopatii [zł]	1 355	1 349
Koszty ciężkiej hipoglikemii [zł]	182	182

Uzyskane wyniki przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie, na przykładzie wariantu bez uwzględnienia RSS.

Wykres 4. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów przypadające w dożywotnym horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP, bez uwzględnienia RSS).



Jedynymi istotnymi kosztami różniącymi między porównywanymi strategiami leczenia cukrzycy typu 2 są koszty leków przeciwcukrzycowych. Koszty refundacji ocenianych interwencji odpowiadają za 47% całkowitych kosztów w ramieniu stosującym insulinę detemir (odpowiednio z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS) oraz 29% w ramieniu komparatora.

Średnie koszty powikłań cukrzycy są zbliżone w porównywanych ramionach. Z uwagi na brak istotnych różnic w częstości występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii w badaniach RCT oraz założenie braku kosztów związanych z łagodnymi epizodami, oszacowane w modelu koszty hipoglikemii są podobne w porównywanych grupach.

1.4.1.1.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

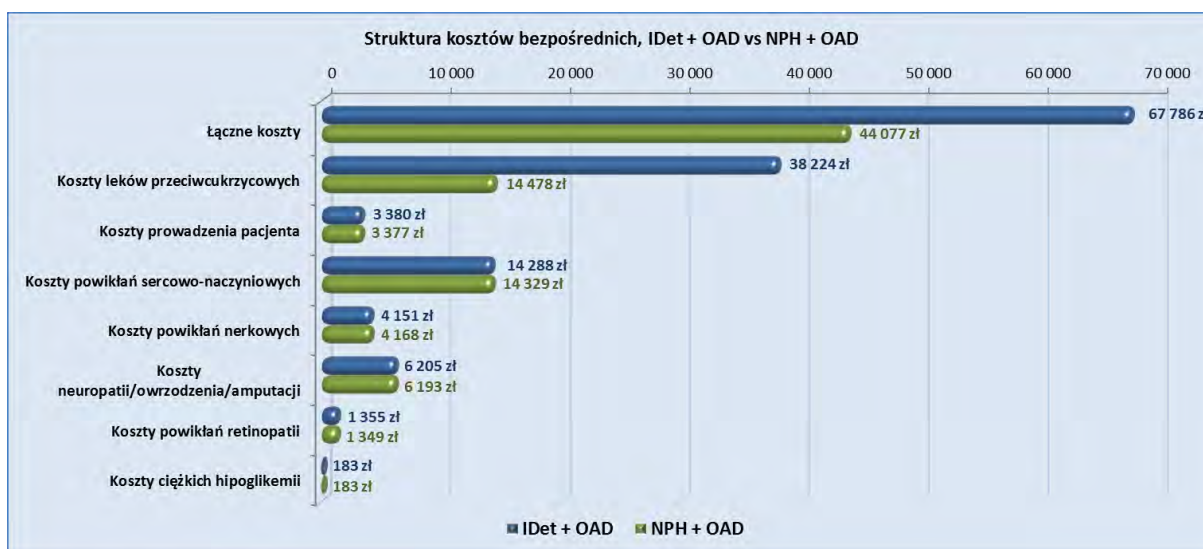
Analogiczne oszacowania z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów, przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP+P).

	IDet + OAD	NPH + OAD
łącznie koszty [zł], w tym:	67 786 (bez RSS)	44 077
Koszty leków przeciwcukrzycowych [zł]	38 224 (bez RSS)	14 478
Koszty prowadzenia pacjenta [zł]	3 380	3 377
Koszty powikłań sercowo-naczyniowych [zł]	14 288	14 329
Koszty powikłań nerkowych [zł]	4 151	4 168
Koszty neuropatii/owrzodzenia/amputacji [zł]	6 205	6 193
Koszty powikłań retinopatii [zł]	1 355	1 349
Koszty ciężkiej hipoglikemii [zł]	183	183

Wyniki w formie graficznej zobrazowano na poniższym wykresie, na przykładzie wariantu bez uwzględnienia RSS.

Wykres 5. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP+P, bez uwzględnienia RSS).



Udział leków przeciwcukrzycowych w kosztach całkowitych leczenia cukrzycy typu 2 jest wyższy z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta w porównaniu z perspektywą wyłącznie NFZ (por. **Tabela 33**), zwłaszcza w ramieniu stosującym insulinę detemir, co wynika z istotnego współpłacenia chorych za Levemir®. Wydatki płatników (NFZ i świadczeniobiorcy) na leki przeciwcukrzycowe stanowią odpowiednio ■-56% i 33% łącznych kosztów w ramieniu insuliny detemir i komparatora.

1.4.1.1.2 (IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD

1.4.1.1.2.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Oszacowania kosztów w porównywanych strategiach, przypadające na jednego chorego w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (PPP), przedstawiono w tabeli.

Tabela 35. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów, przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP).

	(IDet/IDet+bolus) + OAD	MIX + OAD
Łączne koszty [zł], w tym:	44 363 (bez RSS)	36 132
Koszty leków przeciwcukrzycowych [zł]	22 161 (bez RSS)	13 670
Koszty prowadzenia pacjenta [zł]	1 683	1 678
Koszty powikłań sercowo-naczyniowych [zł]	14 475	14 611
Koszty powikłań nerkowych [zł]	574	613
Koszty neuropatii/owrzodzenia/amputacji [zł]	4 635	4 711
Koszty powikłań retinopatii [zł]	835	849
Koszty ciężkiej hipoglikemii [zł]	0	0

1.4.1.1.2.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Zestawienie kosztów z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów, przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP+P).

	(IDet/IDet+bolus) + OAD	MIX + OAD
Łączne koszty [zł], w tym:	56 972 (bez RSS)	43 332
Koszty leków przeciwcukrzycowych [zł]	32 802 (bez RSS)	18 902
Koszty prowadzenia pacjenta [zł]	3 402	3 395

	(IDet/IDet+bolus) + OAD	MIX + OAD
Koszty powikłań sercowo-naczyniowych [zł]	14 719	14 857
Koszty powikłań nerkowych [zł]	574	613
Koszty neuropatii/owrzodzenia/amputacji [zł]	4 640	4 716
Koszty powikłań retinopatii [zł]	835	849
Koszty ciężkiej hipoglikemii [zł]	0	0

1.4.1.2 Zestawienie wyników zdrowotnych

W ramach zestawienia konsekwencji zdrowotnych przedstawiono następujące, wygenerowane w modelu *CORE*, wyniki zdrowotne porównywanych strategii insulinoterapii cukrzycy typu 2:

- Lata życia skorygowane o jakość (QALY)
- Czas całkowitego przeżycia
- Czas przeżycia wolnego od powikłań cukrzycy
- Skumulowaną częstość wystąpienia odległych powikłań cukrzycy w horyzoncie dożywotnim, wyrażonej odsetkiem chorych z modelowanej kohorty, u którego wystąpi dane powikłanie
- Częstość wystąpienia epizodów łagodnej oraz ciężkiej hipoglikemii, wyrażoną całkowitą liczbą epizodów przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim.

Wyniki zdrowotne dla poszczególnych porównań (IDet vs NPH oraz IDet vs MIX) przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

1.4.1.2.1 IDet + OAD vs NPH + OAD

Poniżej zestawiono oszacowania efektów zdrowotnych w postaci lat przeżycia całkowitego (LY) oraz skorygowanego o jakość (QALY), dla porównywanych insulin bazowych stosowanych w skojarzeniu z OAD, uzyskane w modelu *CORE*.

Tabela 37. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości efektów zdrowotnych przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + OAD vs NPH + OAD).

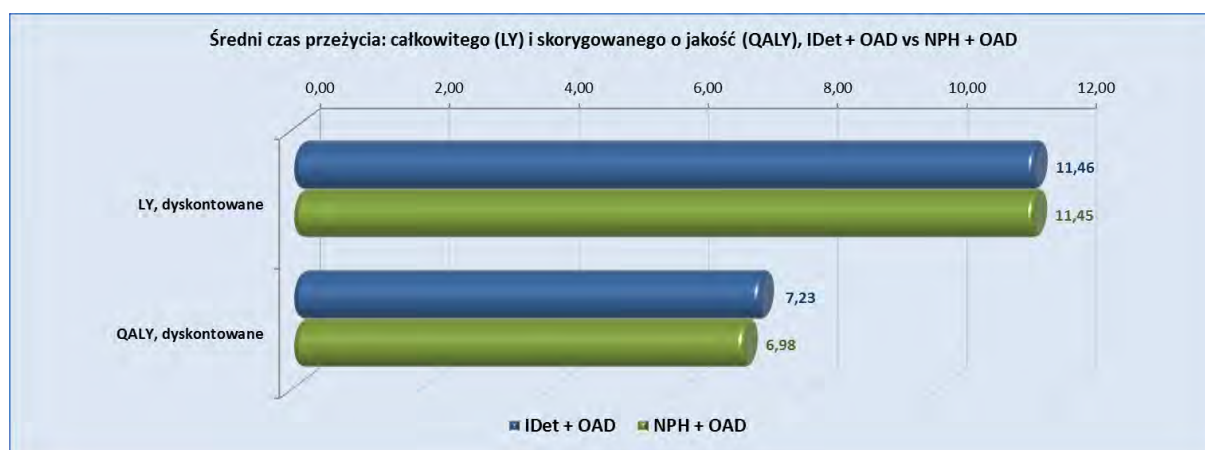
Miara wyników zdrowotnych	IDet + OAD	NPH + OAD
Przeżycie skorygowane o jakość [QALY]		

Miara wyników zdrowotnych	IDet + OAD	NPH + OAD
Lata życia skorygowane o jakość, niedyskontowane [QALY]	10,185	9,822
Lata życia skorygowane o jakość, dyskontowane [QALY]	7,230	6,982
Przeżycie całkowite [lata]		
Czas całkowitego przeżycia, niedyskontowany [lata]	16,609	16,589
Czas całkowitego przeżycia, dyskontowany [lata]	11,459	11,450

Średni czas dalszego przeżycia chorych z cukrzycą typu 2 wynosi 16,61 lat w scenariuszu z insuliną detemir oraz 16,59 lat w ramieniu komparatora, nie uwzględniając dyskontowania wyników. Nieznacznie dłuższy czas przeżycia u chorych stosujących IDet wynika z mniejszego przyrostu BMI w grupie detemiru (przy jednakowej kontroli glikemii w porównywanych amionach) oraz faktu, że wskaźnik masy ciała stanowi czynnik ryzyka niektórych powikłań makronaczyniowych, zgodnie z zastosowanymi w modelu CORE równaniami ryzyka opartymi m.in. na wielkich badaniach epidemiologicznych Framingham i UKPDS.

Oszacowana liczba lat życia w pełnym zdrowiu wynosi 10,19 QALY dla strategii IDet + OAD oraz 9,82 QALY w ramieniu NPH + OAD. Uwzględniając dyskontowanie wyników na poziomie 3,5%, efekty wynoszą odpowiednio 7,23 i 6,98 QALY.

Wykres 6. Analiza kosztów-konsekwencji – przeżycie całkowite (LY) i skorygowane o jakość (QALY) (IDet + OAD vs NPH + OAD).



Poniżej przedstawiono oszacowania odsetków pacjentów z rozważanej kohorty, u których w horyzoncie życia wystąpią poszczególne rodzaje powikłań cukrzycy.

Tabela 38. Analiza kosztów-konsekwencji – skumulowana częstość powikłań cukrzycy oraz hipoglikemii w horyzoncie dożywotnym (IDet + OAD vs NPH + OAD).

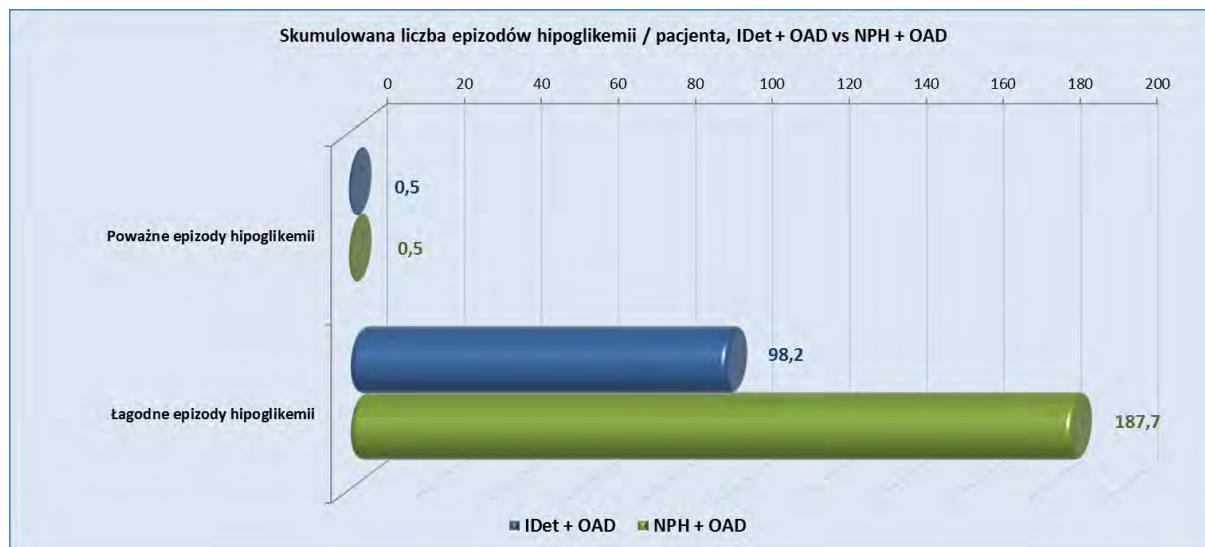
Rodzaj powikłania	IDet + OAD	NPH + OAD
Powikłania retinopatii		
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR)	24,8%	24,7%
Retinopatia proliferacyjna (PDR)	2,3%	2,3%
Obrzęk plamki żółtej (ME)	22,4%	22,3%
Utrata wzroku (SVL)	9,9%	9,9%
Zaćma	10,5%	10,4%
Powikłania nerkowe		
Mikroalbuminuria (MA)	36,2%	36,2%
Znaczna proteinuria (GRP)	15,5%	15,5%
Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD)	5,4%	5,4%
Zgon związany z nefropatią	3,3%	3,3%
Neuropatia/owrzodzenie/amputacja		
Owrzodzenie	30,2%	30,1%
Nawracające owrzodzenie	33,0%	33,0%
Owrzodzenie z przebytą amputacją	8,3%	8,2%
Nawracające owrzodzenie z przebytą amputacją	3,7%	3,7%
Neuropatia	65,7%	65,7%
Powikłania sercowo-naczyniowe (CVD)		
Zgon związany z niewydolnością zastoinową serca (CHF)	25,2%	25,4%
Zastoinowa niewydolność serca (CHF)	33,3%	33,5%
Wystąpienie choroby naczyń obwodowych (PVD)	16,9%	16,8%
Angina pectoris	18,5%	18,5%
Zgon związany z udarem	9,1%	9,0%
Udar	28,9%	28,8%
Zgon związany z zawałem serca	18,5%	18,5%
Zawał serca	32,1%	32,1%
Hipoglikemia [liczba epizodów/pacjenta]		
Epizody ciężkiej hipoglikemii	0,5	0,5

Rodzaj powikłania	IDet + OAD	NPH + OAD
Epizody łagodnej hipoglikemii	98,2	187,7

Oszacowane w modelu *CORE* odsetki chorych, u których w horyzoncie życia wystąpią określone rodzaje powikłań, są zbliżone w obu ramionach, co jest konsekwencją jednakowej kontroli glikemii w porównywanych grupach. W przypadku niewydolności serca można zauważyć nieco wyższą częstość w ramieniu komparatora, wynikającą z faktu, że jednym z czynników ryzyka CHF w modelu jest wartość wskaźnika masy ciała (BMI), istotnie obniżona (względem komparatora) w efekcie stosowania terapii insuliną detemir.

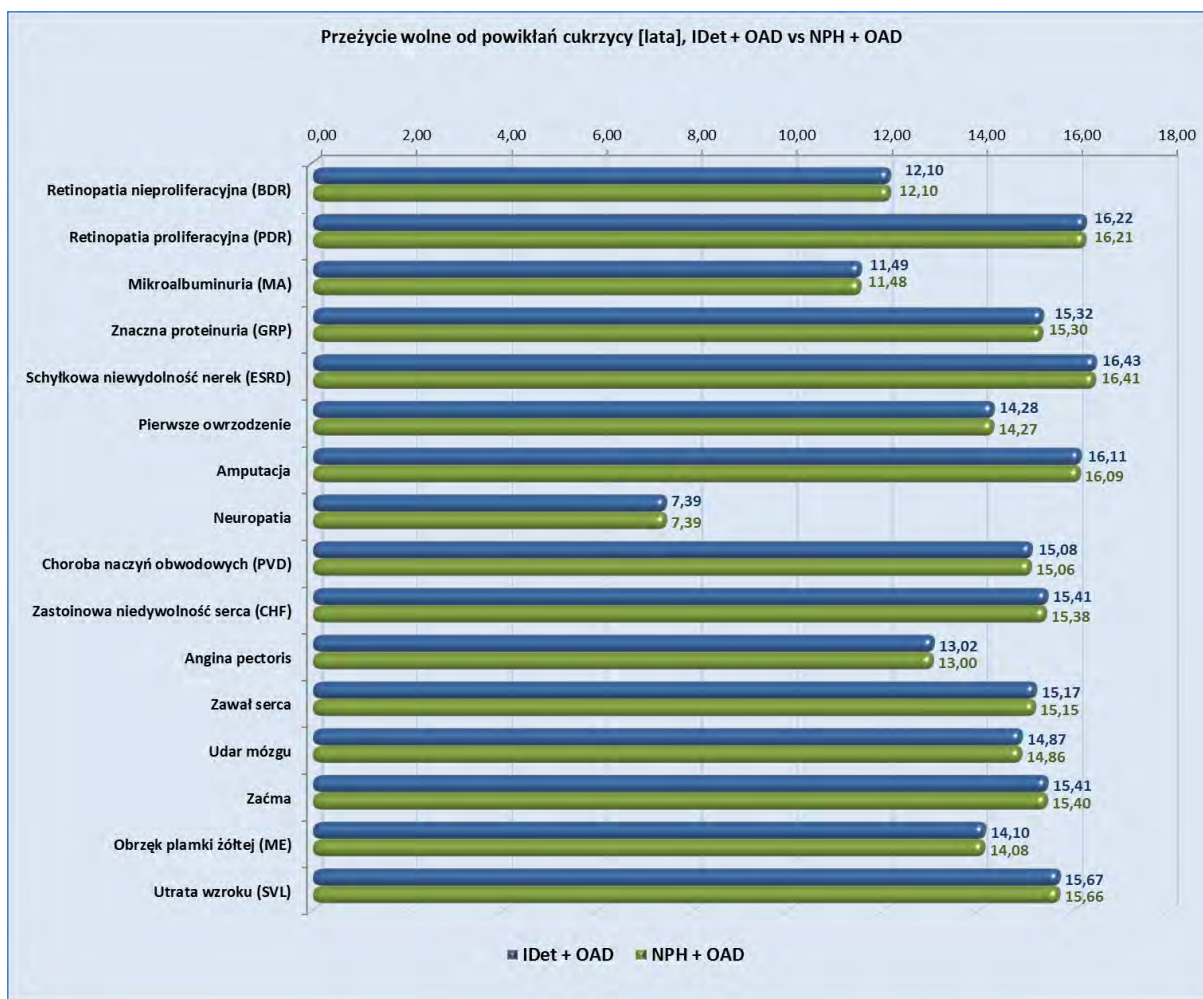
W efekcie przyjęcia istotnej, 48% redukcji ryzyka wystąpienia wszystkich epizodów hipoglikemii w grupie detemiru (zob. **Wykres 2**), zastosowanie produktu Levemir® zamiast standardowej insuliny bazowej dodanej do OAD prowadzi do uniknięcia średnio 89 łagodnych epizodów hipoglikemii u jednego chorego w horyzoncie dożywotnym.

Wykres 7. Analiza kosztów-konsekwencji – liczba epizodów hipoglikemii, przypadająca na jednego chorego w horyzoncie dożywotnym (IDet + OAD vs NPH + OAD)



Na poniższym wykresie przedstawiono oszacowania średniego czasu przeżycia bez wystąpienia poszczególnych powikłań odległych cukrzycy, uwzględniające wyjściową chorobowość zadaną w charakterystyce klinicznej kohorty modelu. Wartości nie zostały poddane dyskontowaniu.

Wykres 8. Analiza kosztów-konsekwencji – średni czas przeżycia wolnego od powikłań cukrzycy (IDet + OAD vs NPH + OAD).



W efekcie założenia jednakowej kontroli glikemii w porównywanych grupach, czas przeżycia bez poszczególnych powikłań jest zbliżony dla obu strategii insulinoterapii.

1.4.1.2.2 (IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD

Oszacowania efektów zdrowotnych w postaci lat przeżycia całkowitego (LY) oraz skorygowanego o jakość (QALY), dla porównywanych strategii intensyfikowanej insulinoterapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości efektów zdrowotnych przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD).

Miara wyników zdrowotnych	(IDet/IDet+bolus) + OAD	MIX + OAD
Przeżycie skorygowane o jakość [QALY]		
Lata życia skorygowane o jakość, niedyskontowane [QALY]	10,793	10,553

Miara wyników zdrowotnych	(IDet/IDet+bolus) + OAD	MIX + OAD
Lata życia skorygowane o jakość, dyskontowane [QALY]	7,496	7,341
Przeżycie całkowite [lata]		
Czas całkowitego przeżycia, niedyskontowany [lata]	17,022	16,908
Czas całkowitego przeżycia, dyskontowany [lata]	11,556	11,494

Efekt w postaci niedyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość wynosi 10,79 QALY dla strategii z insuliną detemir oraz 10,55 QALY w ramieniu stosującym mieszanki insulin. Uwzględniając dyskontowanie wyników na poziomie 3,5%, liczba lat życia w pełnym zdrowiu jest równa odpowiednio 7,50 i 7,34 QALY.

1.4.2 Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastosowania insuliny detemir zamiast komparatora

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności, tj. oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia standardowej insuliny bazowej (NPH) lub mieszanek insulin przez insulinę detemir w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją leku Levemir® zawierają instrument dzielenia ryzyka, wyniki analizy kosztów-użyteczności przedstawiono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)
- bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

1.4.2.1 IDet + OAD vs NPH + OAD

1.4.2.1.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

1.4.2.1.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

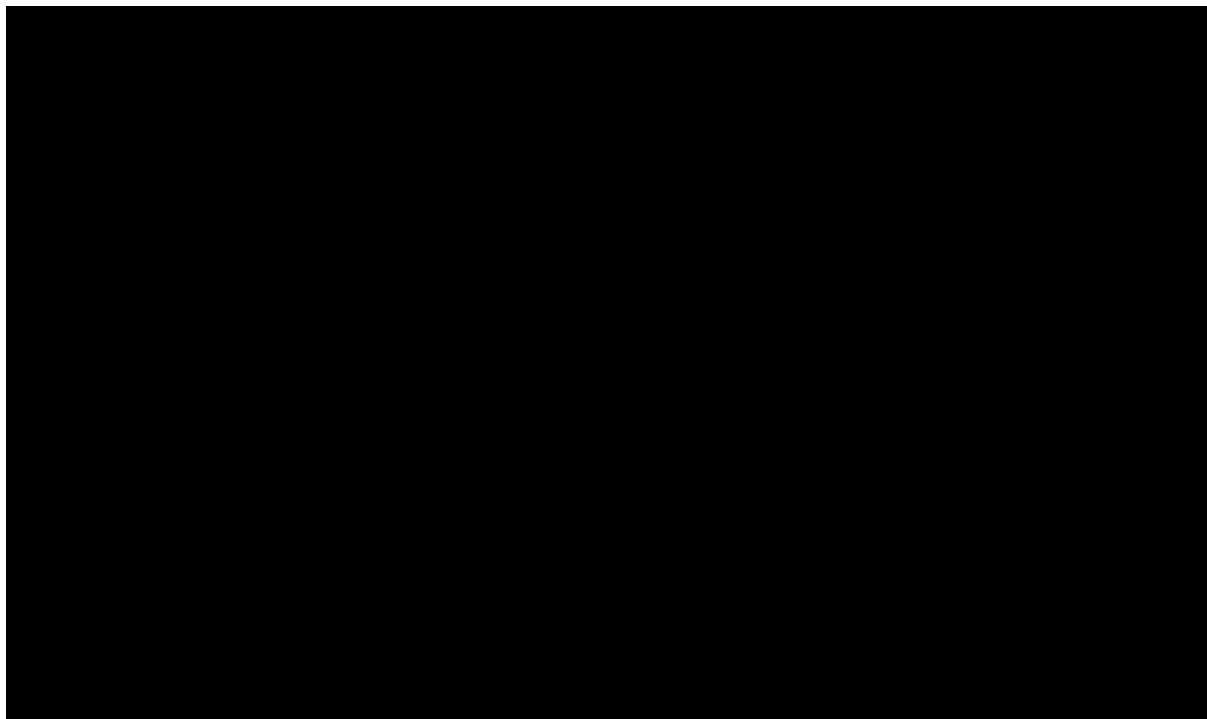
Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności insuliny detemir w porównaniu z insuliną NPH, stosowanych w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, z perspektywy płatnika publicznego, przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. W tabeli zamieszczono uzyskane w modelu CORE oszacowania całkowitych kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii, inkrementalnych kosztów i efektów strategii z zastosowaniem insuliny detemir oraz inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla rozważanej technologii.

Tabela 40. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + OAD	██████████	7,230	██████████	0,248	██████████
NPH + OAD	38 997	6,982			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia insuliny NPH produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, wynosi ██████████ z perspektywy płatnika publicznego (PPP), przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wykres 9.



Średni dyskontowany koszt leczenia jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 wynosi [redacted] dla strategii z zastosowaniem insuliny detemir i 39,0 tys. zł w ramieniu komparatora. Różnica tych kosztów (koszt inkrementalny) wynosi [redacted]. Średni efekt zdrowotny, wyrażony w dyskontowanych latach życia skorygowanego o jakość, wynosi odpowiednio 7,23 QALY (IDet + OAD) i 6,98 QALY (NPH + OAD), co oznacza, że dodatkowy efekt przypadający na jednego chorego leczonego produktem Levemir® zamiast insuliną NPH wynosi 0,25 QALY.

1.4.2.1.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności w wariancie bez uwzględnienia RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

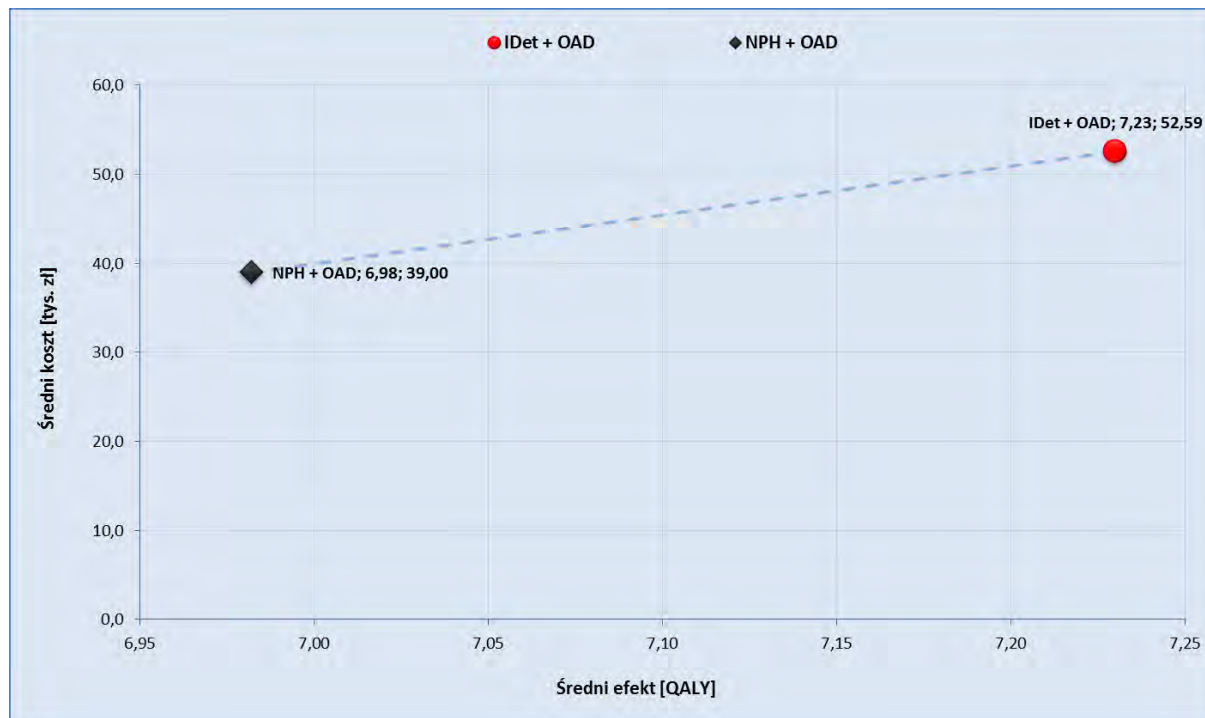
Tabela 41. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + OAD	52 591	7,230			
NPH + OAD	38 997	6,982	13 594	0,248	54 851

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia insuliny NPH produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycy-

wych, wynosi **54,9 tys. zł** z perspektywy płatnika publicznego (PPP), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wykres 10. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP; bez uwzględnienia RSS).



W przypadku pominięcia instrumentu dzielenia ryzyka, oszacowany koszt leczenia jednego pacjenta w strategii insuliny detemir wynosi 52,6 tys. zł i jest o [czarna kropka] zł wyższy niż w analogicznym wariantcie uwzględniającym RSS (por. **Tabela 40**). Różnica kosztów między porównywanymi interwencjami wynosi 13,6 tys. zł.

1.4.2.1.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

1.4.2.1.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności insuliny detemir w porównaniu z insuliną NPH, stosowanych w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

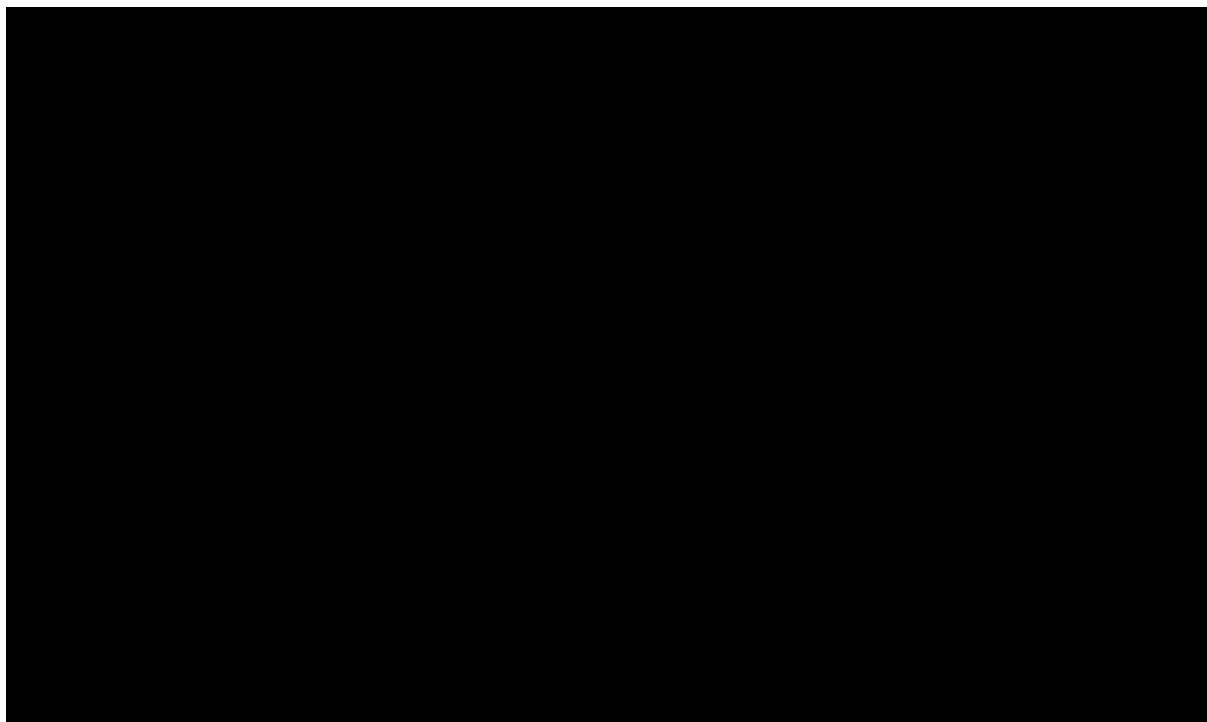
Tabela 42. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + OAD	[czarna kropka]	7,230	[czarna kropka]	0,248	[czarna kropka]

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
NPH + OAD	44 077	6,982			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia insuliny NPH produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, wynosi [redacted] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wykres 11. [redacted]



Średni dyskontowany koszt leczenia jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 wynosi [redacted] dla strategii z zastosowaniem insuliny detemir i 44,1 tys. zł w ramieniu komparatora. Różnica tych kosztów (koszt inkrementalny) wynosi [redacted]. Średni efekt zdrowotny, wyrażony w dyskontowanych latach życia skorygowanego o jakość, wynosi odpowiednio 7,23 QALY (IDet + OAD) i 6,98 QALY (NPH + OAD), co oznacza, że dodatkowy efekt przypadający na jednego chorego leczonego produktem Levemir® zamiast insuliną NPH wynosi 0,25 QALY.

1.4.2.1.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

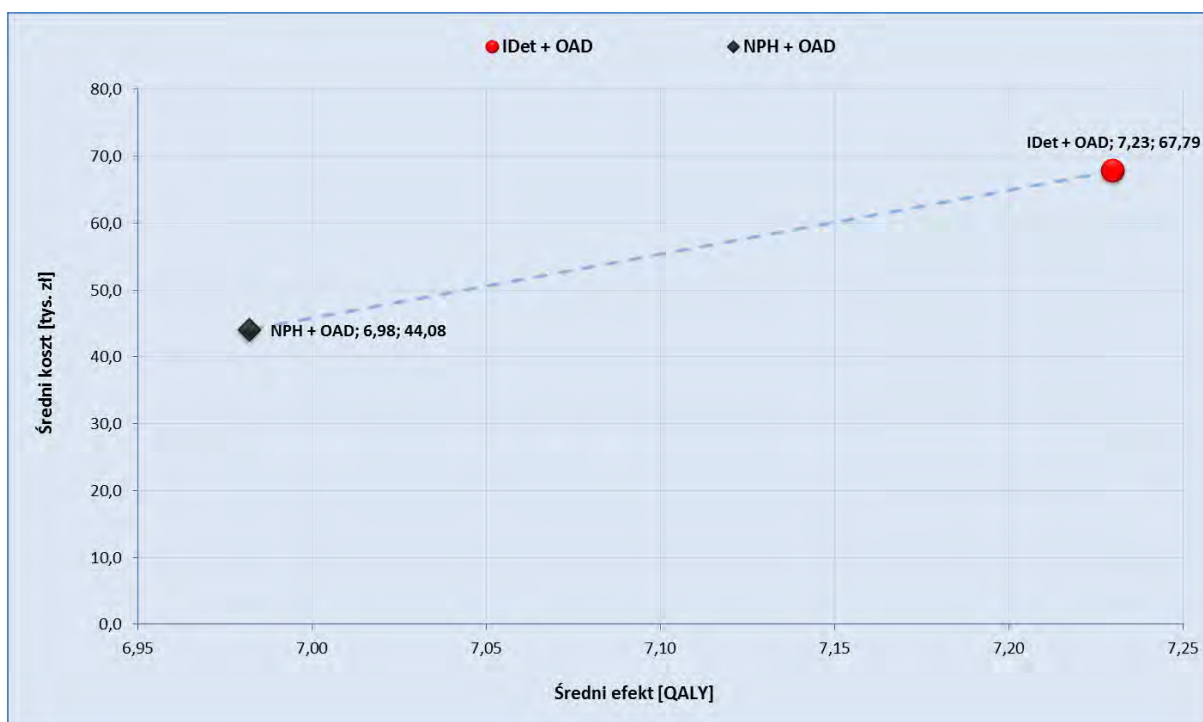
Wyniki analizy kosztów-użyteczności w wariancie bez uwzględnienia RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + OAD	67 786	7.230	23 708	0.248	95 660
NPH + OAD	44 077	6.982			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia insuliny NPH produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, wynosi **95,7 tys. zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wykres 12. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).



W przypadku pominięcia instrumentu dzielenia ryzyka, oszacowany koszt leczenia jednego pacjenta w strategii insuliny detemir wynosi 67,8 tys. zł i jest o [] zł wyższy niż w analogicznym wariancie uwzględniającym RSS (por. **Tabela 42**). Różnica kosztów między porównywanymi interwencjami wynosi 23,7 tys. zł.

1.4.2.2 (IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD (badanie 4-T)

1.4.2.2.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

1.4.2.2.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

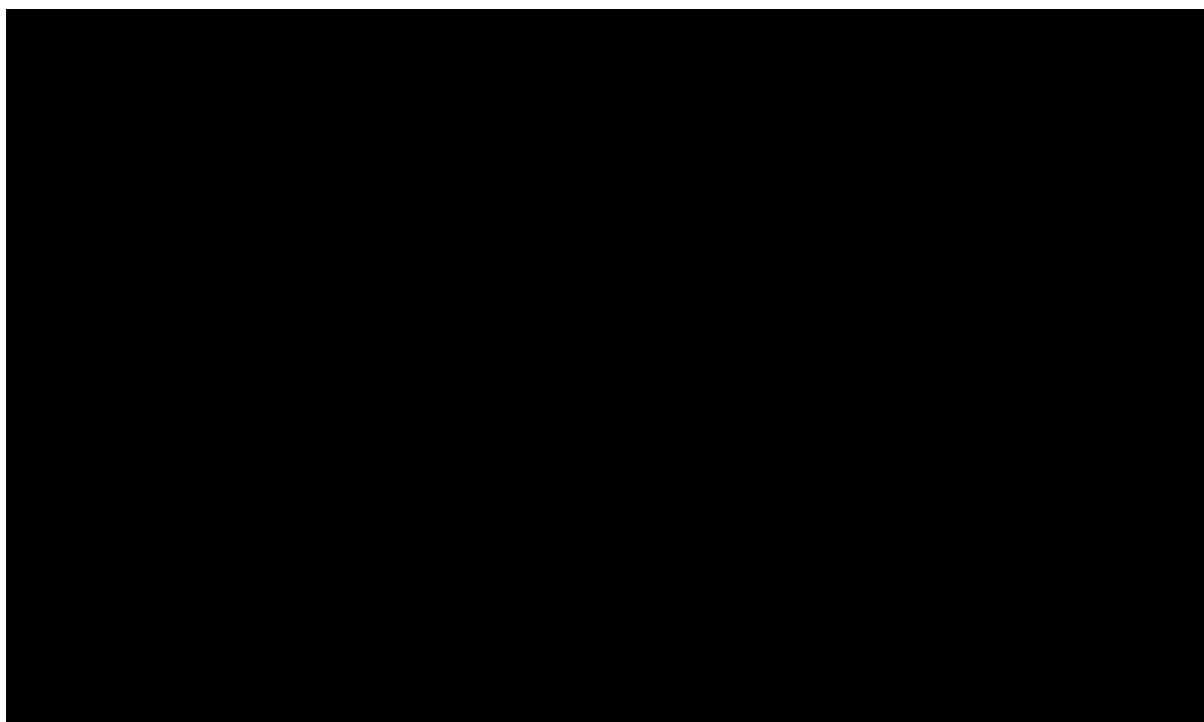
Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności insuliny detemir w porównaniu z mieszankami insulin, stosowanych w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych (z możliwością intensyfikacji leczenia insuliną bolusową w przypadku braku kontroli glikemii), z perspektywy płatnika publicznego, przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. W tabeli zamieszczono uzyskane w modelu CORE oszacowania całkowitych kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii, inkrementalnych kosztów i efektów strategii z zastosowaniem insuliny detemir oraz inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla rozważanej technologii.

Tabela 44. Wyniki analizy kosztów-użyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
(IDet/IDet+bolus) + OAD	████████	7,496	████████	0,155	████████
MIX + OAD	36 132	7,341			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia mieszanek insulin produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych (z możliwością intensyfikacji leczenia z zastosowaniem insuliny bolusowej w przypadku braku kontroli glikemii), wynosi ██████████ z perspektywy płatnika publicznego (PPP), przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wykres 13.



1.4.2.2.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

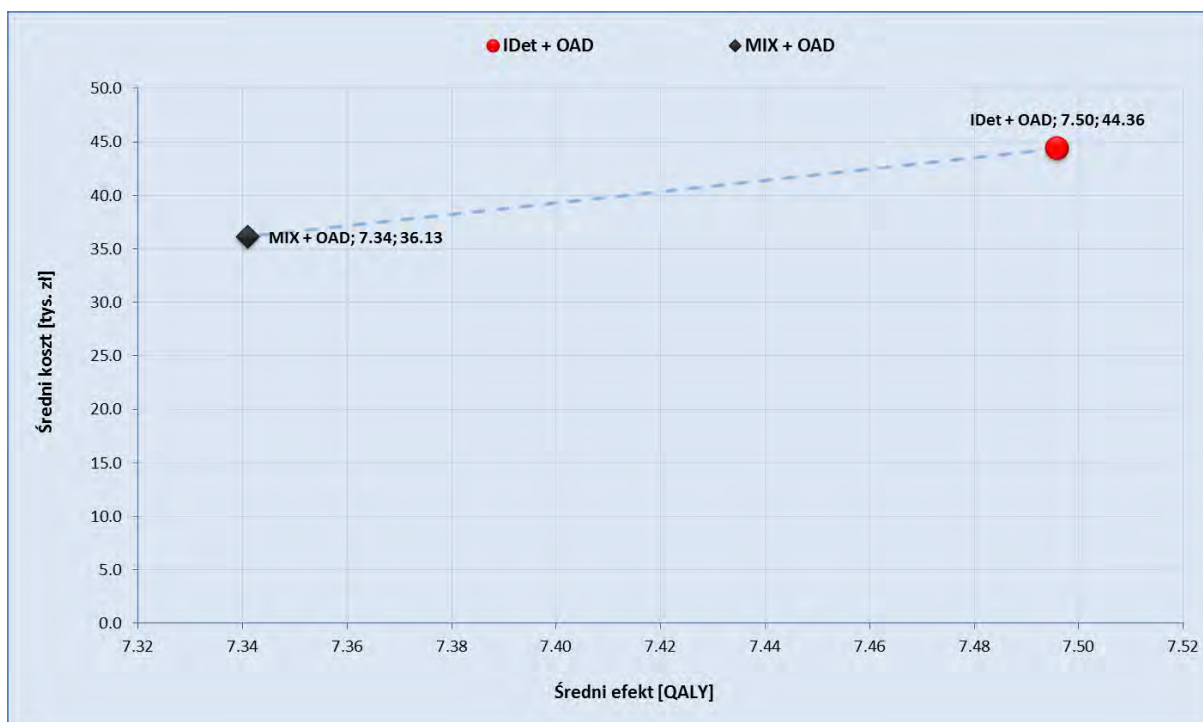
Wyniki analizy kosztów-użyteczności w wariancie bez uwzględnienia RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Wyniki analizy kosztów-użyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
(IDet/IDet+bolus) + OAD	44 363	7,496	8 231	0,155	53 033
MIX + OAD	36 132	7,341			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia mieszanek insuliny produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych (z możliwością dalszej intensyfikacji leczenia z zastosowaniem insuliny bolusowej w przypadku braku kontroli glikemii), wynosi **53,0 tys. zł** z perspektywy płatnika publicznego (PPP), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wykres 14. Wyniki analizy kosztów-użyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP; z uwzględnieniem RSS).



1.4.2.2.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

1.4.2.2.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

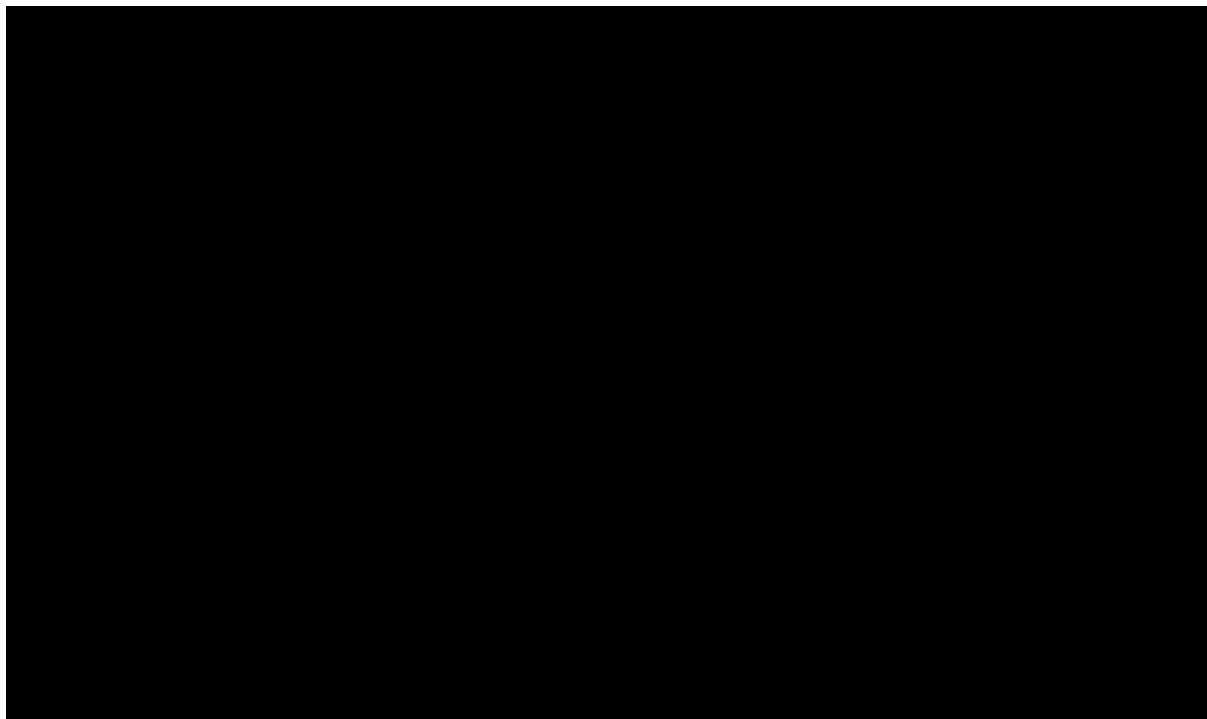
Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności insuliny detemir w porównaniu z mieszankami insuliny, stosowanych w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 46. Wyniki analizy kosztów-użyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
(IDet/IDet+bolus) + OAD	██████████	7,496	██████████	0,155	██████████
MIX + OAD	43 332	7,341			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia mieszanek insuliny produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych (z możliwością dalszej intensyfikacji leczenia z zastosowaniem insuliny bolusowej w przypadku braku kontroli glikemii), wynosi ██████████ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wykres 15.



1.4.2.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

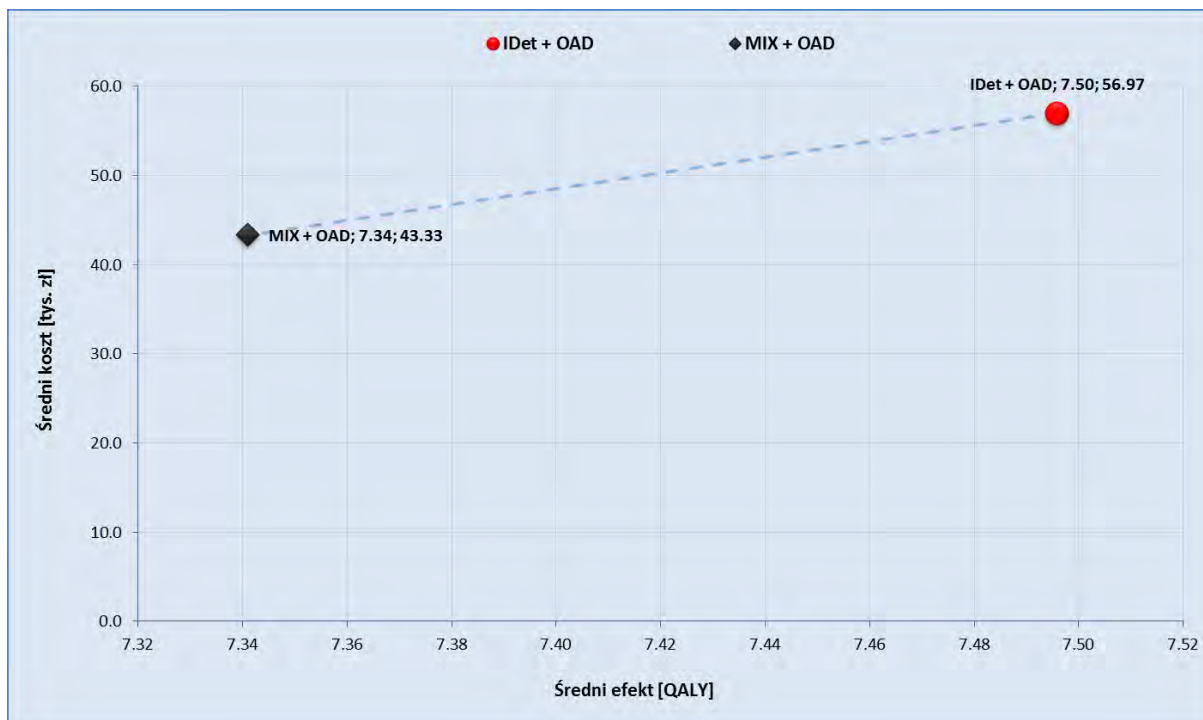
Wyniki analizy kosztów-użyteczności w wariancie bez uwzględnienia RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Wyniki analizy kosztów-użyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
(IDet/IDet+bolus) + OAD	56 972	7,496	13 640	0,155	87 882
MIX + OAD	43 332	7,341			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia mieszanek insuliny produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych (z możliwością dalszej intensyfikacji leczenia z zastosowaniem insuliny bolusowej w przypadku braku kontroli glikemii), wynosi **87,9 tys. zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wykres 16. Wyniki analizy kosztów-użyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).



1.4.3 Analiza progowa

W niniejszym rozdziale przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto produktu leczniczego Levemir®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora wnioskowaną interwencją, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. 111 381 zł/QALY. Podobnie jak poprzednio, analizę przeprowadzono oddzielnie dla wyróżnionych porównań (IDet vs NPH oraz IDet vs MIX).

Ponieważ insulina detemir jest objęta wspólną grupą limitową „14.3, Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny” z insuliną glargine (Lantus®), a wysokość marży detalicznej oraz kwoty refundacji są uzależnione od ceny hurtowej podstawy limitu w grupie, obliczenie „wstecz” ceny progowej zbytu netto produktu Levemir® z ceny detalicznej (w oparciu o którą obliczono koszty w modelu) wymagało założenia odnośnie leku wyznaczającego podstawę limitu w grupie (aktualnie preparatem tym jest Lantus®, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml; *MZ 24/06/2014*). Z tego względu w analizie rozważono równoległe dwa warianty obliczenia ceny progowej:

- przy założeniu, że podstawę limitu w grupie długodziałających analogów insuliny wyznacza cena produktu Levemir®
- przy założeniu, że podstawę limitu w grupie wyznacza cena produktu Lantus® (zgodnie ze stanem aktualnym).

W analizie z perspektywy wspólnej (PPP+P) różnica między powyższymi wariantami sprowadza się jedynie do niewielkich różnic w wysokości marży detalicznej za opakowanie produktu Levemir®: w przypadku, gdy limit wyznacza cena produktu Lantus®, marża ta jest stała i wynosi 18,11 zł, natomiast w przypadku, gdy podstawę limitu wyznacza Levemir®, wysokość marży jest uzależniona od ceny hurtowej, zgodnie z zasadami naliczania urzędowej marży detalicznej na leki dostępne w aptece (*Ustawa 2011*).

W przypadku perspektywy wyłącznie płatnika publicznego (PPP), założenie dotyczące podstawy limitu ma zasadnicze znaczenie dla obliczeń i interpretacji cen progowych. Przyjmując, że podstawę limitu będzie wyznaczać produkt Lantus® w dotychczasowej cenie, kwota refundacji NFZ za preparaty insuliny detemir jest limitowana ceną leku Lantus® (tj. nie może przekraczać 169,85 zł za opakowanie) i w przypadkach, gdy progowa wartość ICUR jest osiągnięta przy wyższej kwocie refundacji, progowa cena produktu Levemir® nie będzie istnieć. Dla odróżnienia, w sytuacji gdy podstawę limitu w grupie wyznacza cena produktu Levemir® możliwe jest wyznaczenie ceny insuliny detemir dla dowolnie wysokiej kwoty refundacji.



1.4.3.1 IDet + OAD vs NPH + OAD

Zestawienie cen progowych produktu leczniczego Levemir®, obliczonych w poszczególnych wariantach analizy ze względu na:

- podstawę limitu w grupie długodziałających analogów insuliny
- perspektywę kosztów (PPP+P / PP)
- instrument dzielenia ryzyka (z uwzględnieniem / bez uwzględnienia RSS)

zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Oszacowanie ceny progowej produktu Levemir® (IDet + OAD vs NPH + OAD).

Wariant analizy			Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]
Podstawa limitu w grupie analogów długodziałających	Perspektywa kosztów	RSS			
Cena podstawowa (stan istniejący)			██████	██████	██████
Podstawę limitu wyznacza cena produktu Levemir®	płatnika publicznego (PPP)	z uwzględnieniem RSS	██████	██████	██████
		bez uwzględnienia RSS	324,67	350,64	389,87
	wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	z uwzględnieniem RSS	██████	██████	██████
		bez uwzględnienia RSS	228,21	246,46	277,75
Podstawę limitu wyznacza cena produktu Lantus®	płatnika publicznego (PPP)	z uwzględnieniem RSS	████████████████████		
		bez uwzględnienia RSS	Cena progowa nie istnieje		
	wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	z uwzględnieniem RSS	██████	██████	██████
		bez uwzględnienia RSS	228,96	247,28	277,75

Maksymalna cena zbytu netto insuliny Levemir®, przy której oceniana strategia pozostaje kosztowo-efektywna przy zadanym progu równym trzykrotności PKB *per capita*, wynosi ██████████ zł w analizie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Zakładając, że podstawę limitu w grupie długodziałających analogów insuliny wyznacza cena produktu Lantus®, strategia insulinoterapii z zastosowaniem insuliny detemir pozostaje kosztowo-efektywna z

perspektywy płatnika publicznego przy dowolnie wysokiej cenie zbytu netto produktu Levemir® (cena progowa nie istnieje). W przypadku, gdy podstawę limitu w grupie stanowiłby Levemir®, cena progowa z perspektywy płatnika wynosi 324,67 zł (bez RSS) i [REDACTED] (z uwzględnieniem RSS).

1.4.3.2 (IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD

Zestawienie cen progowych produktu leczniczego Levemir®, obliczonych w poszczególnych wariantach analizy IDet + OAD vs mieszanki insuliny + OAD (z intensyfikacją leczenia w przypadku braku odpowiedniej kontroli glikemii), zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Oszacowanie ceny progowej produktu Levemir® ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD).

Wariant analizy			Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]
Podstawa limitu w grupie analogów długodziałających	Perspektywa kosztów	RSS			
Cena podstawowa (stan istniejący)			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podstawę limitu wyznacza cena produktu Levemir®	płatnika publicznego (PPP)	z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		bez uwzględnienia RSS	338,51	365,59	405,97
	wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		bez uwzględnienia RSS	243,09	262,54	295,06
Podstawę limitu wyznacza cena produktu Lantus®	płatnika publicznego (PPP)	z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		bez uwzględnienia RSS	Cena progowa nie istnieje		
	wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		bez uwzględnienia RSS	244,22	263,76	295,06

Maksymalna cena zbytu netto insuliny Levemir®, przy której oceniana strategia pozostaje kosztowo-efektywna przy zadanym progu równym trzykrotności PKB *per capita*, wynosi od [REDACTED] zł w analizie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Zakładając, że podstawę limitu w grupie długodziałających analogów insuliny wyznacza cena produktu Lantus®, strategia insulinoterapii z zastosowaniem insuliny detemir pozostaje kosztowo-efektywna z perspektywy płatnika publicznego przy dowolnie wysokiej cenie zbytu netto produktu Levemir® (cena progowa nie istnieje). W przypadku, gdy podstawę limitu w grupie stanowiłby Levemir®, cena progowa z perspektywy płatnika wynosi 338,51 zł (bez RSS) i [REDACTED] (z uwzględnieniem RSS).

1.4.4 Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej dla porównania insuliny detemir i NPH. Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 1.3).

Tabela 50. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej (IDet + OAD vs NPH + OAD).

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej
Charakterystyka demograficzno-kliniczna	
Wiek wyjściowy [lata]	59,6 (SD 9,9)
Czas od rozpoznania cukrzycy [lata]	10 (SD 6,8)
Odsetek mężczyzn	55%
Odsetek rasy białej	96%
Czynniki ryzyka powikłań cukrzycy	
HbA1c [%]	8,8 (SD 0,9)
Wskaźnik BMI [kg/m ²]	29,5 (SD 4,4)
Ciśnienie skurczowe krwi (SBP) [mmHg]	136 (SD 17)
Całkowity cholesterol (T-CHOL) [mg/dl]	197 (SD 46)
HDL [mg/dl]	46 (SD 15)
LDL [mg/dl]	112 (SD 39)
Trójglicerydy (TRIG) [mg/dl]	186 (SD 106)
eGFR [ml/min/1.73m ²]	77,5
HAEM [gr/dl]	14,5
WBC [10 ⁶ /ml]	6,8
Tętno [bpm]	72
Odsetek palących	13,86%
Ilość papierosów/dzień	3
Spożycie alkoholu [Oz/tydzień]	3
Historia makroangiopatii	
Zawał serca	0%
Angina	14,1%
Choroba naczyń obwodowych (PVD)	0%
Udar	0%
Niewydolność serca (HF)	0%
Migotanie przedsionków	0%
Przerost lewej komory (LVH)	0%
Historia mikroangiopatii	
Mikroalbuminuria	8,1%

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	
Znaczna proteinuria (GRP)	0%	
ESRD	0%	
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR)	12,3%	
Retinopatia proliferacyjna (PDR)	0%	
Utrata wzroku (SVL)	0%	
Obrzęk plamki żółtej (ME)	0%	
Zaćma	0%	
Owrzodzenie bez infekcji	0%	
Owrzodzenie z infekcją	0%	
Owrzodzenie wyleczone	0%	
Przebyta amputacja	0%	
Neuropatia	15,7%	
Skuteczność kliniczna (IDet vs NPH)		
Zmiana zawartości HbA1c [%]	IDet + OAD	-1,75
	NPH + OAD	-1,75
Zmiana BMI [kg/m ²]	IDet + OAD	0,35
	NPH + OAD	0,81
Liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii / 100 pacjento-lat	IDet + OAD	3
	NPH + OAD	3
Liczba epizodów objawowej/łagodnej hipoglikemii / 100 pacjento-lat	IDet + OAD	578
	NPH + OAD	1 115
Użyteczności		
Użyteczność wyjściowa w cukrzycy typu 2 (bez powikłań i hipoglikemii)		0,814
Redukcja użyteczności / użyteczność * związana z powikłaniami cukrzycy	Zawał mięśnia sercowego, rok 1	-0,129
	Zawał mięśnia sercowego, rok 2+	0,736
	Angina	0,682
	Niewydolność zastoinowa serca	0,633
	Udar, rok 1	-0,181
	Udar, rok 2+	0,545
	Choroba naczyń obwodowych	0,570
	Mikroalbuminuria	0,814
	Znaczny białkomocz	0,814
	Hemodializa	0,604
	Dializa otrzewnowa	0,612
	Transplantacja nerki	0,750
	Retinopatia nieproliferacyjna	0,790
	Retinopatia proliferacyjna	0,790
	Obrzęk plamki żółtej	0,790
Znaczna utrata wzroku/ślepotą	0,670	

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	
	Zaćma	0,620	
	Neuropatia	0,630	
	Wyleczone owrzodzenie stóp	0,814	
	Aktywne (czynne) owrzodzenie stóp	0,750	
	Amputacja, rok 1	-0,538	
	Amputacja, rok 2+	0,402	
Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem hipoglikemii	Ciężkie epizody	-0,0118	
	Łagodne/objawowe epizody	-0,0035	
Zależna od BMI zmiana użyteczności	BMI +1 jedn. (dla BMI > 25 kg/m ²)	-0,0061	
Koszty			
		PPP+P	PPP
Roczny koszt leków przeciwcukrzycowych [zł]	IDet + OAD (bez RSS)	■	■
	IDet + OAD (z RSS)	■	■
	NPH + OAD	1 379,70	1 079,02
		PPP+P	PPP
Koszty ostrych powikłań [zł]	Ciężka hipoglikemia	600,25	597,05
	Łagodna hipoglikemia	0	0
	Kwasica ketonowa / mleczanowa	2 514,44	2 514,44
	Obrzęk	4 154,60	4 154,60
		PPP+P	PPP
Koszty odległych powikłań (angiopatii) [zł]	Zawał serca	12 984,43 (Rok 1); 3 070,95 (Rok 2+)	12 857,29 (Rok 1); 2 943,81 (Rok 2+)
	Dusznicza bolesna	1 661,21	1 613,28
	Choroba naczyń obwodowych	640,67	611,74
	Niewydolność zastoinowa serca	7 756,08	7 740,85
	Udar mózgu	19 469,77 (Rok 1); 874,70 (Rok 2+)	19 454,78 (Rok 1); 859,71 (Rok 2+)
	Udar mózgu – zgon po 30 dniach	3 875,83	3 875,83
	Hemodializa	71 061,76 Rok 1); 68 322,10 (Rok 2+)	71 061,76 Rok 1); 68 322,10 (Rok 2+)
	Dializa otrzewnowa	86 464,87 Rok 1); 83 725,21 (Rok 2+)	86 464,87 Rok 1); 83 725,21 (Rok 2+)
	Transplantacja nerki	61 374,18 Rok 1); 14 373,13 (Rok 2+)	61 061,05 Rok 1); 14 060,00 (Rok 2+)
	Leczenie laserowe powikłań retinopatii	1 786,50	1 786,50
	Operacja zaćmy	3 316,59 (Rok 1); 63,00 (Rok 2+)	3 313,04 (Rok 1); 63,00 (Rok 2+)
	Utrata wzroku	2 646,11 (Rok 1);	2 646,11 (Rok 1);

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		
	83,00 (Rok 2+)	83,00 (Rok 2+)	
Neuropatia	1 553,70 (Rok 1); 983,59 (Rok 2+)	1 553,70 (Rok 1); 983,59 (Rok 2+)	
Amputacja bez protezy	8 515,54	8 515,54	
Amputacja - proteza	9 767,68	9 767,68	
Leczenie gangreny	4 974,13	4 841,05	
Owrzodzenia bez zakażenia (nowe i wyleczone)	135,00	135,00	
Owrzodzenia z zakażeniem i zgorzel	4 974,13	4 841,05	
Obserwacja po cji - proteza	377,65	377,65	
Koszty prowadzenia pacjenta [zł]	Leczenie statynami	207,47	68,37
	Leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny	235,80	96,18
	Zaprzestanie leczenia statynami z powodu SE's	130,75	63,71
	Diagnostyka MA	31,50	31,50
	Diagnostyka GRP	63,00	63,00
	Diagnostyka zaburzeń wzroku	31,50	31,50
	Diagnostyka neuropatii, owrzodzeń, amputacji	31,50	31,50
Dyskontowanie			
Stopa dyskontowania	Koszty	5,0%	
	Wyniki	3,5%	
Horyzont czasowy			
Horyzont czasowy	50 lat (dożywni)		

* ujemne wartości oznaczają redukcję użyteczności, a wartości dodatnie – użyteczność w danym stanie

Analogiczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej dla porównania insuliny detemir i mieszanek insulinowych, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej (IDet vs MIX).

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej
Charakterystyka demograficzno-kliniczna	
Wiek wyjściowy [lata]	61,7 (SD 9,8)
Czas od rozpoznania cukrzycy [lata]	9 (SD 5,2)
Odsetek mężczyzn	64,1%

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej
Odsetek rasy białej	92,2%
Czynniki ryzyka powikłań cukrzycy	
HbA1c [%]	8,5 (SD 0,8)
Wskaźnik BMI [kg/m ²]	29,8 (SD 4,6)
Ciśnienie skurczowe krwi (SBP) [mmHg]	138 (SD 17)
Całkowity cholesterol (T-CHOL) [mg/dl]	197 (SD 46)
HDL [mg/dl]	39,4 (SD 9,7)
LDL [mg/dl]	93 (SD 27)
Trójglicerydy (TRIG) [mg/dl]	135 (SD 70)
eGFR [ml/min/1.73m ²]	77,5
HAEM [gr/dl]	14,5
WBC [10 ⁶ /ml]	6,8
Tętno [bpm]	72
Odsetek palących	15,4%
Ilość papierosów/dzień	3
Spożycie alkoholu [Oz/tydzień]	5
Historia makroangiopatii	
Zawał serca	0%
Angina	19,5%
Choroba naczyń obwodowych (PVD)	0%
Udar	0%
Niewydolność serca (HF)	0%
Migotanie przedsionków	0%
Przerost lewej komory (LVH)	0%
Historia mikroangiopatii	
Mikroalbuminuria	9,6%
Znaczna proteinuria (GRP)	0%
ESRD	0%
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR)	17,2%
Retinopatia proliferacyjna (PDR)	0%
Utrata wzroku (SVL)	0%
Obrzęk płamki żółtej (ME)	0%
Zaćma	0%
Owrzodzenie bez infekcji	0%
Owrzodzenie z infekcją	0%
Owrzodzenie wyleczone	0%
Przebyta amputacja	0%
Neuropatia	19,1%

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	
Skuteczność kliniczna (IDet vs MIX)		
Odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c ($\leq 7\%$)	IDet + OAD	63,2%
	MIX + OAD	49,4%
Zmiana BMI [kg/m^2]	IDet + OAD	1,25
	MIX + OAD	1,98
Liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii / 100 pacjento-lat	IDet + OAD	3
	MIX + OAD	3
Liczba epizodów objawowej/łagodnej hipoglikemii / 100 pacjento-lat	IDet + OAD	170
	MIX + OAD	300
Użyteczności		
Użyteczność wyjściowa w cukrzycy typu 2 (bez powikłań i hipoglikemii)		0,814
Redukcja użyteczności / użyteczność * związana z powikłaniami cukrzycy	Zawał mięśnia sercowego, rok 1	-0,129
	Zawał mięśnia sercowego, rok 2+	0,736
	Angina	0,682
	Niewydolność zastoinowa serca	0,633
	Udar, rok 1	-0,181
	Udar, rok 2+	0,545
	Choroba naczyń obwodowych	0,570
	Mikroalbuminuria	0,814
	Znaczny białkomocz	0,814
	Hemodializa	0,604
	Dializa otrzewnowa	0,612
	Transplantacja nerki	0,750
	Retinopatia nieproliferacyjna	0,790
	Retinopatia proliferacyjna	0,790
	Obrzęk plamki żółtej	0,790
	Znaczna utrata wzroku/ślepotą	0,670
	Zaćma	0,620
	Neuropatia	0,630
	Wyleczone owrzodzenie stóp	0,814
	Aktywne (czynne) owrzodzenie stóp	0,750
	Amputacja, rok 1	-0,538
	Amputacja, rok 2+	0,402
	Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem hipoglikemii	Ciężkie epizody
Łagodne/objawowe epizody		-0,0035
Zależna od BMI zmiana użyteczności	BMI +1 jedn. (dla BMI > 25 kg/m^2)	-0,0061
Koszty		
Roczny koszt leków przeciwcukrzycowych [zł]	IDet + OAD (bez RSS)	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> PPP+P </div> <div style="text-align: center;"> PPP </div> </div>

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		
IDet + OAD (z RSS)			
MIX + OAD	1 801,49	1 302,88	
Koszty ostrych powikłań [zł]	PPP+P	PPP	
	Ciężka hipoglikemia	600,25	597,05
	Łagodna hipoglikemia	0	0
	Kwasica ketonowa / mleczanowa	2 514,44	2 514,44
	Obrzęk	4 154,60	4 154,60
Koszty odległych powikłań (angiopatii) [zł]	PPP+P	PPP	
	Zawał serca	12 984,43 (Rok 1); 3 070,95 (Rok 2+)	12 857,29 (Rok 1); 2 943,81 (Rok 2+)
	Dusznicza bolesna	1 661,21	1 613,28
	Choroba naczyń obwodowych	640,67	611,74
	Niewydolność zastoinowa serca	7 756,08	7 740,85
	Udar mózgu	19 469,77 (Rok 1); 874,70 (Rok 2+)	19 454,78 (Rok 1); 859,71 (Rok 2+)
	Udar mózgu – zgon po 30 dniach	3 875,83	3 875,83
	Hemodializa	71 061,76 Rok 1); 68 322,10 (Rok 2+)	71 061,76 Rok 1); 68 322,10 (Rok 2+)
	Dializa otrzewnowa	86 464,87 Rok 1); 83 725,21 (Rok 2+)	86 464,87 Rok 1); 83 725,21 (Rok 2+)
	Transplantacja nerki	61 374,18 Rok 1); 14 373,13 (Rok 2+)	61 061,05 Rok 1); 14 060,00 (Rok 2+)
	Leczenie laserowe powikłań retinopatii	1 786,50	1 786,50
	Operacja zaćmy	3 316,59 (Rok 1); 63,00 (Rok 2+)	3 313,04 (Rok 1); 63,00 (Rok 2+)
	Utrata wzroku	2 646,11 (Rok 1); 83,00 (Rok 2+)	2 646,11 (Rok 1); 83,00 (Rok 2+)
	Neuropatia	1 553,70 (Rok 1); 983,59 (Rok 2+)	1 553,70 (Rok 1); 983,59 (Rok 2+)
	Amputacja bez protezy	8 515,54	8 515,54
	Amputacja - proteza	9 767,68	9 767,68
	Leczenie gangreny	4 974,13	4 841,05
	Owrzodzenia bez zakażenia (nowe i wyleczone)	135,00	135,00
	Owrzodzenia z zakażeniem i zgorzel	4 974,13	4 841,05
	Obserwacja po cji - proteza	377,65	377,65

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	
Koszty prowadzenia pacjenta [zł]	Leczenie statynami	207,47	68,37
	Leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny	235,80	96,18
	Zaprzestanie leczenia statynami z powodu SE's	130,75	63,71
	Diagnostyka MA	31,50	31,50
	Diagnostyka GRP	63,00	63,00
	Diagnostyka zaburzeń wzroku	31,50	31,50
	Diagnostyka neuropatii, owrzodzeń, amputacji	31,50	31,50
Dyskontowanie			
Stopa dyskontowania	Koszty	5,0%	
	Wyniki	3,5%	
Horyzont czasowy			
Horyzont czasowy		50 lat (dożywni)	

* ujemne wartości oznaczają redukcję użyteczności, a wartości dodatnie – użyteczność w danym stanie

1.4.5 Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie najważniejszych założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.

Tabela 52. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Populacja	Pacjenci z cukrzycą typu 2, ze szczególnym uwzględnieniem populacji chorych nie objętych aktualnie refundacją, tj. chorych nieleczonych wcześniej insuliną po niepowodzeniu terapii doustnej.
Interwencja i komparatory	<p>Rozważaną interwencję stanowi zastosowanie insuliny detemir (Levemir®):</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ jako insuliny podstawowej dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych (insulina bazowa + OAD) w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych insuliną ➤ jako insuliny podstawowej dodanej do insuliny posiłkowej (schemat intensywnej insulinoterapii, basal + bolus) w populacji obecnie objętej refundacją (chorzy wcześniej leczeni insuliną) <p>Komparatorami dla insuliny detemir w głównej populacji (pacjenci wcześniej nieleczeni insuliną) były:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ standardowa insulina bazowa o przedłużonym działaniu – insulina NPH ➤ mieszanki insulinowe (MIX), <p>stosowane w skojarzeniu z OAD.</p> <p>W dodatkowej analizie dla populacji obecnie objętej refundacją (chorzy wcześniej leczeni insuliną), komparatorami dla insuliny detemir były:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ludzka insulina izofanowa (NPH) w skojarzeniu z insuliną posiłkową (bolusową) ➤ mieszanki insulinowe (MIX),
Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna	<p>Jednostkę wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY).</p> <p>Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania insulinoterapii z udziałem leku Levemir® zamiast komparatora.</p>
Perspektywa analizy	W analizie przyjęto perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę tylko podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.
Horyzont czasowy	Cukrzyca typu 2 jest chorobą przewlekłą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia. W związku z tym w analizie podstawowej kosztów-użyteczności przyjęto 50-letni (przybliżający dożywotni) horyzont czasowy, zalecany przez polskie wytyczne oceny technologii medycznych w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTM 2010).
Dyskontowanie	W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Źródła danych klinicznych	W przeprowadzonej analizie klinicznej, skuteczność insuliny detemir wykazano w ramach randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną (RCT) oraz badań obserwacyjnych, odzwierciedlających efektywność leczenia w warunkach rzeczywistej praktyki (Levemir AK 2014). Mając na uwadze różnice między warunkami eksperymentalnych badań RCT a rzeczy-

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>wistą praktyką w zakresie zużycia insulin oraz wyników klinicznych, analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Analiza podstawowa (IDet vs NPH i IDet vs MIX): w oparciu o wyniki badań randomizowanych, odnalezionych w ramach wykonanego przeglądu systematycznego (<i>Levemir AK 2014</i>) ➤ Analiza dodatkowa (IDet vs NPH): w oparciu o wyniki badań obserwacyjnych (<i>SOLVE</i> i <i>PREDICTIVE</i>) w zakresie charakterystyki kohorty, zużycia insuliny i wyników klinicznych IDet; jako że w badaniach nie występowała grupa kontrolna, wyniki kliniczne dla komparatora (NPH) określono w oparciu o względny efekt IDet w metaanalizie RCT (MD dla zmiennych ciągłych i RR dla częstości hipoglikemii).
Koszty leczenia	<p>W modelu ekonomicznym wyróżnione następujące składowe kosztów bezpośrednich:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ koszty leków przeciwcukrzycowych (insuliny, OAD) ➤ koszty odległych powikłań cukrzycy (mikro- i makroangiopatii) ➤ koszty ostrych powikłań cukrzycy (w tym hipoglikemii) ➤ koszty prowadzenia pacjenta. <p>Ceny jednostkowe insulin oraz preparatów doustnych leków przeciwcukrzycowych przyjęto na podstawie obowiązującej listy leków refundowanych (<i>MZ 24/06/2014</i>).</p> <p>Zużycie insulin w analizie podstawowej zaczerpnięto z randomizowanych badań klinicznych, stanowiących źródło danych klinicznych w modelu.</p> <p>Koszty powikłań cukrzycy (mikro- i makroangiopatii, stanów ostrych) szacowano w oparciu o polskie badania dotyczące zużycia zasobów oraz wyceny jednostkowych świadczeń z obowiązujących taryfikatorów NFZ, oddzielnie dla pierwszego roku po wystąpieniu zdarzenia oraz dla kolejnych lat</p>
Użyteczności stanów zdrowia	<p>Pacjentom w modelu zostały przydzielone wartości początkowe użyteczności, skorygowane o wyjściową historię mikro- i makroangiopatii. Użyteczność podstawowa w cukrzycy była zmniejszana o utratę użyteczności z powodu powikłań, przy czym wartości redukcji użyteczności, uwzględnianej konsekwentnie do końca życia chorych, mogły się różnić w pierwszym i w kolejnych latach po wystąpieniu angiopatii. W modelu <i>CORE</i> założono, że w przypadku wystąpienia wielu powikłań, utrata użyteczności z nimi związana ma charakter addytywny. W modelu uwzględniono także obniżenie użyteczności z powodu epizodów objawowej lub ciężkiej hipoglikemii, oparte na teorii występowania lęku przed hipoglikemią, a także wpływ zwiększenia BMI na jakość życia pacjenta, wyrażony utratą użyteczności za jednostkowy przyrost BMI o u chorych ze wskaźnikiem masy ciała > 25 kg/m².</p>

Szczegółowe omówienie założeń analizy znajduje się we wcześniejszej części raportu (zob. Rozdział 1.2 i Rozdział 1.3).

1.5 Analiza dodatkowa

1.5.1 Analiza kosztów-użyteczności w oparciu o badanie SOLVE (IDet + OAD vs NPH + OAD)

1.5.1.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

1.5.1.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności insuliny detemir w porównaniu z insuliną NPH, stosowanych w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, z perspektywy płatnika publicznego, przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 53. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; analiza oparta na badaniu SOLVE; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + OAD	██████████	6,817	██████████	0,101	██████████
NPH + OAD	33 922	6,716			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia insuliny NPH produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, wynosi ██████████ z perspektywy płatnika publicznego (PPP), przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

1.5.1.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności w wariacie bez uwzględnienia RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; analiza oparta na badaniu SOLVE; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + OAD	36 893	6,817	2 971	0,101	29 437
NPH + OAD	33 922	6,716			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia insuliny NPH produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych,

wych, wynosi **29,4 tys. zł** z perspektywy płatnika publicznego (PPP), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

1.5.1.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

1.5.1.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności insuliny detemir w porównaniu z insuliną NPH, stosowanych w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 55. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; analiza oparta na badaniu SOLVE; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + OAD	██████████	6,817	██████████	0,101	██████████
NPH + OAD	38 442	6,716			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia insuliny NPH produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, wynosi ██████████ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

1.5.1.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności w wariantcie bez uwzględnienia RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; analiza oparta na badaniu SOLVE; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + OAD	44 249	6,817	5 807	0,101	57 530
NPH + OAD	38 442	6,716			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia insuliny NPH produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych,

wych, wynosi **57,5 tys. zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

1.5.2 Analiza kosztów-użyteczności w oparciu o badanie *PREDICTIVE* (IDet + OAD vs NPH + OAD)

1.5.2.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

1.5.2.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności insuliny detemir w porównaniu z insuliną NPH, stosowanych w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, z perspektywy płatnika publicznego, przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 57. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; analiza oparta na badaniu *PREDICTIVE*; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + OAD	██████████	6,851	██████████	0,075	██████████
NPH + OAD	36 158	6,776			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia insuliny NPH produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, wynosi ██████████ z perspektywy płatnika publicznego (PPP), przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

1.5.2.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności w wariancie bez uwzględnienia RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; analiza oparta na badaniu *PREDICTIVE*; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + OAD	40 232	6,851	4 074	0,075	54 337
NPH + OAD	36 158	6,776			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia insuliny NPH produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych,

wych, wynosi **54,3 tys. zł** z perspektywy płatnika publicznego (PPP), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

1.5.2.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

1.5.2.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności insuliny detemir w porównaniu z insuliną NPH, stosowanych w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 59. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; analiza oparta na badaniu PREDICTIVE; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + OAD	████████	6,851	████████	0,075	████████
NPH + OAD	40 748	6,776			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia insuliny NPH produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, wynosi ██████████ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

1.5.2.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności w wariantcie bez uwzględnienia RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; analiza oparta na badaniu PREDICTIVE; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + OAD	48 694	6,851	7 946	0,075	105 981
NPH + OAD	40 748	6,776			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia insuliny NPH produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych,

wych, wynosi **106,0 tys. zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

1.6 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości wykonano w celu zbadania wpływu kluczowych parametrów i założeń modelu na wynik końcowy analizy podstawowej. Zakres zmienności niepewnych parametrów określono na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub zakresy wyników z poszczególnych badań. Wykonano także probabilistyczną analizę wrażliwości z użyciem metody *bootstrap*.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

1.6.1 Determnistyczna analiza wrażliwości

W celu oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 61. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.

Parametr		Wartość w analizie podstawowej	Wartości przyjęte w analizie wrażliwości			Uzasadnienie
Stopa dyskontowa	Koszty	5,0%	5,0%	5,0%	0,0%	Zakres zmienności parametru został wyznaczony zgodnie z wytycznymi AOTM 2010.
	Efekty	3,5%	5,0%	0,0%	0,0%	
Horyzont czasowy		Dożywotni (50-letni)	10-letni; 30-letni			Rozważenie pośredniego horyzontu czasowego miało na celu zbadanie, w jakim stopniu wyniki analizy zależą od modelowania odległych powikłań cukrzycy.
Koszt insulino-terapii	IDet + OAD vs NPH + OAD	Roczny koszt insuliny (+OAD): IDet + OAD (bez RSS):	Oszacowanie minimalne i oszacowanie maksymalne w oparciu o odpowiednio najniższą i najwyższą dawkę insuliny bazowych w bada-			Zakres wartości w analizie wrażliwości wyznaczano, w miarę możliwości, na podstawie 95% CI lub – w przypadku braku danych odno-

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartości przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
	IDet + OAD (z RSS) [redacted] NPH + OAD: 1 379,70 (PPP+P); 1 079,02 (PPP)	niach RCT uwzględnionych w analizie: <i>Oszacowanie minimalne:</i> IDet + OAD (bez RSS): [redacted] IDet + OAD (z RSS): [redacted] NPH + OAD: 1 209,91 (PPP+P); 920,76 (PPP) <i>Oszacowanie maksymalne:</i> IDet + OAD (bez RSS): [redacted] IDet + OAD (z RSS): [redacted] NPH + OAD: 1 503,46 (PPP+P); 1 194,37 (PPP)	śnie miar rozrzutu – w oparciu o skrajne wartości z pojedynczych RCT
(IDet/IDet + bolus) + OAD vs MIX + OAD	Roczny koszt insuliny (+OAD): (IDet/IDet + bolus) + OAD (bez RSS): [redacted] (IDet/IDet + bolus) + OAD (z RSS): [redacted] MIX + OAD: 1 801,49 (PPP+P); 1 302,88 (PPP)	<i>Oszacowanie minimalne i oszacowanie maksymalne w oparciu o odpowiednio dolną i górną granicę 95% CI dla dawki insuliny w badaniu 4-T:</i> <i>Oszacowanie minimalne:</i> (IDet/IDet + bolus) + OAD (bez RSS): [redacted] (IDet/IDet + bolus) + OAD (z RSS): [redacted] MIX + OAD: 1 561,68 (PPP+P); 1 108,39 (PPP) <i>Oszacowanie maksymalne:</i> (IDet/IDet + bolus) + OAD (bez RSS): [redacted] (IDet/IDet + bolus) + OAD (z RSS): [redacted] MIX + OAD: 2 041,29 (PPP+P); 1 497,37 (PPP)	
Koszt powikłań cukrzycy i prowadzenia pacjenta	Zmienna tabelaryczna (zob. <i>Tabela 31</i>)	±10% od wartości podstawowych	Założenie arbitralne zakresu zmienności kosztów
Skuteczność insuliny detemir w obniżaniu częstości hipoglikemii	IDet + OAD vs NPH + OAD Insulina detemir + OAD: RR = 0,52 (wszystkie epizody) (IDet/IDet + bolus) + OAD vs MIX + OAD Insulina detemir + OAD: liczba/pacj./rok = 1,7 (łagodnie epizody)	Insulina detemir + OAD: 95% CI dla RR: 0,42; 0,65 Insulina detemir + OAD: 95% CI dla liczby epizodów/pacj./rok: 1,3; 2,0	Zakres wartości w analizie wrażliwości wyznaczano na podstawie 95% CI dla RR, pochodzącego z metaanalizy badań RCT Zakres wartości w analizie wrażliwości wyznaczano na podstawie 95% CI dla mediany liczby epizodów hipoglikemii

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartości przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
<p>Skuteczność insuliny detemir w zmniejszeniu BMI</p> <p>IDet + OAD vs NPH + OAD</p> <p>(IDet/IDet + bolus) + OAD vs MIX + OAD</p>	<p>zmiana BMI, Insulina detemir + OAD: 0,35 kg/m²</p> <p>zmiana BMI, Insulina detemir + OAD: 1,25 kg/m²</p>	<p>Insulina detemir + OAD: 0,24; 0,49 (w oparciu o różnice zmian BMI vs NPH + OAD z poszczególnych RCT)</p> <p>Insulina detemir + OAD: 0,74; 1,76 (w oparciu o 95% CI dla różnicy zmian masy ciała vs MIX + OAD)</p>	<p>glikemii w ramieniu IDet (Holman 2009)</p> <p>Zakres wartości w analizie wrażliwości wyznaczano, w miarę możliwości, na podstawie 95% CI lub – w przypadku braku danych odnośnie miar rozrzutu – w oparciu o skrajne wartości z pojedynczych RCT</p>
<p>Skuteczność insuliny detemir (HbA1c)</p> <p>(IDet/IDet + bolus) + OAD vs MIX + OAD</p>	<p>% pacjentów osiągających HbA1c ≤ 7% = 63,2% (IDet + OAD)</p>	<p>% pacjentów osiągających HbA1c ≤ 7% = 53,8%; 74,6% (IDet + OAD)</p>	<p>Zakres wartości w analizie wrażliwości wyznaczano na podstawie 95% CI dla RB</p>
<p>Użyteczności stanów zdrowia (bez powikłań, powikłania odległe)</p>	<p>zob. Tabela 21</p>	<p>Alternatywny zestaw użyteczności rekomendowany w publikowanym PS (Beaudet 2014)</p>	<p>Zakres zmienności w oparciu o publikowany przegląd użyteczności</p>
<p>Utrata użyteczności związana z łagodnymi epizodami hipoglikemii</p>	<p>-0,0035 QALY / epizod</p>	<p>-0,0033; -0,007</p>	<p>Zakres zmienności w oparciu o badania odnalezione w ramach przeglądu użyteczności</p>
<p>Zmiana użyteczności związana ze wzrostem BMI</p>	<p>-0,0061 za każdą jednostkę [1 kg/m²] powyżej BMI=25 kg/m²</p>	<p>Oszacowanie minimalne: 0 (brak wpływu BMI na QALY)</p> <p>Oszacowanie maksymalne: -0,0472 za jednostkowy (1 kg/m²) wzrost BMI względem stanu wyjściowego</p>	<p>Zależność między wskaźnikiem masy ciała a użytecznością może nie istotna klinicznie w przypadku niewielkich zmian w masie ciała; rozważany wariant ma na celu ocenę wpływu przyjętego założenia na łączny efekt inkrementalny i w konsekwencji na wartość ICUR dla terapii IDet</p> <p>Maksymalne oszacowanie odnalezione w ramach przeglądu literatury (Lane 2014)</p>
<p>Naturalna progresja HbA1c</p>	<p>W oparciu o model efektów losowych na podstawie badania UKPDS (domyślny model w CORE)</p>	<p>Założenie liniowej progresji HbA1c (0,15% / rok) na podstawie badania UKPDS</p>	<p>W modelu CORE dostępne są opcjonalne modele naturalnej progresji HbA1c; model liniowy zakłada utrzymywanie bezwzględnej różnicy w HbA1c, uzyskanej wskutek leczenia, na stałym poziomie, podczas gdy model podstawowy jest konserwatywny z punktu widzenia terapii poprawiającej kontrolę glikemii (różnice w HbA1c zmniejszają się z czasem); celem rozważanego wariantu była ocena wpływu wyboru modelu</p>

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartości przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
			progresji HbA1c na wyniki analizy

1.6.1.1 IDet + OAD vs NPH + OAD

1.6.1.1.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

1.6.1.1.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności insuliny detemir dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Tabela 62. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP; z uwzględnieniem RSS).

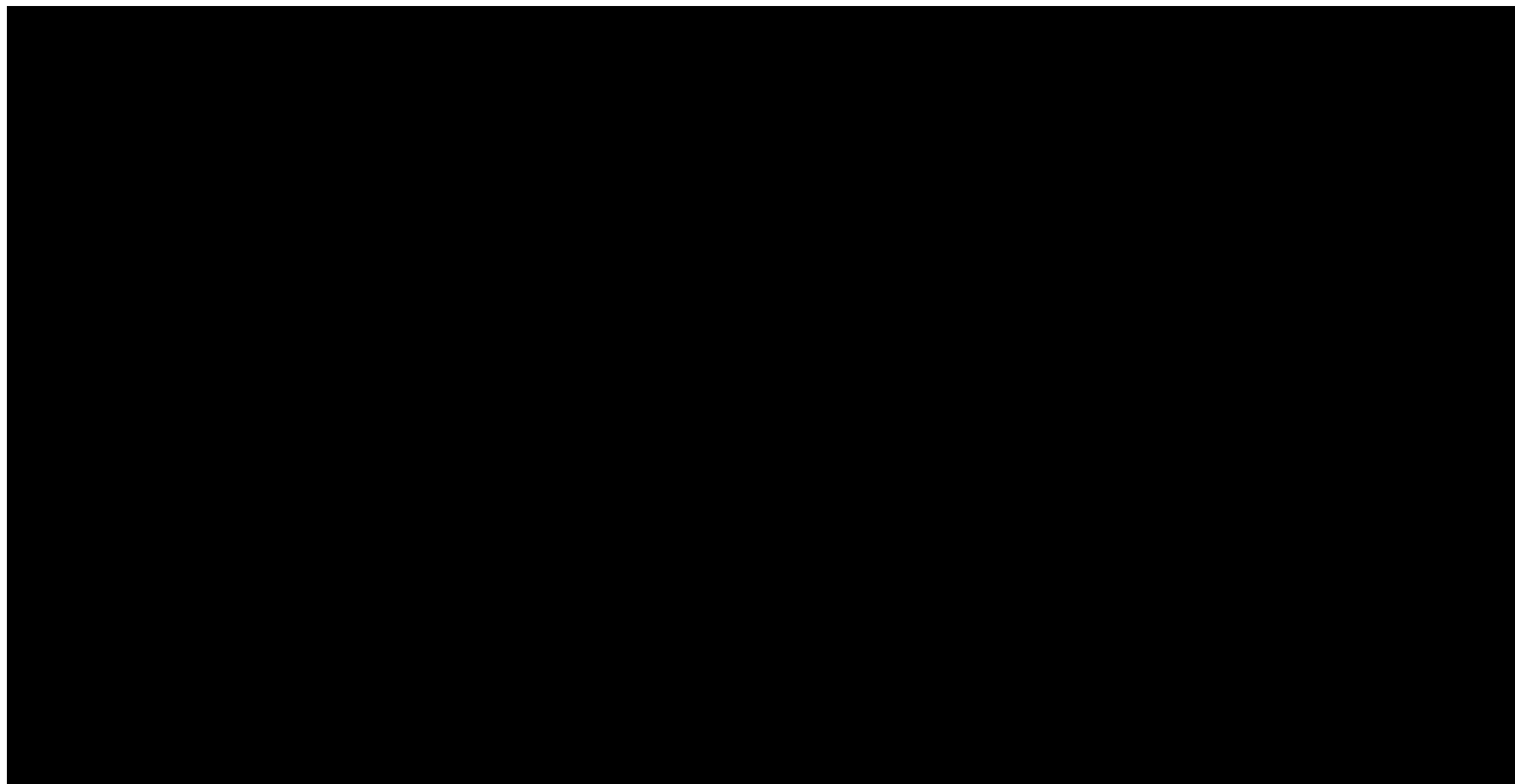
Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet+OAD [zł]	Koszty – NPH+OAD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet+OAD [QALY]	Efekty – NPH+OAD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lan-tus®
Wariant podstawowy	████	38 997	████	7,230	6,982	0,248	████		████	████
dyskontowanie 5 i 5%	████	38 997	████	6,387	6,171	0,216	████	████	████	████
dyskontowanie 5 i 0%	████	38 997	████	10,185	9,822	0,364	████	████	████	████
brak dyskontowania	████	80 280	████	10,185	9,822	0,364	████	████	████	████
horyzont 10 lat	████	18 334	████	4,836	4,683	0,153	████	████	████	████
horyzont 30 lat	████	37 436	████	7,131	6,890	0,241	████	████	████	████
min. koszty insulinoterapii	████	37 336	████	7,230	6,982	0,248	████	████	████	████
max. koszty insulinoterapii	████	40 207	████	7,230	6,982	0,248	████	████	████	████
min. koszty powikłań cukrzycy	████	36 229	████	7,230	6,982	0,248	████	████	████	████
max. koszty powikłań cukrzycy	████	41 764	████	7,230	6,982	0,248	████	████	████	████
min. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	████	38 997	████	7,171	6,982	0,189	████	████	████	████
max. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	████	38 997	████	7,275	6,982	0,293	████	████	████	████
min. efekt IDet w zakresie BMI	████	38 997	████	7,220	6,982	0,238	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet+OAD [zł]	Koszty – NPH+OAD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet+OAD [QALY]	Efekty – NPH+OAD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
max. efekt IDET w zakresie BMI	████	38 997	████	7,238	6,982	0,256	████	████	████	████
min. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	████	38 997	████	7,243	7,008	0,236	████	████	████	████
max. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	████	38 997	████	6,970	6,507	0,463	████	████	████	████
brak wpływu BMI na jakość życia	████	38 997	████	7,586	7,366	0,220	████	████	████	████
max. wpływ BMI na jakość życia	████	38 997	████	7,389	6,907	0,482	████	████	████	████
liniowa progresja naturalna HbA1c	████	38 200	████	7,365	7,108	0,257	████	████	████	████
zestaw użyteczności z publikowanego PS (Beaudet 2014)	████	38 997	████	7,569	7,320	0,249	████	████	████	████

* Cena zbytu netto za opakowanie Levemir®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

** dla dowolnie wysokiej ceny zbytu netto produktu Levemir®, strategia IDet pozostaje kosztowo-efektywna z perspektywy płatnika

Wykres 17.



Przeprowadzona analiza wskazuje na stabilność przyjętych założeń – w każdym z rozważanych wariantów strategia z zastosowaniem insuliny detemir pozostawała kosztowo-efektywna z perspektywy płatnika publicznego, przy czym zmiana wartości inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności względem wyniku podstawowego wynosiła od -49% do 36%.

Największa niepewność wyników analizy wrażliwości związana jest z kosztami insulinoterapii, redukcją użyteczności związaną z BMI i objawowymi epizodami hipoglikemii oraz efektem insuliny detemir w zakresie zmniejszenia częstości hipoglikemii.

Najniższą wartość ICUR uzyskano przy skrajnym założeniu dotyczącym wpływu zwiększenia BMI na użyteczność stanu zdrowia chorych (niemal dwukrotny spadek ICUR do poziomu ██████/QALY).

Przyjęta w analizie podstawowej wartość utraty użyteczności związanej z łagodnymi epizodami hipoglikemii (0,0035 QALY / 1 epizod) wydaje się konserwatywna – założenie maksymalnej wartości redukcji prowadzi do zmniejszenia kosztu uzyskania dodatkowego QALY z ██████. zł (spadek o 46%). Z kolei przyjmując minimalną wartość rozważanego parametru, ICUR zwiększał się nieznacznie (wzrost o 5% względem oszacowania podstawowego). Nieuwzględnienie w analizie wpływu BMI na użyteczność powodowało jedynie niewielki wzrost ICUR (13% od wartości podstawowej).

Założenie alternatywnego zestawu użyteczności dla cukrzycy typu 2 (bez powikłań i dla odległych powikłań) powodowało znikomą zmianę ICUR (<1%).

W wariantach minimalnego i maksymalnego kosztu insuliny bazowych, ICUR wyniósł odpowiednio ██████ tys. zł/QALY, co oznacza zmniejszenie o 47% i wzrost o 36% w stosunku do wartości podstawowej.

Zakładając odpowiednio minimalny i maksymalny efekt insuliny detemir w zmniejszaniu częstości hipoglikemii (w oparciu o odpowiednio górną i dolną granicę 95% CI dla ryzyka względnego wystąpienia wszystkich hipoglikemii), ICUR wzrastał o 31% (wariant minimalnego efektu) i zmniejszał się o 15% (wariant maksymalnego efektu). Wpływ efektu insuliny detemir w zakresie zmniejszenia BMI na wyniki analizy był znacznie mniejszy – zmiana ICUR w stosunku do oszacowania podstawowego nie przekraczała 5%.

Założenie pośredniego horyzontu analizy (odpowiednio 10 i 30 lat) nie zmieniło znacząco wyników analizy – w żadnym z wariantów wzrost ICUR nie przekraczał 7%. Podobnie, założenie skrajnych osza-

cowań kosztów powikłań cukrzycy i prowadzenia pacjenta nie wpływało znacząco na wyniki (zmiana ICUR <1%), co wynika głównie z brak różnic między grupami w zakresie kontroli glikemii.

Wpływ zmiany stopy dyskontowania kosztów i wyników na wyniki był umiarkowany – założenie wyższej stopy dyskontowania wyników prowadziło do wzrostu wartości ICUR o 15%, natomiast przy braku dyskontowania wyników przy jednoczesnym dyskontowaniu kosztów na poziomie 5% ICUR zmniejszał się o 32% względem wartości podstawowej. Nieuwzględnienie dyskontowania zarówno kosztów i wyników prowadziło do niewielkiego zwiększenia ICUR (wzrost o 14%).

1.6.1.1.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności insuliny detemir dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Tabela 63. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet+OAD [zł]	Koszty – NPH+OAD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet+OAD [QALY]	Efekty – NPH+OAD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
Wariant podstawowy	52 591	38 997	13 594	7,230	6,982	0,248	54 851		324,67	nie istnieje **
dyskontowanie 5 i 5%	52 591	38 997	13 594	6,387	6,171	0,216	62 945	14,8%	292,58	nie istnieje **
dyskontowanie 5 i 0%	52 591	38 997	13 594	10,185	9,822	0,364	37 351	-31,9%	441,59	nie istnieje **
brak dyskontowania	103 057	80 280	22 777	10,185	9,822	0,364	62 581	14,1%	293,78	nie istnieje **
horyzont 10 lat	27 303	18 334	8 969	4,836	4,683	0,153	58 510	6,7%	308,97	nie istnieje **
horyzont 30 lat	50 848	37 436	13 411	7,131	6,890	0,241	55 652	1,5%	321,09	nie istnieje **
min. koszty insulinoterapii	45 471	37 336	8 135	7,230	6,982	0,248	32 824	-40,2%	449,07	nie istnieje **
max. koszty insulinoterapii	57 892	40 207	17 684	7,230	6,982	0,248	71 354	30,1%	270,69	nie istnieje **
min. koszty powikłań cukrzycy	49 828	36 229	13 598	7,230	6,982	0,248	54 866	0,0%	324,63	nie istnieje **
max. koszty powikłań cukrzycy	55 355	41 764	13 590	7,230	6,982	0,248	54 835	0,0%	324,69	nie istnieje **
min. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	52 591	38 997	13 594	7,171	6,982	0,189	71 954	31,2%	265,35	nie istnieje **
max. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	52 591	38 997	13 594	7,275	6,982	0,293	46 386	-15,4%	370,21	nie istnieje **
min. efekt IDet w zakresie BMI	52 603	38 997	13 606	7,220	6,982	0,238	57 072	4,0%	315,05	nie istnieje **
max. efekt IDET w zakresie BMI	52 600	38 997	13 604	7,238	6,982	0,256	53 090	-3,2%	333,00	nie istnieje **
min. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	52 591	38 997	13 594	7,243	7,008	0,236	57 714	5,2%	312,27	nie istnieje **
max. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	52 591	38 997	13 594	6,970	6,507	0,463	29 361	-46,5%	541,33	nie istnieje **
brak wpływu BMI na jakość życia	52 591	38 997	13 594	7,586	7,366	0,220	61 784	12,6%	296,65	nie istnieje **

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet+OAD [zł]	Koszty – NPH+OAD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet+OAD [QALY]	Efekty – NPH+OAD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Leve- mir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lan- tus®
max. wpływ BMI na jakość życia	52 591	38 997	13 594	7,389	6,907	0,482	28 198	-48,6%	560,56	nie istnieje **
liniowa progresja naturalna HbA1c	51 977	38 200	13 777	7,365	7,108	0,257	53 554	-2,4%	331,40	nie istnieje **
zestaw użyteczności z publikowanego PS (Beaudet 2014)	52 591	38 997	13 594	7,569	7,320	0,249	54 656	-0,4%	325,55	nie istnieje **

* Cena zbytu netto za opakowanie Levemir®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

** dla dowolnie wysokiej ceny zbytu netto produktu Levemir®, strategia IDet pozostaje kosztowo-efektywna z perspektywy płatnika

Wykres 18. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP; bez uwzględnienia RSS).



Interpretacja wpływu poszczególnych parametrów na wyniki jest analogiczna jak w analizie z uwzględnieniem RSS (por. Rozdział 1.6.1.1.1.1). Podobnie, w żadnym z rozważanych wariantów ICUR nie przekracza wartości progowej.

1.6.1.1.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

1.6.1.1.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności insuliny detemir dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

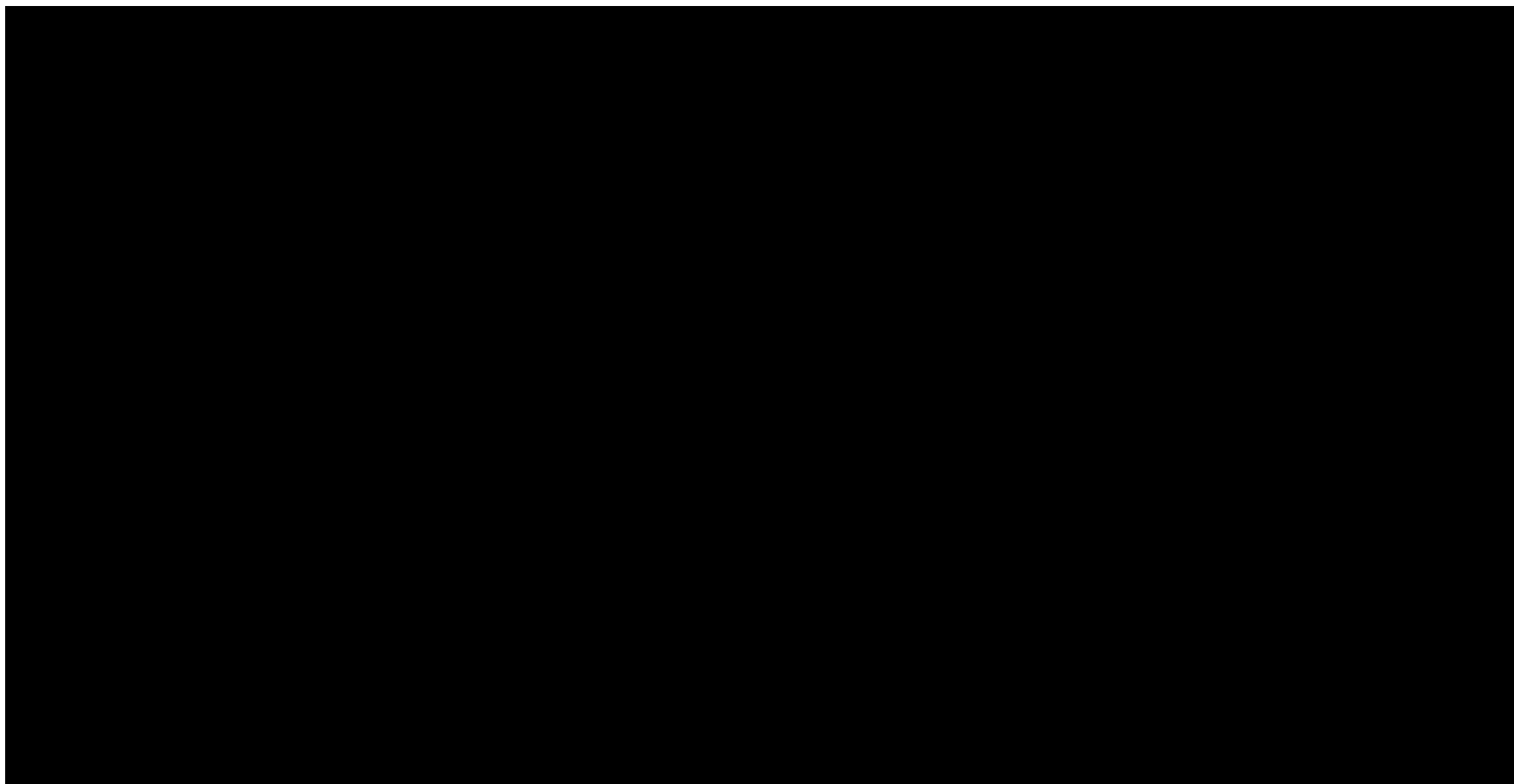
Tabela 64. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet+OAD [zł]	Koszty – NPH+OAD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet+OAD [QALY]	Efekty – NPH+OAD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
Wariant podstawowy	████	44 077	████	7,230	6,982	0,248	████		████	████
dyskontowanie 5 i 5%	████	44 077	████	6,387	6,171	0,216	████	████	████	████
dyskontowanie 5 i 0%	████	44 077	████	10,185	9,822	0,364	████	████	████	████
brak dyskontowania	████	89 010	████	10,185	9,822	0,364	████	████	████	████
horyzont 10 lat	████	21 572	████	4,836	4,683	0,153	████	████	████	████
horyzont 30 lat	████	42 436	████	7,131	6,890	0,241	████	████	████	████
min. koszty insulinoterapii	████	42 296	████	7,230	6,982	0,248	████	████	████	████
max. koszty insulinoterapii	████	45 376	████	7,230	6,982	0,248	████	████	████	████
min. koszty powikłań cukrzycy	████	41 117	████	7,230	6,982	0,248	████	████	████	████
max. koszty powikłań cukrzycy	████	47 037	████	7,230	6,982	0,248	████	████	████	████
min. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	████	44 077	████	7,171	6,982	0,189	████	████	████	████
max. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	████	44 077	████	7,275	6,982	0,293	████	████	████	████
min. efekt IDet w zakresie BMI	████	44 077	████	7,220	6,982	0,238	████	████	████	████
max. efekt IDET w zakresie BMI	████	44 077	████	7,238	6,982	0,256	████	████	████	████
min. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	████	44 077	████	7,243	7,008	0,236	████	████	████	████
max. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	████	44 077	████	6,970	6,507	0,463	████	████	████	████
brak wpływu BMI na jakość życia	████	44 077	████	7,586	7,366	0,220	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet+OAD [zł]	Koszty – NPH+OAD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet+OAD [QALY]	Efekty – NPH+OAD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Leve- mir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lan- tus®
max. wpływ BMI na jakość życia	■	44 077	■	7,389	6,907	0,482	■	■	■	■
liniowa progresja naturalna HbA1c	■	43 308	■	7,365	7,108	0,257	■	■	■	■
zestaw użyteczności z publikowanego PS (Beaudet 2014)	■	44 077	■	7,589	7,340	0,249	■	■	■	■

* Cena zbytu netto za opakowanie Levemir®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

Wykres 19.



Przeprowadzona analiza wskazuje na stabilność przyjętych założeń – w każdym z rozważanych wariantów strategia z zastosowaniem insuliny detemir pozostawała kosztowo-efektywna z perspektywy wspólnej płatkownika publicznego i pacjenta, przy czym zmiana wartości inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności względem wyniku podstawowego wynosiła od -49% do 31%.

Największa niepewność wyników analizy wrażliwości związana jest z kosztami insulinoterapii, redukcją użyteczności związaną z objawowymi epizodami hipoglikemii i wzrostem BMI oraz efektem insuliny detemir w zakresie zmniejszenia częstości hipoglikemii.

Najniższą wartość ICUR uzyskano przy skrajnym założeniu dotyczącym wpływu zwiększenia BMI na użyteczność stanu zdrowia chorych (prawie dwukrotny spadek ICUR do poziomu ■ tys. zł/QALY).

Przyjęta w analizie podstawowej wartość utraty użyteczności związanej z łagodnymi epizodami hipoglikemii (0,0035 QALY / 1 epizod) wydaje się konserwatywna – założenie maksymalnej wartości redukcji prowadzi do zmniejszenia kosztu uzyskania dodatkowego QALY ■ tys. zł (spadek o 46%). Z kolei przyjmując minimalną wartość rozważanego parametru, ICUR zwiększał się nieznacznie (wzrost o 5% względem oszacowania podstawowego). Nieuwzględnienie w analizie wpływu BMI na użyteczność powodowało jedynie niewielki wzrost ICUR (13% od wartości podstawowej).

Założenie alternatywnego zestawu użyteczności dla cukrzycy typu 2 (bez powikłań i dla odległych powikłań) powodowało znikomą zmianę ICUR (<1%).

W wariantach minimalnego i maksymalnego kosztu insuliny bazowych, ICUR wyniósł odpowiednio ■ ■ zł/QALY, co oznacza zmniejszenie o 38% i wzrost o 29% w stosunku do wartości podstawowej.

Zakładając odpowiednio minimalny i maksymalny efekt insuliny detemir w zmniejszaniu częstości hipoglikemii (w oparciu o odpowiednio górną i dolną granicę 95% CI dla ryzyka względnego wystąpienia wszystkich hipoglikemii), ICUR wzrastał o 31% (wariant minimalnego efektu) i zmniejszał się o 15% (wariant maksymalnego efektu). Wpływ efektu insuliny detemir w zakresie redukcji BMI na wyniki analizy był znacznie mniejszy – zmiana ICUR w stosunku do oszacowania podstawowego nie przekraczała 5%.

Założenie pośredniego horyzontu analizy (odpowiednio 10 i 30 lat) nie zmieniło znacząco wyników analizy – w żadnym z wariantów wzrost ICUR nie przekraczał 7%. Podobnie, założenie skrajnych osza-

cowań kosztów powikłań cukrzycy i prowadzenia pacjenta nie wpływało znacząco na wyniki (zmiana ICUR <1%), co wynika głównie z brak różnic między grupami w zakresie kontroli glikemii.

Wpływ zmiany stopy dyskontowania kosztów i wyników na wyniki był umiarkowany – założenie wyższej stopy dyskontowania wyników prowadziło do wzrostu wartości ICUR o 15%, natomiast przy braku dyskontowania wyników przy jednoczesnym dyskontowaniu kosztów na poziomie 5% ICUR zmniejszał się o 32% względem wartości podstawowej. Nieuwzględnienie dyskontowania zarówno kosztów i wyników prowadziło do niewielkiego zwiększenia ICUR (wzrost o 14%).

1.6.1.1.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności insuliny detemir dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

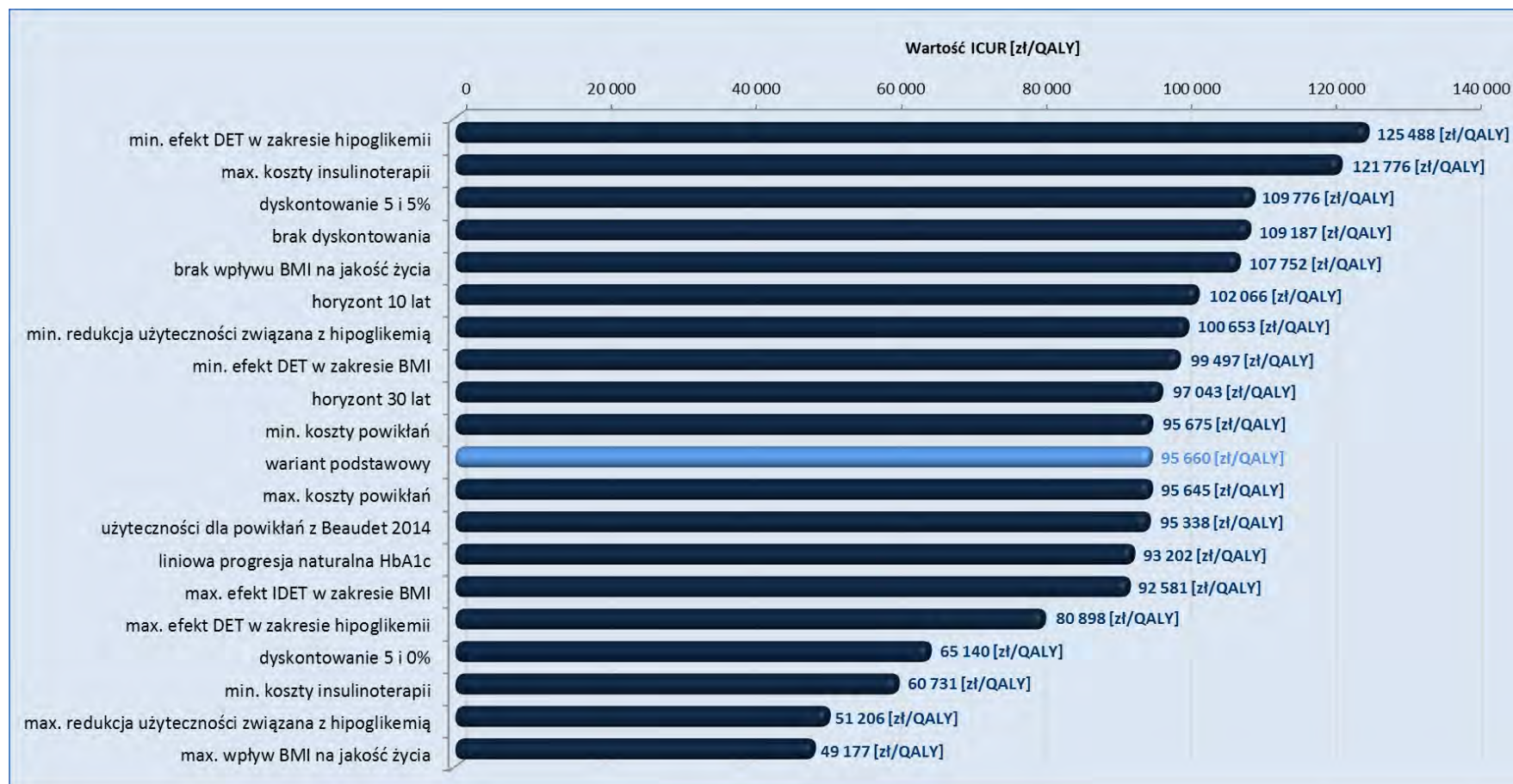
Tabela 65. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet+OAD [zł]	Koszty – NPH+OAD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet+OAD [QALY]	Efekty – NPH+OAD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
Wariant podstawowy	67 786	44 077	23 708	7,230	6,982	0,248	95 660		228,21	228,96
dyskontowanie 5 i 5%	67 786	44 077	23 708	6,387	6,171	0,216	109 776	14,8%	205,68	205,87
dyskontowanie 5 i 0%	67 786	44 077	23 708	10,185	9,822	0,364	65 140	-31,9%	310,25	313,06
brak dyskontowania	128 750	89 010	39 740	10,185	9,822	0,364	109 187	14,1%	206,51	206,72
horyzont 10 lat	37 217	21 572	15 645	4,836	4,683	0,153	102 066	6,7%	217,19	217,67
horyzont 30 lat	65 822	42 436	23 386	7,131	6,890	0,241	97 043	1,4%	225,70	226,40
min. koszty insulinoterapii	57 347	42 296	15 052	7,230	6,982	0,248	60 731	-36,5%	316,35	319,31
max. koszty insulinoterapii	75 557	45 376	30 181	7,230	6,982	0,248	121 776	27,3%	190,28	190,08
min. koszty powikłań cukrzycy	64 830	41 117	23 712	7,230	6,982	0,248	95 675	0,0%	228,18	228,94
max. koszty powikłań cukrzycy	70 742	47 037	23 705	7,230	6,982	0,248	95 645	0,0%	228,22	228,97
min. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	67 786	44 077	23 708	7,171	6,982	0,189	125 488	31,2%	186,57	186,29
max. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	67 786	44 077	23 708	7,275	6,982	0,293	80 898	-15,4%	260,15	261,71
min. efekt IDet w zakresie BMI	67 798	44 077	23 721	7,220	6,982	0,238	99 497	4,0%	221,46	222,05
max. efekt IDET w zakresie BMI	67 800	44 077	23 723	7,238	6,982	0,256	92 581	-3,2%	234,03	234,94
min. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	67 786	44 077	23 708	7,243	7,008	0,236	100 653	5,2%	219,52	220,05
max. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	67 786	44 077	23 708	6,970	6,507	0,463	51 206	-46,5%	380,23	384,78
brak wpływu BMI na jakość życia	67 786	44 077	23 708	7,586	7,366	0,220	107 752	12,6%	208,55	208,81

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet+OAD [zł]	Koszty – NPH+OAD [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet+OAD [QALY]	Efekty – NPH+OAD [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Leve- mir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lan- tus®
max. wpływ BMI na jakość życia	67 786	44 077	23 708	7,389	6,907	0,482	49 177	-48,6%	393,73	398,62
liniowa progresja naturalna HbA1c	67 284	43 308	23 976	7,365	7,108	0,257	93 202	-2,6%	232,90	233,79
zestaw użyteczności z publikowanego PS (<i>Beaudet 2014</i>)	67 786	44 077	23 708	7,589	7,340	0,249	95 338	-0,3%	228,79	229,56

* Cena zbytu netto za opakowanie Levemir®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

Wykres 20. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).



Interpretacja wpływu poszczególnych parametrów na wyniki jest analogiczna jak w analizie z uwzględnieniem RSS (por. Rozdział 1.6.1.1.2.1), przy czym w dwóch wariantach AW (min. efekt IDet w redukcji hipoglikemii i max. koszty insulinoterapii) uzyskany ICUR przekracza nieznacznie próg opłacalności technologii medycznych w Polsce.

1.6.1.2 (IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD

1.6.1.2.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

1.6.1.2.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności insuliny detemir dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych (z możliwością dalszej intensyfikacji leczenia z zastosowaniem insuliny bolusowych w przypadku braku kontroli glikemii), z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Tabela 66. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP; z uwzględnieniem RSS).

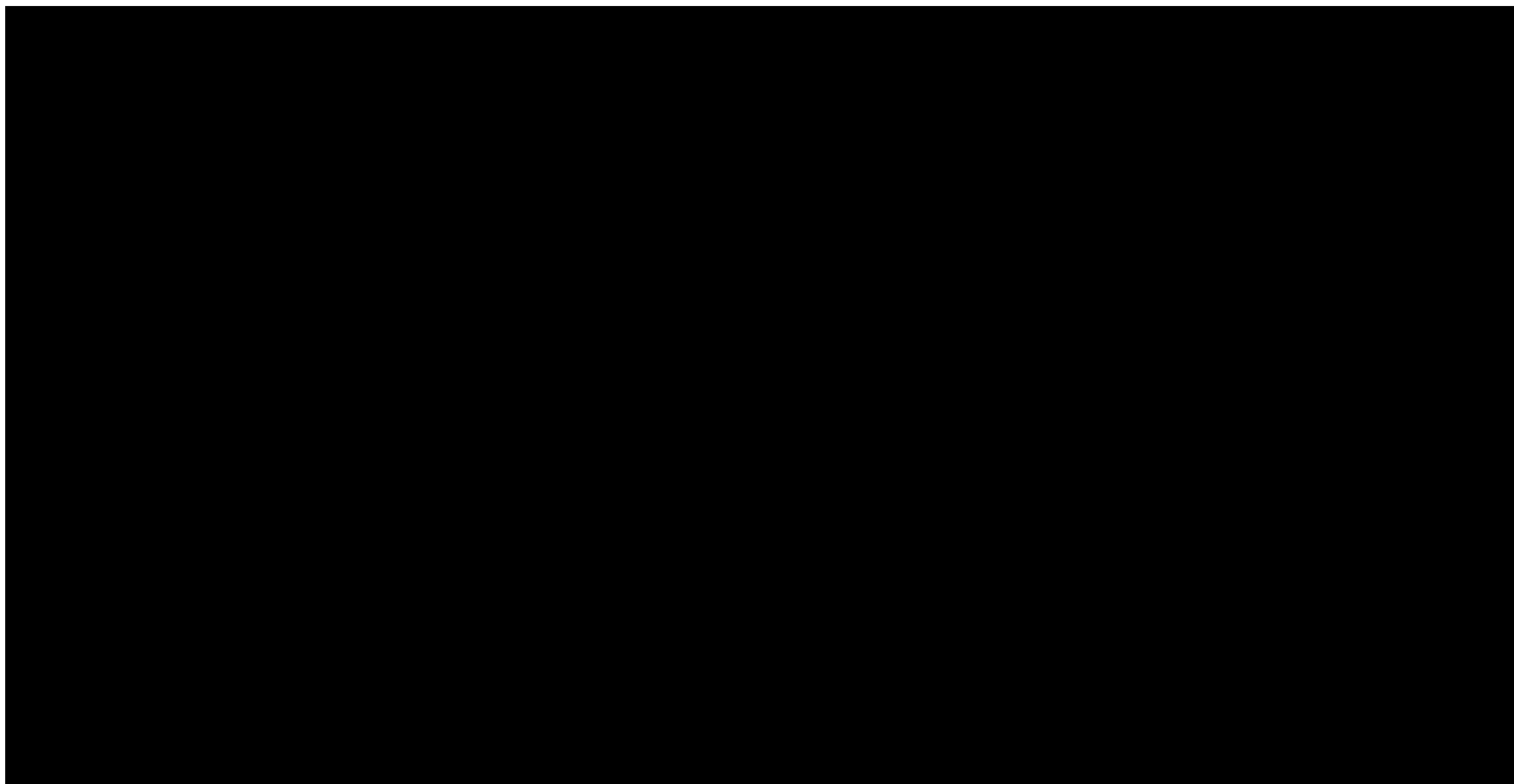
Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet [zł]	Koszty – MIX [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet [QALY]	Efekty – MIX [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
Wariant podstawowy	████	36 132	████	7,496	7,341	0,155	████		████	████
dyskontowanie 5 i 5%	████	36 132	████	6,580	6,447	0,133	████	████	████	████
dyskontowanie 5 i 0%	████	36 132	████	10,793	10,553	0,240	████	████	████	████
brak dyskontowania	████	70 931	████	10,793	10,553	0,240	████	████	████	████
horyzont 10 lat	████	19 302	████	4,839	4,755	0,084	████	████	████	████
horyzont 30 lat	████	34 742	████	7,353	7,199	0,154	████	████	████	████
min. koszty insulinoterapii	████	34 091	████	7,496	7,341	0,155	████	████	████	████
max. koszty insulinoterapii	████	38 173	████	7,496	7,341	0,155	████	████	████	████
min. koszty powikłań cukrzycy	████	33 886	████	7,496	7,341	0,155	████	████	████	████
max. koszty powikłań cukrzycy	████	38 378	████	7,496	7,341	0,155	████	████	████	████
min. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	████	36 132	████	7,484	7,341	0,143	████	████	████	████
max. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	████	36 132	████	7,513	7,341	0,172	████	████	████	████
min. efekt IDet w zakresie BMI	████	36 132	████	7,459	7,341	0,118	████	████	████	████
max. efekt IDET w zakresie BMI	████	36 132	████	7,539	7,341	0,197	████	████	████	████
min. efekt IDet w zakresie kontroli glikemii (HbA1c)	████	36 132	████	7,462	7,341	0,121	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet [zł]	Koszty – MIX [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet [QALY]	Efekty – MIX [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
max. efekt IDet w zakresie kontroli glikemii (HbA1c)	████	36 132	████	7,558	7,341	0,217	████	████	████	████
min. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	████	36 132	████	7,500	7,348	0,152	████	████	████	████
max. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	████	36 132	████	7,426	7,218	0,208	████	████	████	████
brak wpływu BMI na jakość życia	████	36 132	████	7,935	7,824	0,110	████	████	████	████
max. wpływ BMI na jakość życia	████	36 132	████	7,219	6,696	0,523	████	████	████	████
liniowa progresja naturalna HbA1c	████	40 272	████	7,044	6,826	0,218	████	████	████	████
wyniki z horyzontu 1 roku badania 4-7	████	36 136	████	7,398	7,230	0,168	████	████	████	████
zestaw użyteczności z publikowanego PS (Beaudet 2014)	████	36 132	████	7,772	7,623	0,149	████	████	████	████

* Cena zbytu netto za opakowanie Levemir®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

** dla dowolnie wysokiej ceny zbytu netto produktu Levemir®, strategia IDet pozostaje kosztowo-efektywna z perspektywy płatnika

Wykres 21.



Zmiana wartości inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności względem wyniku podstawowego wynosiła od -70% do 41%.

1.6.1.2.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności insuliny detemir dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych (z możliwością dalszej intensyfikacji leczenia z zastosowaniem insuliny bolusowych w przypadku braku kontroli glikemii), z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Tabela 67. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP; bez uwzględnienia RSS).

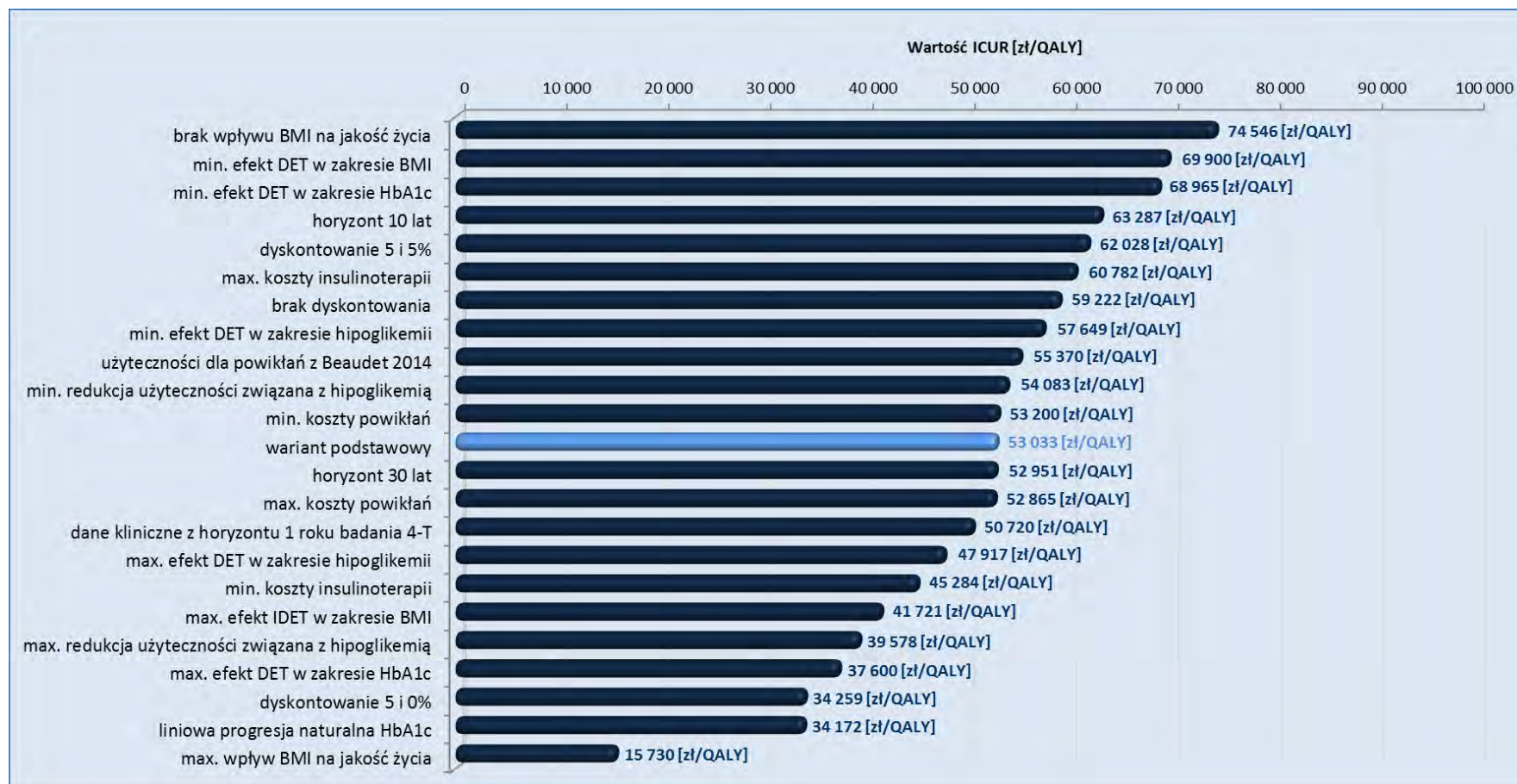
Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet [zł]	Koszty – MIX [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet [QALY]	Efekty – MIX [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
Wariant podstawowy	44 363	36 132	8 231	7,496	7,341	0,155	53 033		338,51	nie istnieje **
dyskontowanie 5 i 5%	44 363	36 132	8 231	6,580	6,447	0,133	62 028	17,0%	299,61	nie istnieje **
dyskontowanie 5 i 0%	44 363	36 132	8 231	10,793	10,553	0,240	34 259	-35,4%	485,51	nie istnieje **
brak dyskontowania	85 160	70 931	14 229	10,793	10,553	0,240	59 222	11,7%	311,76	nie istnieje **
horyzont 10 lat	24 627	19 302	5 325	4,839	4,755	0,084	63 287	19,3%	294,30	nie istnieje **
horyzont 30 lat	42 871	34 742	8 129	7,353	7,199	0,154	52 951	-0,2%	339,69	nie istnieje **
min. koszty insulinoterapii	41 120	34 091	7 029	7,496	7,341	0,155	45 284	-14,6%	387,30	nie istnieje **
max. koszty insulinoterapii	47 607	38 173	9 434	7,496	7,341	0,155	60 782	14,6%	303,13	nie istnieje **
min. koszty powikłań cukrzycy	42 143	33 886	8 257	7,496	7,341	0,155	53 200	0,3%	338,10	nie istnieje **
max. koszty powikłań cukrzycy	46 584	38 378	8 205	7,496	7,341	0,155	52 865	-0,3%	338,92	nie istnieje **
min. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	44 363	36 132	8 231	7,484	7,341	0,143	57 649	8,7%	317,03	nie istnieje **
max. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	44 363	36 132	8 231	7,513	7,341	0,172	47 917	-9,6%	367,14	nie istnieje **
min. efekt IDet w zakresie BMI	44 359	36 132	8 226	7,459	7,341	0,118	69 900	31,8%	273,78	nie istnieje **
max. efekt IDET w zakresie BMI	44 372	36 132	8 240	7,539	7,341	0,197	41 721	-21,3%	411,24	nie istnieje **
min. efekt IDet w zakresie kontroli glikemii (HbA1c)	44 481	36 132	8 349	7,462	7,341	0,121	68 965	30,0%	277,87	nie istnieje **
max. efekt IDet w zakresie kontroli glikemii (HbA1c)	44 281	36 132	8 149	7,558	7,341	0,217	37 600	-29,1%	444,77	nie istnieje **
min. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	44 363	36 132	8 231	7,500	7,348	0,152	54 083	2,0%	333,30	nie istnieje **

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet [zł]	Koszty – MIX [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet [QALY]	Efekty – MIX [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
max. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	44 363	36 132	8 231	7,426	7,218	0,208	39 578	-25,4%	429,72	nie istnieje **
brak wpływu BMI na jakość życia	44 363	36 132	8 231	7,935	7,824	0,110	74 546	40,6%	261,10	nie istnieje **
max. wpływ BMI na jakość życia	44 363	36 132	8 231	7,219	6,696	0,523	15 730	-70,3%	974,63	nie istnieje **
liniowa progresja naturalna HbA1c	47 708	40 272	7 436	7,044	6,826	0,218	34 172	-35,6%	468,13	nie istnieje **
wyniki z horyzontu 1 roku badania 4-7	44 654	36 136	8 518	7,398	7,230	0,168	50 720	-4,4%	357,52	nie istnieje **
zestaw użyteczności z publikowanego PS (Beaudet 2014)	44 363	36 132	8 231	7,772	7,623	0,149	55 370	4,4%	327,19	nie istnieje **

* Cena zbytu netto za opakowanie Levemir®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

** dla dowolnie wysokiej ceny zbytu netto produktu Levemir®, strategia IDet pozostaje kosztowo-efektywna z perspektywy płatnika

Wykres 22. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP; bez uwzględnienia RSS).



Zmiana wartości inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności względem wyniku podstawowego wynosiła od -70% do 41%.

1.6.1.2.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

1.6.1.2.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności insuliny detemir dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

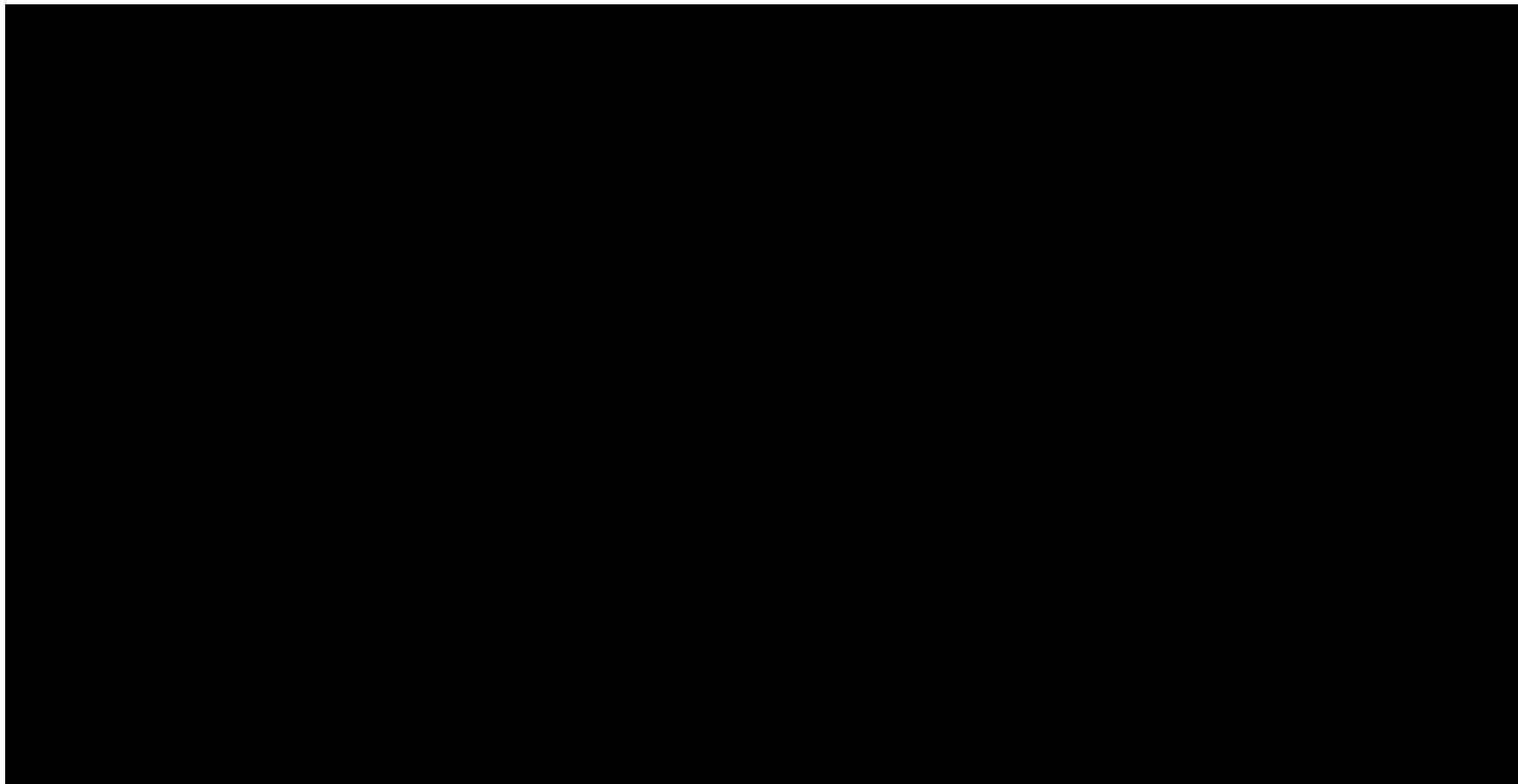
Tabela 68. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet [zł]	Koszty – MIX [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet [QALY]	Efekty – MIX [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
Wariant podstawowy	████	43 332	████	7,496	7,341	0,155	████		████	████
dyskontowanie 5 i 5%	████	43 332	████	6,580	6,447	0,133	████	████	████	████
dyskontowanie 5 i 0%	████	43 332	████	10,793	10,553	0,240	████	████	████	████
brak dyskontowania	████	83 470	████	10,793	10,553	0,240	████	████	████	████
horyzont 10 lat	████	23 880	████	4,839	4,755	0,084	████	████	████	████
horyzont 30 lat	████	41 792	████	7,353	7,199	0,154	████	████	████	████
min. koszty insulinoterapii	████	40 815	████	7,496	7,341	0,155	████	████	████	████
max. koszty insulinoterapii	████	45 848	████	7,496	7,341	0,155	████	████	████	████
min. koszty powikłań cukrzycy	████	40 889	████	7,496	7,341	0,155	████	████	████	████
max. koszty powikłań cukrzycy	████	45 775	████	7,496	7,341	0,155	████	████	████	████
min. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	████	43 332	████	7,484	7,341	0,143	████	████	████	████
max. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	████	43 332	████	7,513	7,341	0,172	████	████	████	████
min. efekt IDet w zakresie BMI	████	43 332	████	7,459	7,341	0,118	████	████	████	████
max. efekt IDET w zakresie BMI	████	43 332	████	7,539	7,341	0,197	████	████	████	████
min. efekt IDet w zakresie kontroli glikemii (HbA1c)	████	43 332	████	7,462	7,341	0,121	████	████	████	████
max. efekt IDet w zakresie kontroli glikemii (HbA1c)	████	43 332	████	7,558	7,341	0,217	████	████	████	████
min. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	████	43 332	████	7,500	7,348	0,152	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Cena progowa Levemir® [zł] *									
	Koszty – IDet [zł]	Koszty – MIX [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet [QALY]	Efekty – MIX [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
max. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	████	43 332	████	7,426	7,218	0,208	████	████	████	████
brak wpływu BMI na jakość życia	████	43 332	████	7,935	7,824	0,110	████	████	████	████
max. wpływ BMI na jakość życia	████	43 332	████	7,219	6,696	0,523	████	████	████	████
liniowa progresja naturalna HbA1c	████	47 167	████	7,044	6,826	0,218	████	████	████	████
wyniki z horyzontu 1 roku badania 4-7	████	43 319	████	7,398	7,230	0,168	████	████	████	████
zestaw użyteczności z publikowanego PS (Beaudet 2014)	████	43 332	████	7,794	7,645	0,149	████	████	████	████

* Cena zbytu netto za opakowanie Levemir®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progę kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

Wykres 23.



Zmiana wartości inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności względem wyniku podstawowego wynosiła od -70% do 41%.

W przypadku założenia alternatywnego modelu naturalnej progresji HbA1c (liniowy wzrost w czasie), ICUR zmniejsza się o 34% względem wartości podstawowej. W wariancie analizy opartym na wynikach badania 4-T w horyzoncie 1-rocznym (w analizie podstawowym wykorzystano wyniki z okresu 3 lat), obliczony ICUR jest zbliżony do podstawowego (niższy o 5%).

1.6.1.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności insuliny detemir dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych, z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

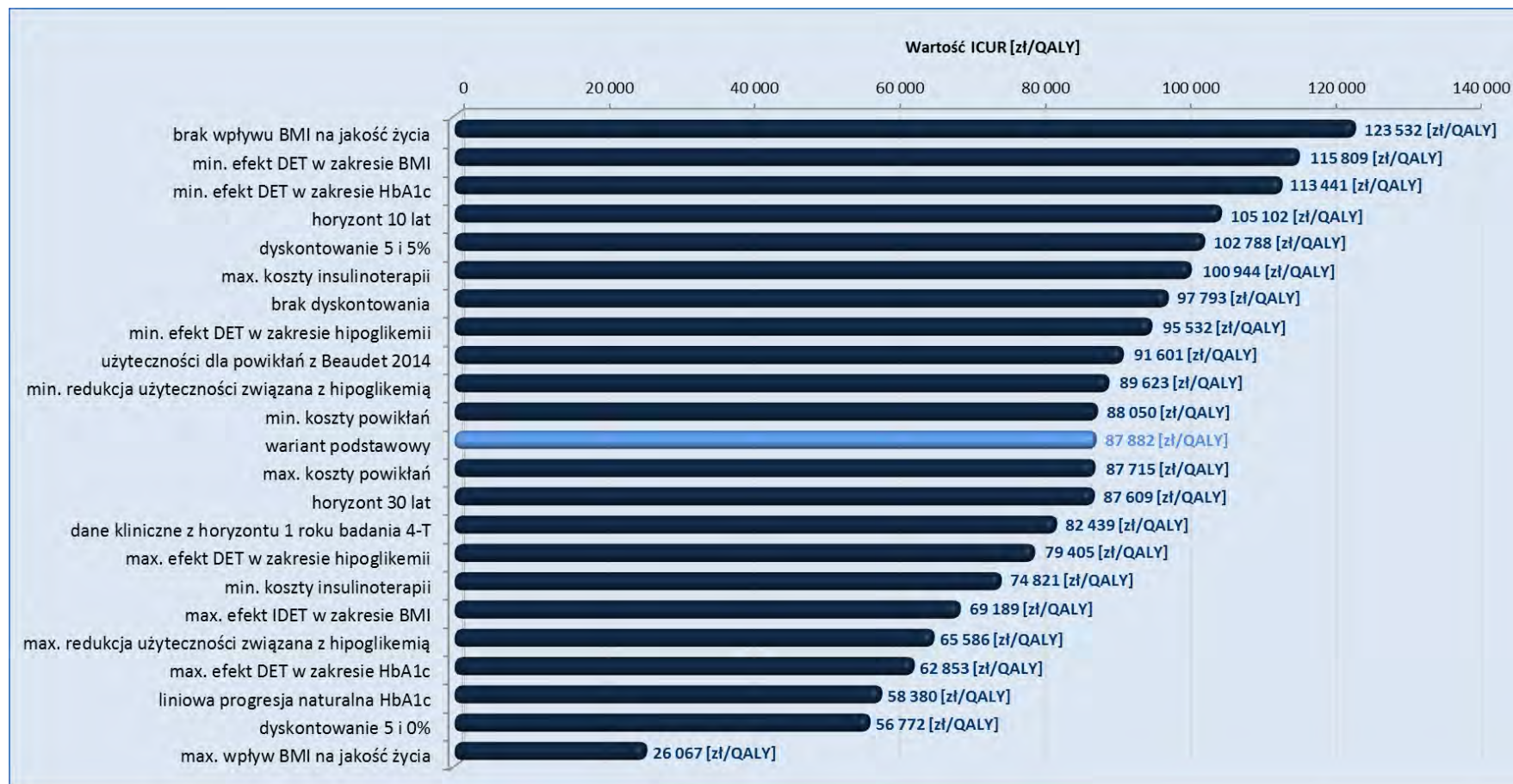
Tabela 69. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet [zł]	Koszty – MIX [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet [QALY]	Efekty – MIX [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
Wariant podstawowy	56 972	43 332	13 640	7,496	7,341	0,155	87 882		243,09	244,22
dyskontowanie 5 i 5%	56 972	43 332	13 640	6,580	6,447	0,133	102 788	17,0%	215,86	216,31
dyskontowanie 5 i 0%	56 972	43 332	13 640	10,793	10,553	0,240	56 772	-35,4%	345,99	349,69
brak dyskontowania	106 966	83 470	23 496	10,793	10,553	0,240	97 793	11,3%	224,22	224,89
horyzont 10 lat	32 724	23 880	8 844	4,839	4,755	0,084	105 102	19,6%	212,28	212,64
horyzont 30 lat	55 241	41 792	13 450	7,353	7,199	0,154	87 609	-0,3%	243,84	244,98
min. koszty insulinoterapii	52 428	40 815	11 613	7,496	7,341	0,155	74 821	-14,9%	276,77	278,75
max. koszty insulinoterapii	61 515	45 848	15 667	7,496	7,341	0,155	100 944	14,9%	218,66	219,17
min. koszty powikłań cukrzycy	54 555	40 889	13 666	7,496	7,341	0,155	88 050	0,2%	242,82	243,94
max. koszty powikłań cukrzycy	59 389	45 775	13 614	7,496	7,341	0,155	87 715	-0,2%	243,38	244,52
min. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	56 972	43 332	13 640	7,484	7,341	0,143	95 532	8,7%	228,06	228,80
max. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	56 972	43 332	13 640	7,513	7,341	0,172	79 405	-9,6%	263,14	264,77
min. efekt IDet w zakresie BMI	56 961	43 332	13 629	7,459	7,341	0,118	115 809	31,8%	197,81	197,81
max. efekt IDET w zakresie BMI	56 996	43 332	13 665	7,539	7,341	0,197	69 189	-21,3%	293,90	296,30
min. efekt IDet w zakresie kontroli glikemii (HbA1c)	57 065	43 332	13 733	7,462	7,341	0,121	113 441	29,1%	200,76	200,84
max. efekt IDet w zakresie kontroli glikemii (HbA1c)	56 953	43 332	13 621	7,558	7,341	0,217	62 853	-28,5%	317,09	320,07
min. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	56 972	43 332	13 640	7,500	7,348	0,152	89 623	2,0%	239,44	240,49

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet [zł]	Koszty – MIX [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet [QALY]	Efekty – MIX [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
max. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	56 972	43 332	13 640	7,426	7,218	0,208	65 586	-25,4%	306,94	309,66
brak wpływu BMI na jakość życia	56 972	43 332	13 640	7,935	7,824	0,110	123 532	40,6%	188,91	188,69
max. wpływ BMI na jakość życia	56 972	43 332	13 640	7,219	6,696	0,523	26 067	-70,3%	688,37	700,64
liniowa progresja naturalna HbA1c	59 871	47 167	12 704	7,044	6,826	0,218	58 380	-33,6%	333,29	336,68
wyniki z horyzontu 1 roku badania 4-7	57 164	43 319	13 845	7,398	7,230	0,168	82 439	-6,2%	256,76	258,23
zestaw użyteczności z publikowanego PS (Beaudet 2014)	56 972	43 332	13 640	7,794	7,645	0,149	91 601	4,2%	235,46	236,41

* Cena zbytu netto za opakowanie Levemir®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości proggu kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

Wykres 24. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).



W przypadku założenia alternatywnego modelu naturalnej progresji HbA1c (liniowy wzrost w czasie), ICUR zmniejsza się o 34% względem wartości podstawowej. W wariancie analizy opartym na wynikach badania 4-7 w horyzoncie 1-rocznym (w analizie podstawowym wykorzystano wyniki z okresu 3 lat), obliczony ICUR jest zbliżony do podstawowego (niższy o 6%).

1.6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Wielokierunkowa probabilistyczna analiza wrażliwości pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wynik końcowy analizy. Analiza probabilistyczna w modelu *CORE* przeprowadzana jest w ramach symulacji Monte Carlo przy użyciu nieparametrycznej metody *bootstrap*, polegającej na wielokrotnym, iteracyjnym powtórzeniu procesu mikrosymulacji (w niniejszej analizie założono 1000 iteracji) i pobieraniu próbek z wyników otrzymanych w poszczególnych symulacjach Monte Carlo. Charakterystyki wyjściowe pacjentów w mikrosymulacji, dla których wprowadzono wartości odchylenia standardowego (zob. Tabela 3, Tabela 4), były losowane z rozkładu normalnego.

W ramach analizy probabilistycznej przedstawiono kolejno:

- Statystyki liczbowe (wartości średnie kosztów i wyników zdrowotnych wraz z 95% przedziałami ufności obliczonymi metodą *bootstrap*)
- Wykres rozrzutu (*scatterplot*) wyników symulacji Monte Carlo (1000 prób) na płaszczyźnie kosztów-użyteczności
- Krzywą akceptowalności strategii z zastosowaniem insuliny detemir względem komparatora.

W niniejszym rozdziale przedstawiono szczegółowo wyniki wybranych wariantów analizy – opartych na wynikach randomizowanych badań klinicznych, bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka. Wykresy rozrzutu oraz krzywe akceptowalności dla pozostałych wariantów zamieszczono w załączniku (zob. Rozdział 3.6).

1.6.2.1 IDet + OAD vs NPH + OAD

1.6.2.1.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

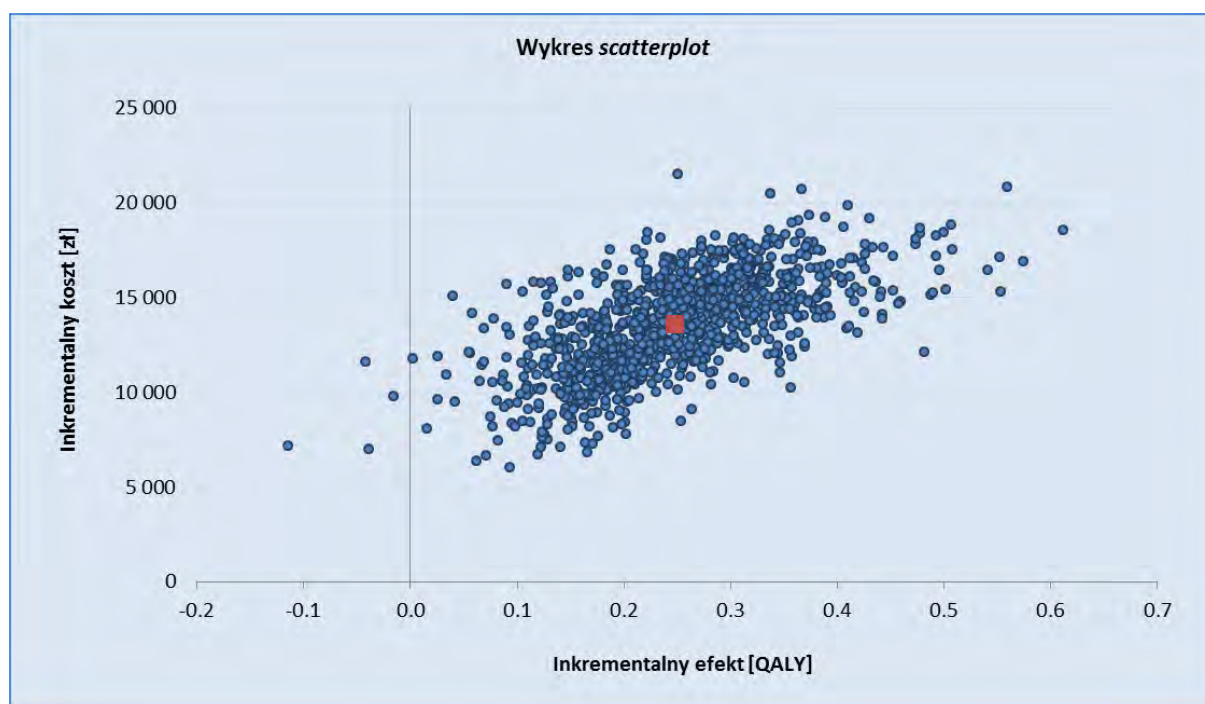
Poniżej przedstawiono wyniki wykonanej probabilistycznej analizy wrażliwości, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Tabela 70. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet vs NPH; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wynik	średnia	95% LCL	95% UCL
Koszty: IDet + OAD [zł]	52 591	52 026	53 156
Koszty: NPH + OAD [zł]	38 997	38 559	39 435
Efekty: IDet + OAD [QALY]	7,230	7,133	7,327
Efekty: NPH + OAD [QALY]	6,982	6,888	7,076
Różnica kosztów [zł]	13 594	13 435	13 753
Różnica efektów [QALY]	0,248	0,242	0,254

Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między strategiami detemiru i komparatora, uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem insuliny Levemir®. Wyróżniony na czerwono reprezentuje podstawowy wynik analizy, tj. średni koszt inkrementalny i średni efekt zdrowotny netto uzyskany w modelu.

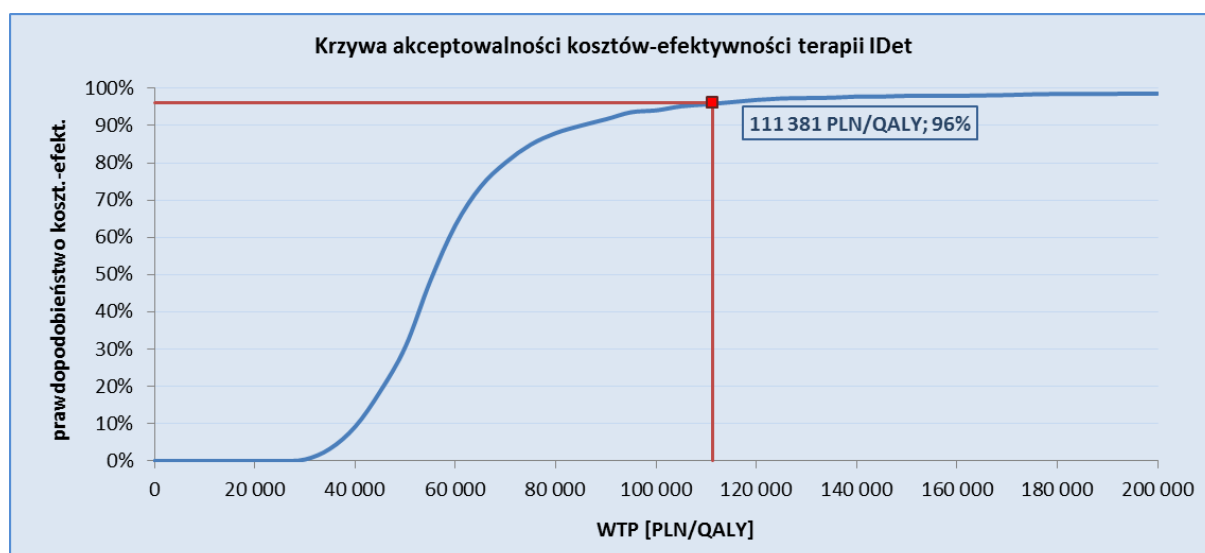
Wykres 25. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (IDet vs NPH; PPP; bez uwzględnienia RSS).



Jak widać z powyższego wykresu, koszty inkrementalne są dodatnio skorelowane z inkrementalnym efektem zdrowotnym ($r=0,64$). Wynik ten jest konsekwencją faktu, że główny efekt zdrowotny detemiru w modelu, związany z redukcją częstości hipoglikemii, uzyskiwany jest podczas stosowania rozważanej interwencji, tj. w okresie, gdy w ramieniu insuliny detemir ponoszone są wyższe koszty w stosunku do komparatora.

Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono na poniższym wykresie w postaci krzywej akceptowalności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności strategii z zastosowaniem insuliny detemir, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (w tym przypadku QALY). Prawdopodobieństwo w danym punkcie krzywej obliczono jako odsetek prób symulacji, dla których obliczony ICUR nie przekraczał zadanej wartości gotowości do płacenia (WTP).

Wykres 26. Krzywa akceptowalności (IDet vs NPH; PPP; bez uwzględnienia RSS).



Prawdopodobieństwo, że insulinoterapia z zastosowaniem produktu Levemir® dodanego do dostępnych leków przeciwcukrzycowych jest kosztowo-efektywna względem strategii NPH + OAD przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (111 381 zł/QALY), wynosi 96% z perspektywy płatnika publicznego i bez uwzględnienia RSS.

1.6.2.1.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

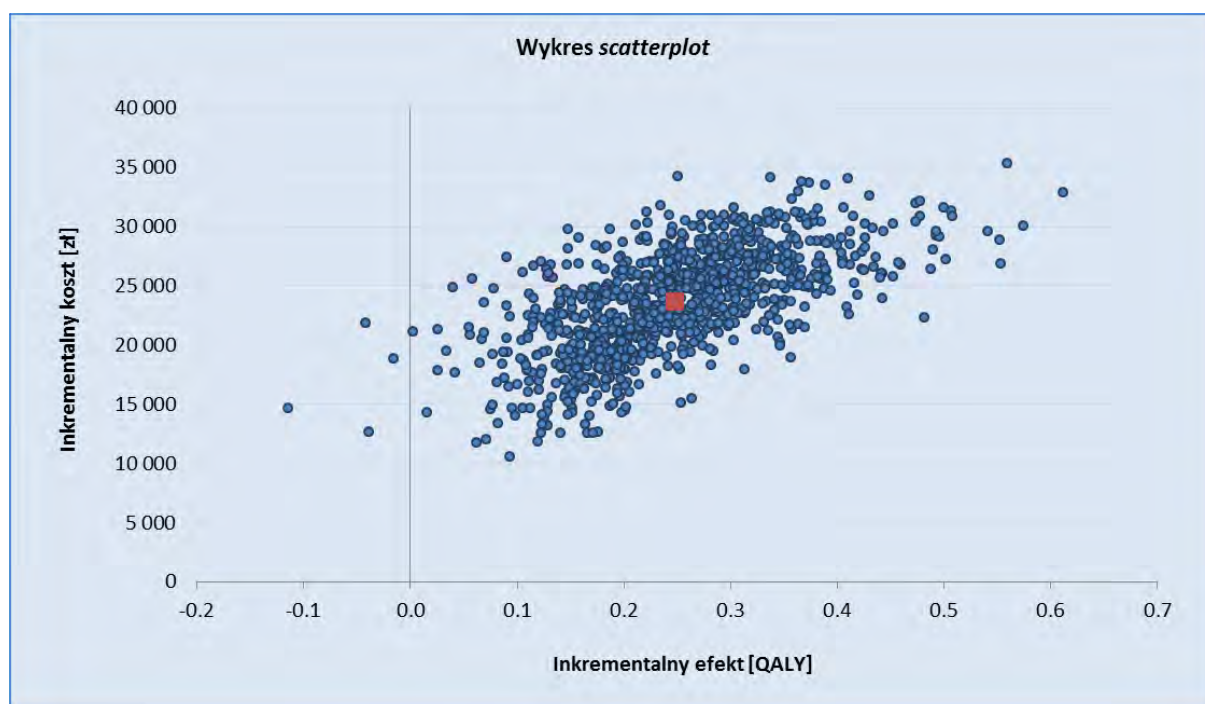
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy przedstawiono poniżej.

Tabela 71. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet vs NPH; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wynik	średnia	95% LCL	95% UCL
Koszty: IDet + OAD [zł]	67 786	67 067	68 504
Koszty: NPH + OAD [zł]	44 077	43 592	44 562
Efekty: IDet + OAD [QALY]	7,230	7,133	7,327
Efekty: NPH + OAD [QALY]	6,982	6,888	7,076
Różnica kosztów [zł]	23 708	23 442	23 975
Różnica efektów [QALY]	0,248	0,242	0,254

Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między strategiami detemiru i komparatora, uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem insuliny Levemir®. Wyróżniony na czerwono reprezentuje podstawowy wynik analizy, tj. średni koszt inkrementalny i średni efekt zdrowotny netto uzyskany w modelu.

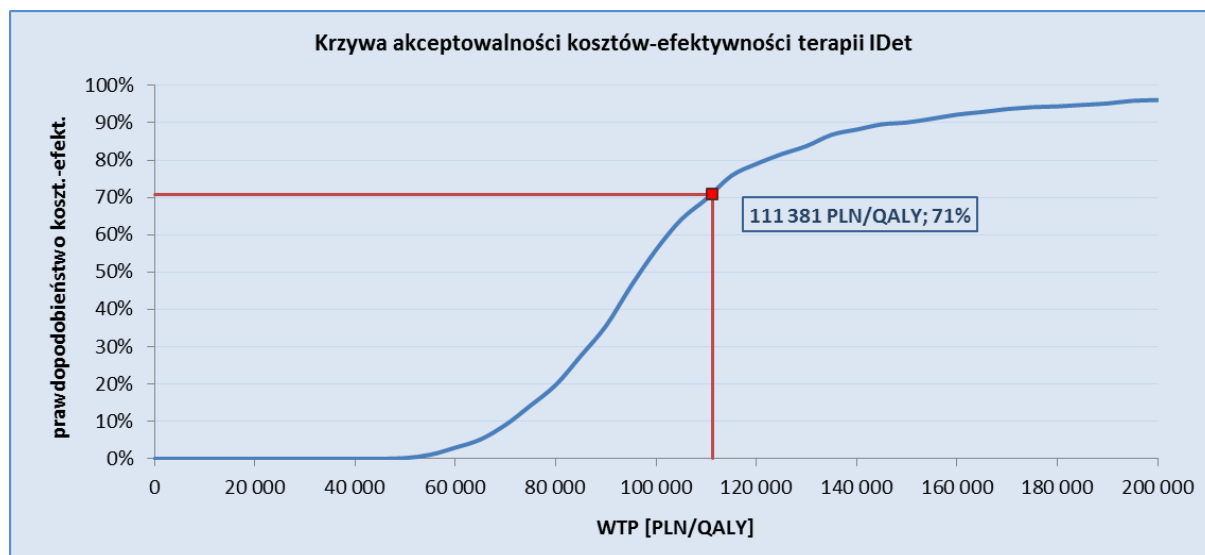
Wykres 27. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (IDet vs NPH; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).



Koszty inkrementalne są dodatnio skorelowane z inkrementalnym efektem zdrowotnym ($r=0,64$). Wynik ten jest konsekwencją faktu, że główny efekt zdrowotny detemiru w modelu, związany z redukcją częstości hipoglikemii, uzyskiwany jest podczas stosowania rozważanej interwencji, tj. w okresie, gdy w ramieniu insuliny detemir ponoszone są wyższe koszty w stosunku do komparatora.

Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono na poniższym wykresie w postaci krzywej akceptowalności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności strategii z zastosowaniem insuliny detemir, jako funkcję gotowości płatników do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (w tym przypadku QALY). Prawdopodobieństwo w danym punkcie krzywej obliczono jako odsetek prób symulacji, dla których obliczony ICUR nie przekraczał zadanej wartości gotowości do płacenia (WTP).

Wykres 28. Krzywa akceptowalności (IDet vs NPH; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).



Prawdopodobieństwo, że insulinoterapia z zastosowaniem produktu Levemir® dodanego do dostępnych leków przeciwcukrzycowych jest kosztowo-efektywna względem strategii NPH + OAD przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (111 381 zł/QALY), wynosi 71% z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

1.6.2.2 (IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD

1.6.2.2.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

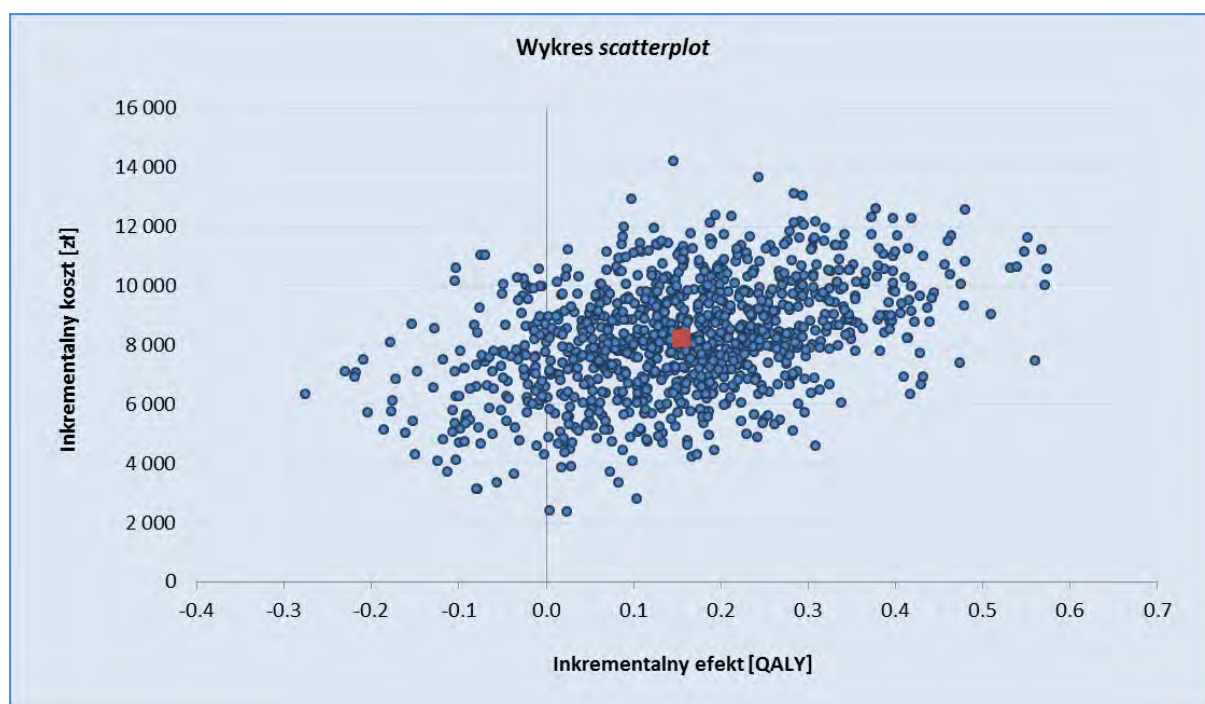
Poniżej przedstawiono wyniki wykonanej probabilistycznej analizy wrażliwości, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Tabela 72. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-żyteczności (IDet vs MIX; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wynik	średnia	95% LCL	95% UCL
Koszty: IDet + OAD [zł]	44 363	43 953	44 773
Koszty: MIX + OAD [zł]	36 132	35 803	36 461
Efekty: IDet + OAD [QALY]	7,496	7,388	7,604
Efekty: MIX + OAD [QALY]	7,341	7,235	7,447
Różnica kosztów [zł]	8 231	8 113	8 349
Różnica efektów [QALY]	0,155	0,147	0,164

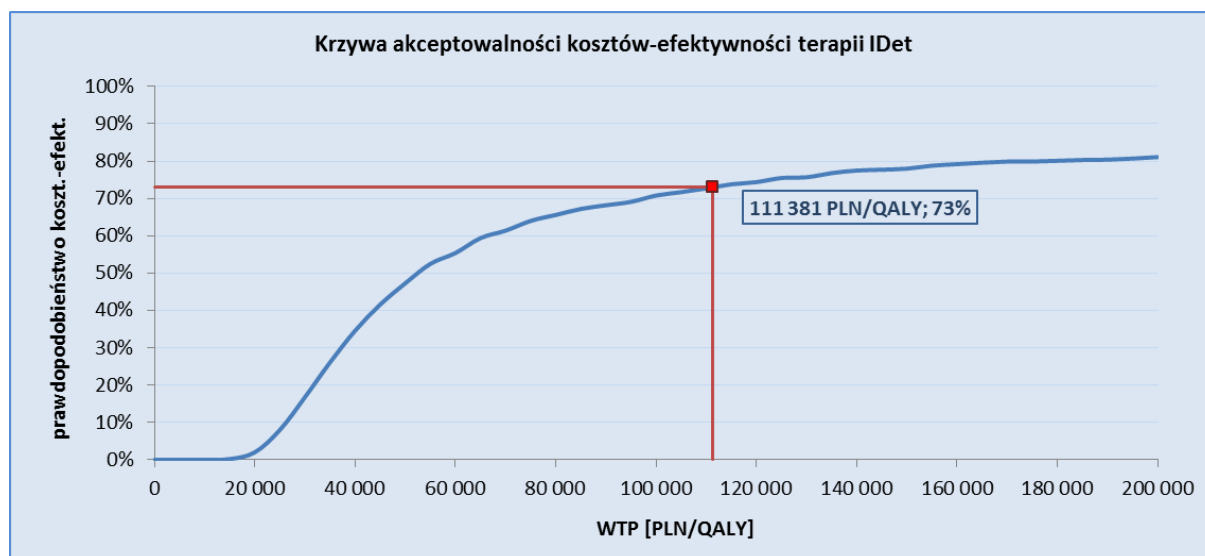
Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między strategiami detemiru i komparatora, uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem insuliny Levemir®. Wyróżniony na czerwono reprezentuje podstawowy wynik analizy, tj. średni koszt inkrementalny i średni efekt zdrowotny netto uzyskany w modelu.

Wykres 29. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (IDet vs MIX; PPP; bez uwzględnienia RSS).



Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono na poniższym wykresie w postaci krzywej akceptowalności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności strategii z zastosowaniem insuliny detemir, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (w tym przypadku QALY). Prawdopodobieństwo w danym punkcie krzywej obliczono jako odsetek prób symulacji, dla których obliczony ICUR nie przekraczał zadanej wartości gotowości do płacenia (WTP).

Wykres 30. Krzywa akceptowalności (IDet vs MIX; PPP; bez uwzględnienia RSS).



Prawdopodobieństwo, że strategia insulinoterapii z zastosowaniem produktu Levemir® jest kosztowo-efektywna względem strategii MIX + OAD przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (111 381 zł/QALY), wynosi 73% z perspektywy płatnika publicznego i bez uwzględnienia RSS.

1.6.2.2.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy przedstawiono poniżej.

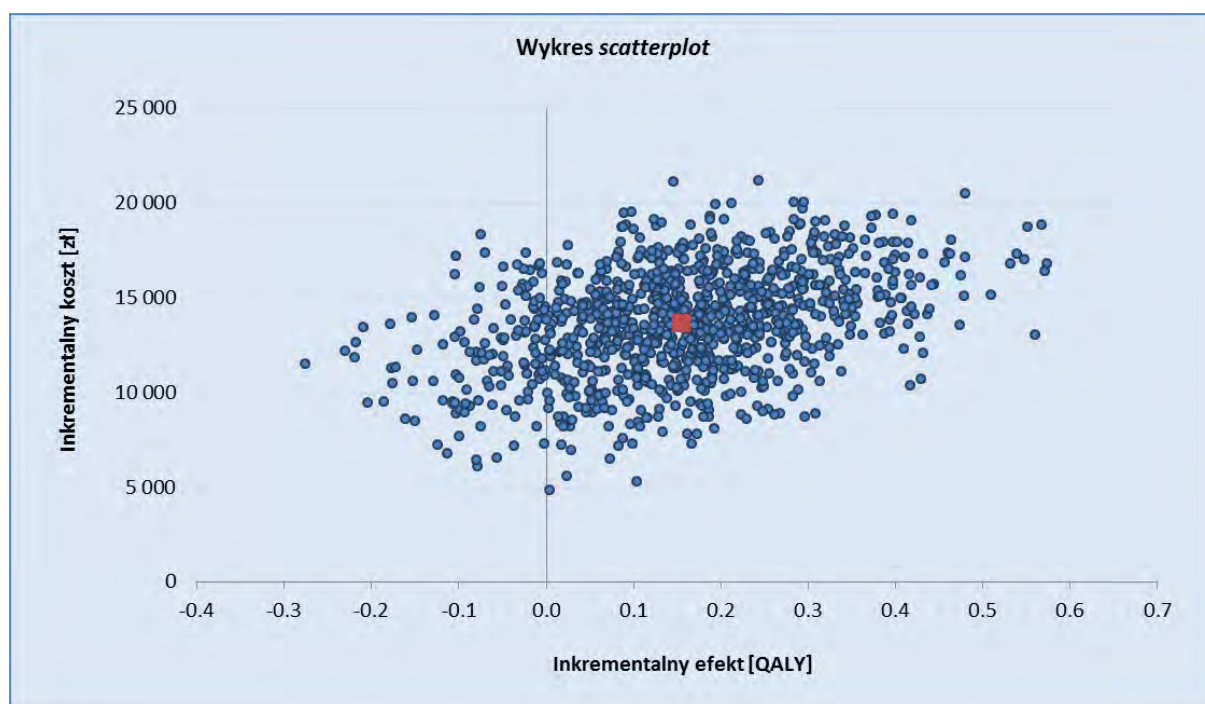
Tabela 73. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet vs MIX; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wynik	średnia	95% LCL	95% UCL
Koszty: IDet + OAD [zł]	56 972	56 428	57 516
Koszty: MIX + OAD [zł]	43 332	42 930	43 733
Efekty: IDet + OAD [QALY]	7,496	7,388	7,604

Wynik	średnia	95% LCL	95% UCL
Efekty: MIX + OAD [QALY]	7,341	7,235	7,447
Różnica kosztów [zł]	13 640	13 467	13 813
Różnica efektów [QALY]	0,155	0,147	0,164

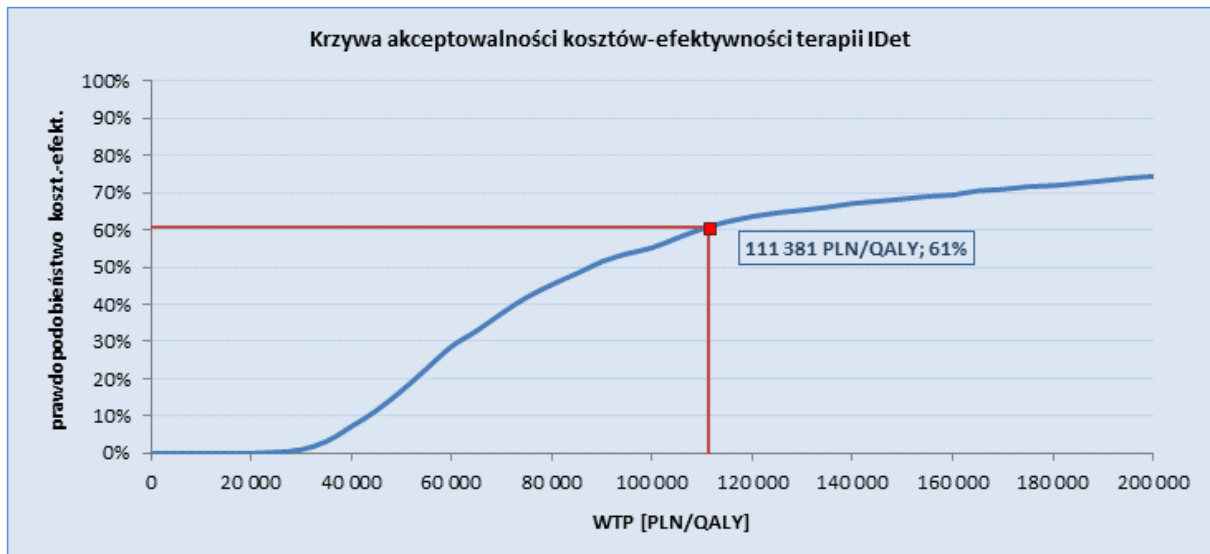
Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między strategiami detemiru i komparatora, uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem insuliny Levemir®. Wyróżniony na czerwono reprezentuje podstawowy wynik analizy, tj. średni koszt inkrementalny i średni efekt zdrowotny netto uzyskany w modelu.

Wykres 31. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (IDet vs MIX; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).



Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono na poniższym wykresie w postaci krzywej akceptowalności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności strategii z zastosowaniem insuliny detemir, jako funkcję gotowości płatników do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (w tym przypadku QALY). Prawdopodobieństwo w danym punkcie krzywej obliczono jako odsetek prób symulacji, dla których obliczony ICUR nie przekraczał zadanej wartości gotowości do płacenia (WTP).

Wykres 32. Krzywa akceptowalności (IDet vs MIX; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).



Prawdopodobieństwo, że strategia insulinoterapii z zastosowaniem produktu Levemir® jest kosztowo-efektywna względem strategii MIX + OAD przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (111 381 zł/QALY), wynosi 61% z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka.

1.7 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dla insuliny detemir (Levemir®)

1.7.1 Metodyka

1.7.1.1 Cel

Przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównania wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

1.7.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

1.7.1.3 Źródła danych wtórnych

Pierwotne wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 6 czerwca 2014 roku zgodnie z wytycznymi AOTM w bazie informacji medycznych Pubmed.

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzono zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz populacji), przedstawioną w tabeli poniżej. Mając na uwadze, że badania farmakoekonomiczne w cukrzycy często dotyczą jednocześnie cukrzycy typu 1 i 2, celem zwiększenia czułości strategii nie wprowadzono kwerend ograniczających dla cukrzycy typu 2, a badania dotyczące wyłącznie cukrzycy typu 1 wykluczano na poziomie analizy tytułów, streszczeń i/lub pełnych tekstów. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń czasowych oraz dotyczących języka publikacji.

Tabela 74. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla insuliny detemir (Levemir®).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wynik
1	Levemir	588
2	detemir AND insulin	670
3	#2 OR #1	681
4	diabetes mellitus	351 184
5	economic review OR economic analysis OR cost analysis OR cost- effectiveness OR cost effective-ness OR pharmacoeconomics OR pharmacoeconomic	327 456

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wynik
6	#5 AND #4 AND #3	46
Data przeszukania: 6 czerwiec 2014 rok		

W dniu 22 kwietnia 2014 roku wykonano aktualizację wyszukiwania.

1.7.1.1 Kryteria włączania i wykluczania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono ustalone *a priori* kryteria, na podstawie których decydowano o włączaniu badań do analizy.

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy na cukrzycę typu 2
- Interwencja: insulina detemir, stosowana w dowolnym schemacie insulinoterapii
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesienia konferencyjne dotyczące oceny opłacalności stosowania insuliny detemir.

Kryteria wyłączenia badań:

- Populacja: chorzy na cukrzycę typu 1 lub populacja łączna cukrzycy typu 1 i 2 (bez oddzielnych wyników dla poszczególnych typów cukrzycy)
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

1.7.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

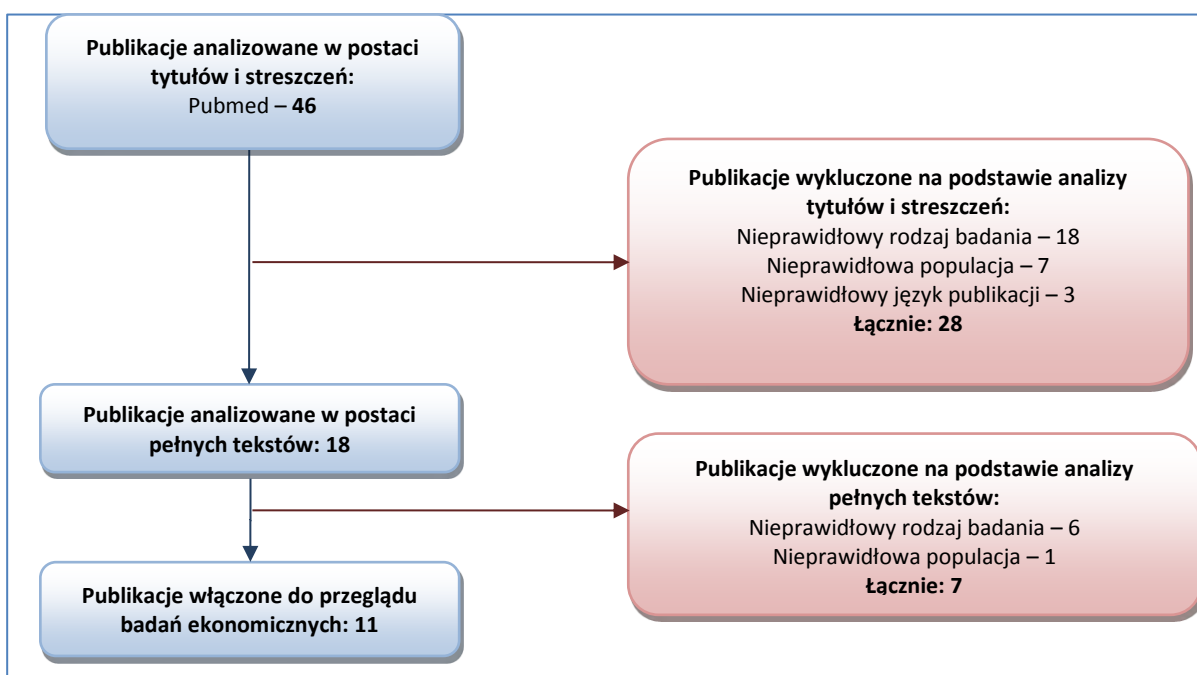
W wyniku pierwotnego przeszukania bazy medycznej Pubmed w dniu 11 marca 2013 roku z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 42 publikacje. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Zidentyfikowano 11 prac, które były zgodne z przyjętymi *a priori* kryteriami włączenia. Publikacje zostały wyłączone z analizy głównie z powodu niezgodnego rodzaju badań lub nieprawidłowej populacji.

Dodatkowo w wyniku systematycznego przeszukania analiz ekonomicznych zidentyfikowano publikację *Suh 2011* będącą przeglądem systematycznym badań dotyczących efektywności kosztowej insuliny detemir w leczeniu chorych z cukrzycą typu 1 i 2. Do przeglądu *Suh 2011* zostało włączone 8 badań

ekonomicznych, gdzie populację docelową stanowili pacjenci z cukrzycą typu 2. Publikacje te zostały również zidentyfikowane w ramach niniejszej analizy.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny, zaprezentowano kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 33. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (6 czerwiec 2014 r.).



łącznie w dwóch analizach rozważano populację chorych dotychczas nieleczonych insuliną (*Pscherer 2010b, Ridderstråle 2013*). W pozostałych badaniach uwzględniano populację poszerzoną (bez względu na wcześniejsze stosowanie insuliny) lub populację uprzednio stosującą insuliny (tj. porównanie schematów *basal-bolus* lub ocena ekonomiczna przejścia z terapii innymi insulinami – NPH lub GLAR – na insulinę detemir).

Analiza *Ridderstråle 2013* miała na celu ocenę kosztów-efektywności terapii insuliną detemir w porównaniu z terapią insuliną NPH w populacji chorych z T2DM, wcześniej nieleczonych insuliną, w czterech krajach skandynawskich: Danii, Szwecji, Norwegii oraz Finlandii. Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności dla porównywanej interwencji wyniósł kolejno w Danii 170 852 DKK/QALY, w Szwecji 226 622 SEK/QALY, w Norwegii 169 789 NOK/QALY oraz w Finlandii 28 349 €/QALY. W przeprowadzonej analizie probabilistycznej wykazano, że w większości symulacji terapia insuliną detemir była kosztowo efektywna lub dominująca względem NPH.

Analizę minimalizacji kosztów insuliny detemir i glargine, stosowanych w skojarzeniu z OAD w warunkach niemieckich, przedstawiono w publikacji *Pscherer 2010b*. Populację docelową stanowili chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie byli wcześniej leczeni za pomocą insuliny. Uzyskane wyniki wskazują na zasadność ekonomiczną stosowania insuliny glargine: średnie oszczędności w horyzoncie rocznym, wynikające z zastosowania insuliny glargine zamiast insuliny detemir, oszacowano na 486€ w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Publikacja *Cameron 2009* miała na celu zaprezentowanie kosztów-efektywności terapii z wykorzystaniem szybko działających analogów insuliny (insulina aspart, insulina lispro), insuliny ludzkiej, długodziałających analogów insuliny (glargine, detemir) oraz insuliny NPH. W publikacji zaprezentowano oddzielnie wyniki dla pacjentów z T1DM oraz T2DM. Wśród pacjentów z T2DM terapia insuliną detemir była bardziej kosztowna i jednocześnie mniej skuteczna niż terapia insuliną NPH (terapia zdominowana).

W analizie efektywności kosztów *Smith-Palmer 2012*, gdzie populację docelową stanowili pacjenci z T2DM otrzymujący insulinoterapię w schemacie intensywnym (*basal-bolus*), porównywanymi interwencjami były insulina detemir i insulina NPH. W badaniu wykazano, że zastosowanie insuliny detemir w schemacie *basal-bolus* stanowi strategię dominującą względem insulinoterapii NPH + bolus, tj. prowadzi jednocześnie do dodatkowego efektu zdrowotnego i oszczędności kosztów.

Analiza *Tunis 2009* miała na celu ocenę kosztów efektywności terapii insuliną detemir i insuliną NPH, stosowanych w schemacie *basal-bolus* z insuliną aspart. Populację docelową stanowili pacjenci z T1DM oraz z T2DM, jednak wyniki zostały przedstawione oddzielnie. W populacji T2DM inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności wyniósł 18 677 C\$/QALY.

W kolejnej analizie kosztów efektywności *Valentine 2007* populację docelową stanowili chorzy z T2DM. Inkrementalny współczynnik efektywności dla interwencji DET + OAD vs OAD wynosił 7 412\$/QALY, natomiast dla DET + OAD vs NPH + OAD był równy 6 269\$/QALY oraz dla interwencji DET + OAD vs GLAR + OAD wyniósł 3 951\$/QALY.

W publikacji *Valentine 2008* porównywano kosztową efektywność leczenia pacjentów z T2DM, którzy przeszli z terapii OAD, NPH ± OAD lub glargine ± OAD na terapię detemir ± OAD. Zmiana terapii na detemir ± OAD wiązała się z rocznymi oszczędnościami od 65€, w przypadku zmiany leczenia z NPH ± OAD do 1 032€ i 1 535€ kiedy poprzednią terapią były kolejno insulina glargine ± OAD lub samo OAD. We wszystkich przypadkach zmiana terapii na detemir ± OAD było dominującym wyborem.

Model z *Waugh 2010* służył porównaniu kosztowej efektywności terapii insuliną detemir i terapii NPH z uwzględnieniem kosztów działań niepożądanych związanych z leczeniem. Roczny koszt leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 insuliną detemir wyniósł 716£, natomiast insuliną NPH był równy 468£. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności interwencji analizie z uwzględnieniem występowania działań niepożądanych był równy 417 625£/QALY, natomiast ICER z pominięciem działań niepożądanych wyniósł 187 726£/QALY.

W badaniu *Yang 2012* populację docelową stanowili pacjenci z T2DM z koreańskiej kohorty z obserwacyjnego badania *PREDICTIVE*. *Yang 2012* badał kosztową efektywność zmiany sposobu leczenia pacjentów z T2DM z terapii insuliną glargine ± OAD na detemir ± OAD. W wyniku przeprowadzonych symulacji w ramach badania wykazano, że terapia detemir ± OAD w większości wyników generowała oszczędności kosztów oraz była skuteczniejsza, w porównaniu z terapią glargine ± OAD w Chinach.

W kolejnym odnalezionym badaniu *Guillermín 2011* wykorzystano technikę analizy minimalizacji kosztów. Porównywanymi interwencjami była insulina glargine podawana raz dziennie i insulina detemir podawana raz lub dwa razy dziennie. Koszt terapii insuliną glargine wyniósł 57 642\$, natomiast koszt insulinoterapii detemir był równy 64 399\$. W ciągu całego życia pacjenta z T2DM przy zastosowaniu terapii insuliną glargine podawaną raz dziennie zamiast terapii insuliną detemir raz dziennie zostanie zaoszczędzone 4 659\$, natomiast stosowanie insuliny glargine zamiast terapii insuliną detemir stosowaną dwa razy dziennie daje oszczędności wynoszące 8 709\$. Pomijając ilość podań insuliny detemir w czasie terapii w porównaniu z terapią insuliną glargine oszczędności w ciągu całego życia pacjenta oszacowano na 6 757\$.

W publikacji *Pscherer 2010a* porównywano, w ramach analizy minimalizacji kosztów, roczne koszty terapii insulina glargine + insulina aspart z terapią insuliną detemir w połączeniu z podawaną między posiłkami insuliną aspart. Koszt rocznej terapii przy użyciu insuliny glargine wyniósł 2 991,44€, natomiast koszt terapii insuliną detemir był równy 3 675,49€. Średnie oszczędności przypadające na jednego pacjenta leczonego insuliną glargine oszacowano na 684,05€/rok. Analiza wrażliwości ze względu na kluczowe parametry i założenia CMA potwierdziła stabilność uzyskanych wyników.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe dane z włączonych badań ekonomicznych, gdzie populację docelową stanowili pacjenci z cukrzycą typu 2.

Tabela 75. Przegląd badań ekonomicznych dla insuliny detemir w cukrzycy typu 2.

Kraj	Interwencje	Technika analityczna	Horyzont	Perspektywa; dyskontowanie	Źródło danych klinicznych	Wyniki
Populacja chorych dotychczas nieleczonych insulinq						
<i>Ridderstråle 2013</i>						
Dania, Finlandia, Norwegia, Szwecja,	DET vs NPH	CUA	1 rok	Płatnika; brak	Pojedyncze badania RCT (<i>Philis-Tsimikas 2006</i>)	ICER: Dania –22 933€/QALY Finlandia – 28 349€/QALY Norwegia – 21 768€/QALY Szwecja – 25 097€/QALY
<i>Pscherer 2010b</i>						
Niemcy	DET + OAD vs GLAR + OAD	CMA	1 rok po rozpoczęciu leczenia	Płatnika; brak	Nie oceniano wyników zdrowotnych (CMA)	Roczny koszt terapii: DET + OAD – 1 334€ GLAR + OAD – 849€
Populacja mieszana (bez względu na wcześniejsze stosowanie insuliny)						
<i>Cameron 2009</i>						
Kanada	DET vs NPH	CUA	35 lat	Płatnika; 5%	Metaanaliza badań RCT przeprowadzona przez agencję CADTH (<i>Singh 2009</i>)	ICER/QALY: DET – terapia zdominowana
<i>Guillermin 2011</i>						
Kanada	GLAR 1 × dzień vs DET (1 × dzień) vs DET (2 × dzień)	CMA	50 lat	Płatnika; 5%	Nie oceniano wyników zdrowotnych (CMA)	Oszczędność w ciągu życia pacjenta przy zastosowaniu GLAR: \$4 659* / \$8 709^
<i>Waugh 2010</i>						
Wielka Brytania	DET vs NPH	CUA	40 lat	Płatnika; bd.	Metaanaliza badań RCT (<i>Haak 2005, Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006, Fajardo Montañana 2008</i>) lub dane z indywidualnych RCT	ICER: 417 625€/QALY [#] / 187 726€/QALY ^{^^}
Populacja chorych leczonych wcześniej insulinq (w tym przejście z NPH na IDet)						
<i>Pscherer 2010a</i>						
Niemcy	DET + IAsp vs GLAR + IAsp	CMA	1 rok po rozpoczęciu leczenia	Płatnika; brak	Nie oceniano wyników zdrowotnych (CMA)	Roczny koszt terapii: DET + IAsp – 3 675€ GLAR + IAsp –2 991€

Kraj	Interwencje	Technika analityczna	Horyzont	Perspektywa; dyskontowanie	Źródło danych klinicznych	Wyniki
<i>Smith-Palmer 2012</i>						
Szwecja	DET vs NPH	CUA	40 lat	Płatnika; 3%	Pojedyncze badanie RCT (<i>PREDICTIVE-BMI; Fajardo Montañana 2008</i>)	ICER/QALY: DET – terapia dominująca
<i>Tunis 2009</i>						
Kanada	DET vs NPH	CUA	35 lat	Płatnika; 5%	Badanie <i>PREDICTIVE (Meneghini 2007a)</i>	ICER: 18 677 C\$/QALY
<i>Valentine 2007</i>						
Stany Zjednoczone	DET + OAD vs OAD vs NPH + OAD vs GLAR + OAD	CUA	35 lat	Płatnika; 3%	Badanie <i>PREDICTIVE (podgrupa pacjentów niemieckich; Meneghini 2007)</i>	ICER: DET + OAD vs OAD – 7 412\$/QALY DET + OAD vs NPH + OAD – 6 269\$/QALY DET + OAD vs GLAR + OAD – 3 951\$/QALY
<i>Valentine 2008</i>						
Niemcy	Przejęcie z terapii OAD na DET ± OAD Przejęcie z terapii NPH ± OAD na DET ± OAD Przejęcie z terapii GLAR ± OAD na DET ± OAD	CEA	35 lat	Płatnika; 5%	Badanie <i>PREDICTIVE (podgrupa pacjentów niemieckich; Meneghini 2007)</i>	ICER: DET ± OAD – terapia dominująca
<i>Yang 2012</i>						
Chiny	Przejęcie z terapii GLAR ± OAD na DET ± OAD	CUA	30 lat	Społeczna; 3%	Badanie <i>PREDICTIVE (podgrupa pacjentów koreańskich)</i>	ICER/QALY: DET ± OAD – terapia dominująca

* w porównaniu z terapią insuliną detemir podawaną 1 raz dziennie;
 ^ w porównaniu z terapią insuliną detemir podawaną 2 razy dziennie;
 bd. brak danych;
 DKK korona duńska;
 NOK korona norweska;
 SEK korona szwedzka;
 C\$ dolar kanadyjski;
 # z uwzględnieniem działań niepożądanych związanych z leczeniem;
 ^^ nie uwzględniając kosztów działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Wyniki odnalezionych analiz kosztów-efektywności (kosztów-użyteczności) wskazują, że zastosowanie różnych schematów insulinoterapii opartej na insulinie detemir jest kosztowo-efektywne w porównaniu z insuliną NPH w większości odnalezionych badań. W porównaniu z insuliną glargine, kosztową efektywność insuliny detemir wykazano w obu badaniach kosztów-użyteczności, natomiast w analizach

przeprowadzonych techniką minimalizacji kosztów, terapia insuliną detemir była kosztowniejsza niż leczenie z zastosowaniem insuliny glargine. Do wyników niniejszego przeglądu odniesiono się w dyskusji (zob. Rozdział 1.8).

1.8 Dyskusja

Analizę przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Levemir® (insulina detemir) w terapii chorych na cukrzycę typu 2, w porównaniu z innymi refundowanymi w tym wskazaniu insulinami bazowymi (NPH, mieszanki insulin). Raport wykonano w związku z wnioskiem Podmiotu odpowiedzialnego (Novo Nordisk Pharma Sp. z o. o) o rozszerzenie aktualnych wskazań refundacyjnych produktu Levemir® o populację chorych wcześniej nieleczonych insuliną. W związku z faktem, że produkt Levemir® był przedmiotem oceny AOTM w 2013 roku (*REK 92/2013*) i jest aktualnie refundowany ze środków publicznych w populacji uprzednio leczonej insuliną, w niniejszym raporcie skupiono się przede wszystkim na ocenie ekonomicznej insuliny detemir w populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną (przy czym wyniki analizy dla obecnego wskazania refundacyjnego przedstawiono dla porządku w załączniku).

Analiza efektywności klinicznej insuliny detemir opierała się na dowodach z badań RCT oraz badań obserwacyjnych. Badania randomizowane charakteryzują się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, jednak z uwagi na rygorystyczne kryteria włączenia i wykluczenia oraz ściśle monitorowanie pacjentów, wyniki prób RCT nie zawsze odzwierciedlają efektywność praktyczną ocenianych interwencji. Badania obserwacyjne wiążą się ze znanymi ograniczeniami metodologicznymi, z drugiej jednak strony dostarczają danych dotyczących efektywności praktycznej rozważanych interwencji, szczególnie użytecznych z punktu widzenia oceny ekonomicznej.

Włączone do analizy efektywności klinicznej leku Levemir® (w populacji wcześniej nieleczonych insuliną) próby z randomizacją (*Philis-Tsimikas 2006, Hermansen 2006; 4-T*) były badaniami typu *treat-to-target*, w których stosowano szybkie – w stosunku do rzeczywistej praktyki – tempo intensyfikacji leczenia w przypadku braku osiągnięcia zakładanych celów terapeutycznych. Stosowanie wysokich dawek insulin przekładało się na znaczącą redukcję HbA1c, lecz również wyższy przyrost masy ciała i częstość hipoglikemii w porównaniu z rzeczywistą praktyką. Istotnie, w badaniach obserwacyjnych (*SOLVE, PREDICTIVE*), w których dawki insulin były nawet kilkukrotnie niższe niż w RCT, obserwowano mniejszą redukcję HbA1c w stosunku do warunków eksperymentalnych, przy mniejszym wpływie na masę ciała i znacznie mniejszej liczbie hipoglikemii.

Mając świadomość ograniczeń prób randomizowanych, zwłaszcza w odniesieniu do charakterystyki populacji (do badań RCT nie włączano chorych w najcięższym stanie, tj. z istotnymi klinicznie powikłaniami, nawracającymi epizodami ciężkiej hipoglikemii, niekontrolowanym nadciśnieniem) oraz dawkowania insulin, analizę ekonomiczną dla porównania z NPH w populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną przeprowadzono w dwóch wariantach: podstawowym, opartym wyłącznie na wynikach

badania RCT oraz dodatkowym, w którym dane dotyczące zużycia insuliny oraz wyniki kliniczne IDet zaczerpnięto z dużych badań obserwacyjnych *SOLVE* i *PREDICTIVE*, w których oceniano efektywność praktyczną wprowadzenia terapii IDet u chorych nieleczonych wcześniej insulinami. Za wykorzystaniem badania *SOLVE* jako źródła danych w modelu dodatkowo przemawia fakt, że dane dotyczące charakterystyki pacjentów, zużycia insuliny oraz efektu IDet w zakresie kontroli glikemii były dostępne dla podgrupy populacji polskiej. Mając na uwadze brak grupy kontrolnej w ww. badaniach obserwacyjnych (co wiązało się z koniecznością założenia jednakowego względnego efektu IDet vs NPH jak w badaniach RCT), wariant oparty na badaniach obserwacyjnych rozpatrywano w ramach analizy dodatkowej.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania IDet vs NPH wskazują na kosztową-efektywność zastosowania insuliny detemir, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej. Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na stabilność przyjętych założeń – poza pojedynczym wariantem w analizie z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS (wariant maksymalnego dawkowania insuliny na podstawie badania, w którym IDet stosowano 2x dziennie), strategia z zastosowaniem insuliny detemir pozostawała kosztowo-efektywna. Zmiana wartości inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności względem wyniku podstawowego wynosiła od -53% do 55%. Największa niepewność wyników analizy wrażliwości związana była z kosztami insulinoterapii, redukcją użyteczności związaną z objawowymi epizodami hipoglikemii i BMI oraz efektem insuliny detemir w zakresie zmniejszenia częstości hipoglikemii.

Przyjęta w analizie podstawowej wartość utraty użyteczności związanej z łagodnymi epizodami hipoglikemii (0,0035 QALY / 1 epizod) wydaje się konserwatywna – założenie maksymalnej wartości redukcji prowadzi do zmniejszenia kosztu uzyskania dodatkowego QALY (spadek o 45% niezależnie od perspektywy i uwzględnienia RSS). Z kolei przyjmując minimalną wartość rozważanego parametru, ICUR zwiększał się nieznacznie (wzrost o 5% względem oszacowania podstawowego).

Podobnie, porównawcza analiza kosztów-użyteczności schematów insulinoterapii opartych na IDet bądź mieszkankach insulinowych wykazała kosztową-efektywność zastosowania insuliny detemir, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej oraz niezależnie od uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje generalnie na stabilność przyjętych założeń – w wariancie z uwzględnieniem RSS (niezależnie od perspektywy) oraz w analizie z perspektywy płatnika (niezależnie od uwzględnienia RSS) wartość ICUR nie przekracza progu kosztowej efektywności w żadnym wariancie AW, a nieznaczne przekroczenie progu 3xPKB obserwowano jedynie w 3 wariantach z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS.

Przeprowadzona analiza dodatkowa (dla porównania z NPH) w oparciu o badania obserwacyjne potwierdza główne wnioski z analizy podstawowej – koszty uzyskania dodatkowego QALY nie odbiegają znacząco od uzyskanych w analizie podstawowej, przy czym zarówno koszt jak i efekt inkrementalny jest znacząco niższy w analizie opartej na badaniach obserwacyjnych, co wynika z niższego zużycia insuliny oraz niższego bezwzględnego efektu zdrowotnego IDet w warunkach rzeczywistej praktyki. We wszystkich wariantach strategia z wykorzystaniem insuliny detemir pozostaje kosztowo-efektywna przy ustalonym progu $3 \times \text{PKB}$ *per capita* za dodatkowe QALY.

Porównanie danych wejściowych modelu wskazuje także na niższe zużycie insuliny w rzeczywistej praktyce w porównaniu z badaniami RCT, co przekłada się na zmniejszenie różnicy kosztów w analizie opartej na badaniu obserwacyjnym. Oszacowania kosztów insuliny w oparciu o ich zużycie w badaniach RCT są zależne od schematu insulinoterapii określonego w protokole poszczególnych badań (zwłaszcza liczby dziennych wstrzyknięć insuliny bazowej) – w przypadku większej (mniejszej) proporcji badań RCT, w których insulina bazowa byłaby stosowana 1x dziennie, średnia dawka, i w konsekwencji różnica kosztów insuliny pomiędzy porównywanymi strategiami, byłyby odpowiednio mniejsze (większe). Nie bez znaczenia jest także fakt, że dostosowanie dawek stosowanych insuliny w badaniach RCT odbywa się według schematu z góry określonego w protokołach poszczególnych badań, który nie musi odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej. Pozbawione powyższych ograniczeń oszacowania średnich dawek w badaniu obserwacyjnym wydają się lepiej odzwierciedlać rzeczywiste zużycie insuliny w terapii chorych z cukrzycą typu 2.

Ponadto, w wielu badaniach RCT wykazano, że efekt terapeutyczny osiągnięty w trakcie leczenia insuliny detemir w różnych schematach insulinoterapii nie zależał od częstości podawania IDet (*Hollander 2008, Rosenstock 2008, Haak 2005, Rašlová 2004, PREFER*). W żadnej z wymienionych prac nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic pomiędzy dawką 1x a 2x na dobę. Obserwacja taka może sugerować, że efekt nie zależy silnie od dawki i nie ma pomiędzy tymi parametrami tak silnej korelacji jak wynika to z modelu. W analizie przyjęto najbardziej konserwatywne z możliwych podejść obliczania kosztów insulinoterapii (tj. uwzględniając stosowanie IDet > 1x dziennie, zgodnie ze średnim zużyciem insuliny w RCT), niemniej jej interpretacja nie powinna pozostawać w oderwaniu od wyników przy dawkowaniu zgodnym z praktyką w Polsce. Wariant oparty na dawkowaniu insuliny z badań RCT jest obarczony największym ograniczeniem, gdyż odzwierciedla postępowanie z pacjentem wyłącznie w warunkach eksperymentalnych przy dawkowaniu niezgodnym z rutynową praktyką. Powyższy przykład pokazuje, że wyniki poszczególnych wariantów analizy w obrębie jednego porównania powinny być interpretowane w szerokim kontekście, z uwzględnieniem zalet i ograniczeń przyjętych danych dotyczących skuteczności klinicznej oraz zużycia zasobów.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o uniwersalny model cukrzycy IMS *CORE*, szeroko stosowane i walidowane narzędzie modelowania przebiegu cukrzycy i konsekwencji zdrowotnych w długookresowym horyzoncie. Do modelu wprowadzono dane kliniczne pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej (*Levemir AK 2014*) oraz polskie dane epidemiologiczne kosztów leczenia przeciwcukrzycowego, prowadzenia pacjenta i leczenia powikłań. W analizie wykorzystano domyślne dane modelu *CORE*, oparte na przeglądzie literatury i na bieżąco aktualizowane, dotyczące użyteczności oraz prawdopodobieństw przejść między stanami.

Nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztów insuliny detemir w warunkach polskich, w związku z czym walidację konwergencji przeprowadzono w oparciu o analizy z innych krajów. W wyniku przeglądu systematycznego badań ekonomicznych dotyczących stosowania insuliny detemir u chorych z cukrzycą typu 2, odnaleziono 11 analiz, z czego 8 stanowiło analizy typu kosztów-użyteczności, a 3 – analizy minimalizacji kosztów. W analizach kosztów-użyteczności insulinę detemir oceniano w różnych schematach insulinoterapii (w monoterapii, skojarzeniu z OAD lub w schemacie *basal-bolus*). Podobnie jak w niniejszej analizie, główny komparator dla insuliny detemir stanowiła insulina ludzka izofanowa (w 7 z 8 odnalezionych badań CUA). Porównawczą ocenę insuliny detemir i glargine przeprowadzono w pięciu badaniach, w tym dwóch typu kosztów-użyteczności a trzech – minimalizacji kosztów. Analogicznie jak w niniejszej analizie, w zidentyfikowanych badaniach porównywano przede wszystkim insuliny bazowe, a nie różne schematy insulinoterapii (wyjątek stanowiła ocena przejścia z OAD na IDet + OAD w *Valentine 2007* i *Valentine 2008*). W żadnym z badań nie porównywano insuliny detemir z mieszankami insulinowymi. Populację chorych na cukrzycę typu 2, dotychczas nieleczonych insuliną, uwzględniono jedynie w dwóch badaniach ekonomicznych, z których jedna stanowiła analizę kosztów-użyteczności insuliny detemir w porównaniu z ludzką insuliną izofanową w czterech krajach skandynawskich (*Ridderstråle 2013*), a druga – analizę minimalizacji kosztów długodziałających analogów insuliny w warunkach niemieckich (IDet vs GLAR; *Pscherer 2010b*). Inkrementalny wskaźnik kosztów użyteczności dla terapii IDet względem NPH w terapii dodanej do OAD wyniósł kolejno w Danii 170 852 DKK/QALY, w Szwecji 226 622 SEK/QALY, w Norwegii 169 789 NOK/QALY oraz w Finlandii 28 349 €/QALY. W przeprowadzonej analizie probabilistycznej wykazano, że w większości symulacji terapia insuliną detemir była kosztowo efektywna lub dominująca względem NPH. W analizie minimalizacji kosztów długodziałających analogów insuliny (*Pscherer 2010b*) uzyskano niższe koszty w ramieniu insuliny glargine, co wynikało z założenia wyższej średniej dawki IDet w stosunku do IGLar. Dawkowanie LAA zaczerpnięto z badania randomizowanego *head-to-head Rosenstock 2008*, w którym, insulina detemir mogła być stosowana 2 razy dziennie, podczas gdy IGLar była podawana 1 raz dziennie. W świetle wykazania w badaniu *Rosenstock 2008* jednakowej skuteczności IDet bez względu na częstość podawania (1x vs 2x dziennie) oraz faktu, że insulina detemir – zgodnie z charak-

terystyką produktu leczniczego – powinna być stosowana raz dziennie w terapii dodanej do OAD, uwzględnienie w obliczeniach średnich dawek odsetków chorych otrzymujących IDet 2 razy dziennie było założeniem skrajnie konserwatywnym z punktu widzenia IDet. Wyniki analizy minimalizacji kosztów IDet i IGlar należy interpretować w kontekście przyjętych założeń dotyczących dawkowania leków, mając na uwadze ograniczenia badań RCT jako źródła danych odnośnie rzeczywistego zużycia insuliny w rutynowej praktyce. Należy także zauważyć, że ze względu na istniejący w polskich warunkach wspólny limit finansowania analogów długodziałających oraz przyjętą perspektywę płatnika, porównanie kosztów insuliny w różnych krajach nie jest zasadne.

1.9 Ograniczenia analizy

Podsumowując, główne ograniczenia wykonanej analizy sprowadzają się do następujących zagadnień:

- Zużycie insuliny w badaniach RCT nie musi odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej, gdyż było zależne od określonych w protokole schematów dawkowania (np. liczby dziennych wstrzyknięć IDet była ogólnie ustalana, co nie jest zgodne z powszechnie przyjętą praktyką i mogła w znacznym stopniu zawyżać średnie dawkowanie i dostosowania dawki).
- We względu na relatywnie krótki okres obserwacji w badaniach klinicznych, w analizie przyjęto pewne upraszczające założenia dotyczące wyników długookresowych, w szczególności założono jednakowe koszty insulinoterapii oraz jednakową liczbę hipoglikemii w każdym roku leczenia. Dla porównania IDet + OAD vs NPH + OAD nie uwzględniono ewentualnej dalszej intensyfikacji terapii (przejścia na schemat *basal-bolus*).
- Wyniki analizy dla porównania insuliny detemir z mieszankami insulinowymi należy interpretować z dużą ostrożnością z uwagi na różną intensywność porównywanych schematów leczenia oraz złożoność modeli insulinoterapii.
- Nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztów insuliny detemir w warunkach polskich, w związku z czym walidacja konwergencji była możliwa wyłącznie w oparciu o badania z innych krajów.

1.10 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności wskazuje na kosztową efektywność zastosowania insuliny detemir zamiast alternatywnej insuliny podstawowej (NPH lub mieszanek insulinowych) u dotychczas nieleczonych insuliną chorych na cukrzycę typu 2 w warunkach polskich. Wartości wskaźnika ICUR nie przekraczały ustalonego progu kosztowej efektywności (3xPKB) niezależnie od perspektywy i uwzględnienia RSS.

2. Piśmiennictwo

- Adibe 2013a** Adibe MO, Aguwa CN. Sensitivity and Responsiveness of Health Utility Indices (HUI2 and HUI3) Among Type 2 Diabetes Patients. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* October 2013; 12 (5): 835-842.
- Adibe 2013b** Adibe MO, Chinwe V. Ukwue Cletus N. Aguwa. The Impact of Pharmaceutical Care Intervention on the Quality of Life of Nigerian Patients Receiving Treatment for Type 2 Diabetes. *Value in Health Regional Issues* 2013; 2(2): 240-247..
- ACCORD 2008** The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
- Adler 2000** Adler AI, Stratton IM, Neil HA. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258):412-19.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Bagust 2005** Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ* 2005 Mar;14(3):217-30.
- Barry 1997** Barry HC, Ebell MH, Hickner J. Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost-utility analysis of office-based strategies. *J Fam Pract* 1997; 44(1):49-60.
- Beaudet 2011** Beaudet A, Palmer JL, Timlin L, Wilson B, Bruhn D, Boye KS, Lloyd A. Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK. *J Med Econ* 2011; 14(3):357-66.
- Beaudet 2014** Beaudet A, Pharm B, Clegg J, Thuresson PO, MPharm, Lloyd A, McEwan P. Review of Utility Values for Economic Modeling in Type 2 Diabetes. *Value in Health* 2014;17.
- Ben Ami 1999** Ben Ami H, Nagachandran P, Mendelson A. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch Intern Med* 1999; 159(3):281-4.
- Biala 2012** Biała A. Sposoby chłodzenia i przechowywania organów przeznaczonych do przeszczepu. *Technika chłodnicza i klimatyzacyjna* 3/2012, s. 126-130.
- Brandle 2011** Brandle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycaemic control in Switzerland. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49(3): 217-30.
- Cameron 2009** Cameron CG, Bennett B, Pharm HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ* 2009; 180(4):400-7.
- Campbell 1985** Campbell IW. Metformin and the sulphonylureas: the comparative risk. *Horm Metab Res Suppl* 1985; 15:105-11.
- ChPL Levemir® 2012** Charakterystyka Produktu Leczniczego Levemir® 5 lub 10 mg, tabletki powlekane z dnia 2012 r.
- Clarke 2002** Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making* 2002; 22(4): 340-9.
- Clarke 2004** Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, Matthews DR, Stratton IM, Holman RR. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcome

Model (UKPDS no. 68). Diabetologia 2004; 47:1747-59.

- Coffey 2002** Coffey JT, Brandle M, Zhou H, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, Engelgau MM, Kaplan RM, Herman WH. Valuing health-related quality of life in diabetes. Diabetes Care 2002; 25(12):2238-43.
- Cortes 2006** Cortes SL, Martinez RH, Hernandez JL et al. Utility of the Dipstick Micraltest II in the screening of microalbuminuria of diabetes mellitus type 2 and essential hypertension. Revista de Investigacion Clinica 2006;58(3):190-197.
- Currie 2005** Currie CJ, McEwan P, Peters JR, Patel TC, Dixon S. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects. Value Health 2005;8(5):581-90.
- Currie 2006** Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. Curr Med Res Opin 2006; 22(8):1523-34.
- Czech 2013** Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, Dubiel JS, Wizner B, Bolisęga D, Fedyk-Łukasik M, Grodzicki T. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. Kardiol Pol. 2013;71(3):224-232.
- D'Agostino 2000** D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new result from the Framingham study. Am Heart J 2000; 139(2 Pt 1): 272-81.
- DCCT 1995** The DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Ann Intern Med 1995; 122:561-8.
- DCCT 1995a** The DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-independent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol 1995; 113(1):36-51.
- Dennett 2008** Dennett SL, Boye KS, Yurgin NR. The impact of body weight on patient utilities with or without type 2 diabetes: a review of the medical literature. Value Health 2008; 11(3):478-86.
- De Vries 2014** de Vries FM, Denig P, Visser ST, Hak E, Postma MJ. Cost-effectiveness of statins for primary prevention in patients newly diagnosed with type 2 diabetes in the Netherlands. Value Health. 2014 Mar;17(2):223-30.
- Dornhorst 2008 (PREDICTIVE)** Dornhorst A, Lüddecke HJ, Sreenan S, Kozlovski P, Hansen JB, Looij BJ, Meneghini L; PREDICTIVE Study Group. Insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the PREDICTIVE study. Int J Clin Pract. 2008 Apr;62(4):659-65.
- Dudek 2006** Dudek NL, Marks MB, Marshall SC. Skin problems in an amputee clinic. Am J Phys Med Rehabil. 2006 May;85(5):424-9.
- Evans 2013** Evans M, Khunti K, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Gundgaard J, Bøgelund M, Harris S. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. Health Qual Life Outcomes. 2013 Jun 3;11:90.
- Fajardo Montañana 2008 (PREDICTIVE)** Fajardo Montañana C, Hernandez Herrero C, Rivas Fernandez M. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensifica-

- BMI)** tion of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients: the *PREDICTIVE BMI* clinical trial. *Diabet Med* 2008; 25(8):916-923.
- Farmer 2014** Farmer AJ, Stevens R, Hirst J, Lung T, Oke J, Clarke P, Glasziou P, Neil A, Dunger D, M Colhoun H, Pugh C, Wong G, Perera R, Shine B. Optimal strategies for identifying kidney disease in diabetes: properties of screening tests, progression of renal dysfunction and impact of treatment - systematic review and modelling of progression and cost-effectiveness. *Health Technol Assess.* 2014 Feb;18(14):1-128.
- Fenwick 2012** Fenwick EK, Xie J, Ratcliffe J, et al. The impact of diabetic retinopathy and diabetic macular edema on health-related quality of life in type 1 and type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:677–84.
- Fidler 2011** Fidler C, Elmelund Christensen T, Gillard S. Hypoglycemia: an overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs. *J Med Econ.* 2011;14(5):646-55.
- Fudala 2008** Fudala M, Broła W, Stoiński J, Przybylski W, Czernicki J. Profilaktyka wtórna udaru mózgu – ocena po pięciu latach od zachorowania. *Studia Medyczne* 2008; 9: 15-19.
- Glasziou 2007** Glasziou P, Alexander J, Beller E, Clarke P. Which health-related quality of life score? A comparison of alternative utility measures in patients with type 2 diabetes in the ADVANCE trial. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:21.
- Gohdes 1995** Gohdes D. Diabetes in North American Indians and Alaska Natives. In: National Diabetes Data Group, ed. *Diabetes in America*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 1995:683-702.
- Golec 2007** Golec K, Szewczyk M, Stodolska A, Górka A. Ocena stopnia realizacji standardu w opiece okołoperacyjnej nad chorym z miażdżycą tętnic kończyn dolnych. *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne* 2007; 2: 69–76
- Grandy 2008** Grandy S, Fox KM. EQ-5D visual analog scale and utility index values in individuals with diabetes and at risk for diabetes: Findings from the Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes (SHIELD). *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6:18.
- Grima 2007** Grima DT, Thompson MF, Sauriol L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(3):253-66.
- Grochulska 2012** Grochulska A, Jastrzębska M. Improvement in functional performance of people suffering from brain stroke — the role of a nurse. *Problemy Pielęgniarstwa* 2012; 20 (3): 300–309.
- Grzeszczak 2012** Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, Sciborski C, Lomon ID, McEwan P. The cost-effectiveness of saxagliptin versus NPH insulin when used in combination with other oral antidiabetes agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(1):65-73.
- Guillermin 2011** Guillermin A-L, Samyshkin Y, Wright D, Nguyen T, Villeneuve J. Modeling the lifetime costs of insulin glargine and insulin detemir in type 1 and type 2 diabetes patients in Canada: a meta-analysis and a cost-minimization analysis. *J Med Econ.* 2011;14(2):207–216.
- GUS 31/10/2013** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. 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

- Haak 2005** Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1):56-64.
- Hailer 2011** Hailer B, Naber C, Koslowski B, van Leeuwen P, Schäfer H, Budde T, Jacksch R, Sabin G, Erbel R, Myocardial Infarction Network Essen. Gender-related differences in patients with ST-elevation myocardial infarction: results from the registry study of the ST elevation myocardial infarction network Essen. *Clin Cardiol*. 2011;34(5):294-301.
- Harris 2014** Harris S, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Bøgelund M, Gundgaard J, Groleau D. The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey. *Can J Diabetes*. 2014 Feb;38(1):45-52.
- Herings 1995** Herings RM, de Boer A, Stricker BH. Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 1995; 345(8959):1195-8.
- Hermanns 2014** Hermanns N, Kaiser M, Reuter HM, Medding J, Wilhelm B, Grundner M. Therapeutic satisfaction after beginning insulin therapy in type 2 diabetes: DE-LIGHT. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*. 2014;23(1):9-16.
- Hermansen 2006** Hermansen K, Davies M, Dereziński T, Martínez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(6):1269-1274.
- Herlitz 1996** Herlitz J, Bang A, Karlson BW. Mortality, place and mode of death and reinfarction during a period of 5 years after acute myocardial infarction in diabetic and non-diabetic patients. *Cardiology* 1996; 87(5):423-8.
- Hollander 2008** Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, et al. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a *basal-bolus* regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2008;30:1976–1987.
- Holman 2007 (4-T)** Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2007 Oct 25;357(17):1716-30.
- Holman 2009 (4-T)** Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Oct 29;361(18):1736-47.
- Home 2011** Home P, Naggar NE, Khamseh M, Gonzalez-Galvez G, Shen C, Chakkarwar P, Wenying Y. An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: the A1chieve study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):352-363.
- HOPE 2000** Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigation. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000; 355(9200):253-9.
- Hopkins 2008** Hopkins RB, Tarride JE, Bowen J, Blackhouse G, O'Reilly D, Campbell K, et al. Cost-effectiveness of reducing wait times for cataract surgery in Ontario. *Can J Ophthalmol* 2008 Apr;43(2):213-7.
- Ismail-Beigi 2010** Ismail-Beigi F et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419-430.

- Janghorbani 2000** Janghorbani MB, Jones RB, Allison SP. Incidence of and risk factors for cataract among diabetes clinic attenders. *Ophthalmic Epidemiol* 2000; 7(1):13-25.
- Javitt 1994** Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y. Preventive eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government. Implications for health-care reform. *Diabetes Care* 1994;17(8):909-17.
- Kahn 2010** Kahn R, Alperin P, Eddy D, Borch-Johnsen K, Buse J, Feigelman J, Gregg E, Holman RR, Kirkman MS, Stern M, Tuomilehto J, Wareham NJ. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2010; 375(9723):1365-74.
- Khunti 2012 (SOLVE)** Khunti K, Damci T, Meneghini L, Pan CY, Yale JF. Study of Once Daily Levemir (SOLVE(trademark)): Insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14(7):654-661.
- Khunti 2012a (SOLVE)** Khunti K, Caputo S, Damci T, Dzida GJ, Ji Q, Kaiser M, Karnieli E, Liebl A, Ligthelm RJ, Nazeri A, Orozco-Beltran D, Pan C, Ross SA, Svendsen AL, Vora J, Yale JF, Meneghini LF; SOLVE Study Group. The safety and efficacy of adding once-daily insulin detemir to oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting in 10 countries. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Dec;14(12):1129-36.
- Kiadaliri 2014** Kiadaliri AA, Gerdtham U-G, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Svensson A-M, Carlsson KS. Health utilities of type 2 diabetes-related complications: a cross-sectional study in Sweden. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(5):4939-4952.
- Kiberd 1995** Kiberd BA, Jindal KK. Screening to prevent renal failure in insulin dependent diabetic patients: an economic evaluation. *BMJ* 1995;311:1595-9.
- Kinalska 2004** Kinalska I., Niewada M., Głogowski C., Krzyżanowska A., Gierczyński J., Łatek M., Kamiński B. Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce (badanie CODIP). *Diabetologia Praktyczna* 2004, 5, 1, 1-8.
- Klein 1989** Klein R, Klein BEK, Moss SE. The Wisconsin Epidemiology study of Diabetic Retinopathy. IX. Four year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:237-43.
- Komunikat DGL 26/03/2014** Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r.
http://www.nfz.gov.pl/new/art/6043/refundacja_sty_gru_2013.xls
- Kontodimopoulos 2012** Kontodimopoulos N, Pappa E, Chadjiapostolou Z, et al. Comparing the sensitivity of EQ-5D, SF-6D and 15D utilities to the specific effect of diabetic complications. *Eu J Health Econ* 2012;13:111–20.
- Lane 2014** Lane S, Levy AR, Mukherjee J, Sambrook J, Tildesley H. The impact on utilities of differences in body weight among Canadian patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2014 Mar 24. [Epub ahead of print].
- Langelaan 2007** Langelaan M, de Boer MR, van Nispen RM, et al. Impact of visual impairment on quality of life: a comparison with quality of life in the general population and with other chronic conditions. *Ophthalmic Epidemiol* 2007;14(3):119–26.
- Lee 2012** Lee WJ, Song KH, Noh JH, et al. Health-related quality of life using the EuroQol 5D questionnaire in Korean patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* 2012;27:255–60.

- Leese 2003** Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, Frier BM, Morris AD; DARTS/MEMO Collaboration. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1176-80.
- Levemir AK 2014** ██████████. Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza kliniczna, wersja 1.0. Kraków 2014.
- Levemir APD 2014** ██████████. Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.0. Kraków 2014.
- Levemir BIA 2014** ██████████. Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia i analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0. Kraków 2014.
- Levy 2008** Levy AR, Christensen TL, Johnson JA. Utility values for symptomatic non-severe hypoglycaemia elicited from persons with and without diabetes in Canada and the United Kingdom. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Sep 29;6:73.
- Lewis 1993** Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-62.
- Li 2010** Li R, Zhang P, Barker LE, Hoerger TJ. Cost-effectiveness of aspirin use among persons with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(6):1193-9.
- Liebl 2009 (PREFER)** Liebl A, Prager R, Binz K, Kaiser M, Bergenstal R, Gallwitz B; PREFER Study Group. Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Jan;11(1):45-52.
- Lloyd 2008** Lloyd A, Nafees B, Gavriel S, Rousculp MD, Boye KS, Ahmad A. Health utility values associated with diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2008 May;25(5):618-24.
- Lopez-Bastida 2007** Lopez-Bastida J, Cabrera-Lopez F, Serrano-Aguilar P. Sensitivity and specificity of digital retinal imaging for screening diabetic retinopathy. *Diabet Med*. 2007 Apr;24(4):403-7.
- Maclsaac 2002** Maclsaac RJ, Lee LY, McNeil. Influence of age on the presentation and outcome of acidotic and hyperosmolar diabetic emergencies. *Intern Med J* 2002; 32(8):379-85.
- Marrett 2009** Marrett E, Stargardt T, Mavros P, Alexander CM. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(12):1138-44.
- Matza 2007** Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr JM, Barber BL. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res* 2007; 16(7):1251-65.
- McEwan 2010a** McEwan P, Evans M, Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(7):623-30.

- McEwan 2010b** McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(5):431-6.
- Meneghini 2007** Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, Merilainen MJ, Luddeke HJ. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the *PREDICTIVE* study. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:418–427.
- Meneghini 2007a** Meneghini L, Koenen C, Weng W, Selam J-L. The usage of a simplified self-titration dosing guideline (303 algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes – results of the randomized, controlled *PREDICTIVETM* 303 study. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:902-13.
- Minshall 2008** Minshall ME, Oglesby AK, Wintle ME, et al. Estimating the long-term cost-effectiveness of exenatide in the United States: an adjunctive treatment for type 2 diabetes mellitus. *Value Health* 2008;11:22-33.
- Morris 1997** Morris AD, Boyle DI, McMahon AD. ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycemia in patients with diabetes. DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside, Scotland. Medicines Monitoring Unit. Diabetes Care* 1997; 20(9):1363-7.
- MZ 24/01/2011** Rozporządzenie MZ z dn 24.01.2011 zmieniające Rozporządzenie MZ z 29.08.2009 w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 24/02/2014** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.
- MZ 24/06/2014** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r.
- MZ-PLA-460-12499-1030/LP/14** Informacja w nawiązaniu do pisma w przedmiocie interpretacji wskazania refundacyjnego dla leku Levemir®. Ministerstwo Zdrowia – Departament Polityki Lekowej i Refundacji, Warszawa, 10.01.2014. Pismo nr MZ-PLA-460-12499-1030/LP/14.
- Nazim 2002** Nazim A. Częstość amputacji kończyn dolnych u chorych na cukrzycę. *Pol Arch Med Wewn*, Volume 2002; 106(3): 829–838.
- NFZ 80/2013/DSOZ** Zarządzenie Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza.
- NFZ 82/2013/DSOZ** 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.
- NICE 2002** NICE. National Institute for Clinical Excellence. Technology appraisal guidance – No. 53. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes – insulin glargine. 1-12-2002.

- O'Meara 2000** O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. *Health Technol Assess.* 2000;4(21):1-237.
- O'Reilly 2011** O'Reilly DJ, Xie F, Pullenayegum E, Gerstein HC, Greb J, Blackhouse GK, Tarride J-E, Bowen J, Goeree RA. Estimation of the impact of diabetes-related complications on health utilities for patients with type 2 diabetes in Ontario, Canada. *Qual Life Res.* 2011;20(6):939-943.
- Palmer 2004** Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, Lammert M, Spinaz GA. Validation of the *CORE* Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin.* 2004 Aug;20 Suppl 1:S27-40.
- Palmer 2004a** Palmer A, Roze S, Valentine W. 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. *Curr Med Res Opin.* 2004 Aug;20 Suppl 1:S5-26.
- Partanen 1995** Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333(2):89-94.
- Petty 1998** Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology* 1998; 50(1):208-16.
- Philis-Tsimikas 2006** Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006; 28(10):1569-1581.
- Pietrasik 2006** Pietrasik A, Starczewska M, Głowczyńska R, Rdzanek A, Filipiak K, Jakubczyk M, Łatek M, Opolski G. Treatment of coronary heart disease – Polish reality. Data derived from POLKARD-SPOK survey. *Przew Lek* 2006, 6, 52-58.
- Pollock 2011** Pollock RF, Valentine WJ, Pilgaard T, Nishimura H. The cost effectiveness of rapid-acting insulin aspart compared with human insulin in type 2 diabetes patients: an analysis from the Japanese third-party payer perspective. *J Med Econ* 2011; 14(1):36-46.
- Pollock 2012** Pollock RF, Muduma G, Valentine WJ. Evaluating the cost-effectiveness of laparoscopic adjustable gastric banding versus standard medical management in obese patients with type 2 diabetes in the UK. *Diabetes Obes Metab* 2012 Aug 9. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01692.x. [Epub ahead of print].
- Pscherer 2010a** Pscherer S, Dietrich ES, Dippel F-W, Neilson AR. Cost comparison of insulin glargine with insulin detemir in a *basal-bolus* regime with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes in Germany. *Ger Med Sci.* 2010;8.
- Pscherer 2010b** Pscherer S, Dietrich ES, Dippel F-W, Neilson AR. Comparison of one-year costs of type 2 diabetes treatment with insulin glargine or insulin detemir in a basal supported oral therapy (BOT) in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48(2):129-137.
- Quah 2011** Quah JHM, Luo N, Ng WY, et al. Health-related quality of life is associated with diabetic complications, but not with short-term diabetic control in primary care. *Ann Acad Med Singapore* 2011;40(6):276-86.
- Ramsey 2008** Ramsey SD, Clarke LD, Roberts CS, Sullivan SD, Johnson SJ, Liu LZ. An economic evaluation of atorvastatin for primary prevention of cardiovascular events in type 2 diabetes. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(4):329-39.

- Rašlová 2004** Raslova K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hancu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66(2):193-201.
 Errata w: *Diabetes Res Clin Pract*. 2006 Apr;72(1):112.
- Ravid 1993** Ravid M, Savin H, Jutrin I. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118(8):577-81.
- Redekop 2004** Redekop WK, Stolk EA, Kok E, Lovas K, Kalo Z, Busschbach JJ. Diabetic foot ulcers and amputations: estimates of health utility for use in cost-effectiveness analyses of new treatments. *Diabetes Metab* 2004 Dec;30(6):549-56.
- REK 92/2013** Rekomendacja nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.
- Ridderstråle 2013** Ridderstråle M, Jensen MM, Gjesing RP, Niskanen L. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with NPH insulin in people with type 2 diabetes in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. *J Med Econ*. 2013;16(4):468-78.
- Rosenstock 2008** Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(3):408-416..
- Rutkowski 2009** Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Grenda R, Czekalski S, Durlik M, Bautembach S. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2007. *Polski Rejestr Nefrologiczny; Zespół Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii*. Gdańsk 2009.
- Saaddine 2006** Saaddine et al. Improvements in Diabetes Processes of Care and Intermediate Outcomes: United States, 1988 - 2002. *Arch Intern Med*. 2006;144:465-474..
- Samyshkin 2012** Samyshkin Y, Guillermin AL, Best JH, Brunell SC, Lloyd A. Long-term cost-utility analysis of exenatide once weekly versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes patients in the US. *J Med Econ* 2012; 15(Suppl 2):6-13.
- Schaufler 2010** Schaufler TM, Wolff M. Cost effectiveness of preventive screening programmes for type 2 diabetes mellitus in Germany. *Appl Health Econ Health Policy* 2010; 8(3):191-202.
- Schuetz 2013** Schuetz CA, Alperin P, Guda S, van Herick A, Cariou B, Eddy D, Gumprecht J, Nicolucci A, Schwarz P, Wareham NJ, Witte DR, Smith U. A standardized vascular disease health check in Europe: a cost-effectiveness analysis. *PLoS One*. 2013 Jul 15;8(7):e66454.
- Schwarz 2008** Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, Krishnarajah G, Alemao E, Yin D, Sintonen H. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 (Suppl 1):43-55.
- Sharma 2003** Sharma S, Oliver-Fernandez A, Bakal J, Hollands H, Brown GC, Brown MM. Utilities associated with diabetic retinopathy: results from a Canadian sample. *Br J Ophthalmol* 2003 Mar;87(3):259-61.
- Sieradzki 2012** Sieradzki J. Cukrzyca i zespół metaboliczny. W: Gajewski P (red.) „Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2012”; *Medycyna Praktyczna; Kraków, 2012;*

1316-1361.

- Singh 2009** Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:385-97.
- Skibicka 2010** Skibicka I, Niewada M, Skowrońska M, Członkowska A, Członkowski A. Care for patients after stroke. Results of a two-year prospective observational study from Mazowieckie province in Poland. *Neurol Neurochir Pol.* 2010;44(3):231-237.
- Smith 2008** Smith DH, Johnson ES, Russell A, et al. Lower visual acuity predicts worse utility values among patients with type 2 diabetes. *Qual Life Res* 2008;17:1277-84.
- Smith-Palmer 2012** Smith-Palmer J, Fajardo-Montanana C, Pollock RF, Ericsson A, Valentine WJ. Long-term cost-effectiveness of insulin detemir versus NPH insulin in type 2 diabetes in Sweden. *J Med Econ.* 2012;15(5):977-986
- Solli 2010** Solli O, Staverv K, Kristiansen IS. Health-related quality of life in diabetes: the associations of complications with EQ-5D scores. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:18.
- Sprafka 1994** Sprafka JM, Virgin BA, Shahar E. Trends in diabetes prevalence among stroke patients and the effect of diabetes survival: the Minnesota Heart Survey. *Diabet Med* 1994; 11(7):678-84.
- SPTD 2014** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia kliniczna* 2014; 3 (supl. A): A1-A71.
- Statystyki JGP** Statystyki JGP- dostęp on-line:
<http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/>
- Stepka 1993** Stepka M, Rogala H, Czyzyk A. Hypoglycemia: a major problem in the management of diabetes in the elderly. *Aging (Milano)* 1993; 5(2):117-21.
- Stern 1995** Stern MP, Mitchell BD. Diabetes in Hispanic Americans. In: National Diabetes Data Group, ed. *Diabetes in America*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995:631-60.
- Stratton 2000** Stratton IM, Adler AI, Neil HA. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study *BMJ* 2000; 321:405-412.
- Stratton 2001** Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44(2):156-63.
- Suh 2011** Suh DC, Aagren M. Cost-effectiveness of insulin detemir: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011 Dec;11(6):641-55.
- Szyguła-Jurkiewicz 2006** Szyguła-Jurkiewicz B, Wasilewski J, Wilczek K, Osadnik T, Trzeciak P, Lekston A, Wojnicz R, Poloński L. 12-miesięczna obserwacja 658 chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi bez przetrwałego uniesienia odcinka ST, poddanych wczesnej strategii inwazyjnej. *Wiadomości lekarskie* LIX:7-8;497.
- Tengs 2000** Tengs TO, Wallace A. One thousand health-related quality-of-life estimates. *Med.Care* 2000;38(6):583-637.
- Tennvall 2001** Tennvall GR, Apelqvist J. Prevention of diabetes-related foot ulcers and amputations: a cost-utility analysis based on Markov model simulations. *Diabetologia*, 2001; 44:2077-87.

- Tunis 2009** Tunis SL, Minshall ME, Conner C, McCormick JI, Kapor J, Yale JF, Groleau D. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(5):1273-84.
- Tunis 2010** 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. *Appl Health Econ Health Policy* 2010; 8(4):267-80.
- UKPDS Group 1998** UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
- Umpierrez 1996** Umpierrez GE, Khajavi M, Kitabchi AE. Review: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Am J Med Sci* 1996; 311(5):225-33.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Valentine 2007** Valentine WJ, Erny-Albrecht KM, Ray JA, Roze S, Cobden D, Palmer AJ. Therapy conversion to insulin detemir among patients with type 2 diabetes treated with oral agents: a modeling study of cost-effectiveness in the United States. *Adv Ther* 2007; 24(2): 273-90.
- Valentine 2008** Valentine WJ, Goodall G, Aagren M, Nielsen S, Palmer AJ, Erny-Albrecht K. 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. *Adv Ther.* 2008;25(6):567–584.
- Venkataraman 2013** Venkataraman K, Wee HL, Leow MK, Tai ES, Lee J, Lim SC, Tavintharan S, Wong TY, Ma S, Heng D, Thumboo J. Associations between complications and health-related quality of life in individuals with diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jun;78(6):865-73.
- Vexiau 2008** Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, et al. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(Suppl. 1):16–24.
- Warren 2004** Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* 2004; 8(45):iii, 1-57.
- Wasserfallen 2004** Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin PY, et al. Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Jun;19(6):1594-9.
- Waugh 2010** Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14(36):1-248.
- Wexler 2006** Wexler DJ, Grant RW, Wittenberg E, Bosch JL, Cagliero E, Delahanty L, Blais MA, Meigs JB. Correlates of health-related quality of life in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49(7):1489-97.
- Witek 2009** Witek P. Algorithms of treatment in the diabetic neuropathy. *Diabet. Prakt.* 2009; 10, 5: 186-195.
- Wolfe 1999** Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341(23):1725-30.

- Yale 2013 (SOLVE)** Yale JF, Damci T, Kaiser M, Karnieli E, Khunti K, Liebl A, Baeres FM, Svendsen AL, Ross SA. Initiation of once daily insulin detemir is not associated with weight gain in patients with type 2 diabetes mellitus: results from an observational study. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5(1):56.
- Yang 2012** Yang L, Christensen T, Sun F, Chang J. 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 Health.* 2012;15(1 Suppl):S56–59.
- Zhang 2012** Zhang P, Brown MB, Bilik D, Ackermann RT, Li R, Herman WH. Health Utility Scores for People With Type 2 Diabetes in U.S. Managed Care Health Plans: Results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *Diabetes Care* 2012; 35(11):2250-6.
- Zhou 2005** Zhou H, Isaman DJ, Messinger S, Brown MB, Klein R, Brandle M, Herman WH. A computer simulation model of diabetes progression, quality of life, and cost. *Diabetes Care* 2005; 28(12):2856-63.

Załączniki

Rozdział

III

3.1 Analiza ekonomiczna dla populacji chorych wcześniej leczonych insuliną

W niniejszym rozdziale przedstawiono założenia, dane wejściowe i wyniki analizy ekonomicznej produktu Levemir® w podgrupie chorych leczonych wcześniej insuliną, tj. populacji spełniającej kryteria aktualnego wskazania refundacyjnego dla długodziałających analogów insuliny: „Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii”.

Strukturę i założenia globalne modelu oraz parametry niezależne od rozpatrywanej populacji (użyteczności, ceny jednostkowe leków, koszty powikłań) opisano we wcześniejszej części raportu (zob. Rozdział 1.3).

3.1.1 Dane wejściowe modelu

3.1.1.1 Charakterystyka kohorty modelu

Wprowadzenia do modelu *CORE* parametry dotyczące charakterystyki początkowej kohorty pacjentów z cukrzycą typu 2, obejmują: cechy demograficzno-kliniczne, wartości wyjściowe parametrów fizjologicznych stanowiących czynniki ryzyka odległych powikłań cukrzycy oraz historię występowania mikro- i makroangiopatii.

Celem zachowania spójności z populacją, z której pochodziły dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji, charakterystykę kohorty w analizie podstawowej określono na podstawie badań randomizowanych, tj.:

- połączonej kohorty badań *Rašlová 2004*, *Haak 2005* i *PREDICTIVE BMI* dla porównania IDet + bolus vs NPH + bolus (wartości parametrów obliczono jako średnią ważoną liczebnością chorych w badaniach)
- kohorty badania *PREFER (Liebl 2009)* dla porównania IDet + bolus vs MIX.

Najważniejsze cechy demograficzno-kliniczne (wiek, wyjściowy poziom HbA1c i BMI, czas trwania cukrzycy, struktura płci) przedstawiono w każdym z uwzględnionych badań RCT. W żadnym z RCT nie zaprezentowano natomiast danych dotyczących wyjściowej częstości występowania powikłań mikro- i makronaczyniowych. W przypadku braku odpowiednich danych w badaniach RCT, przyjęto następujące założenia:

- Wyjściowe częstości powikłań cukrzycy, wartości początkowe parametrów fizjologicznych (SBP, HDL, LDL i TRIG) oraz informacje dotyczące odsetka palących i spożycia alkoholu założono na poziomie z badania 4-T;
- Z uwagi na brak innych danych, wartości parametrów: eGFR, hemoglobina, WBC, tętno i ilość papierosów/dzień przyjęto na poziomie domyślnym modelu CORE.

Wartości przyjęte w analizie podstawowej zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 76. Charakterystyka początkowa kohorty modelu (porównanie IDet vs NPH).

Parametr	Wartość: średnia (SE/SD)	Źródło
Charakterystyka demograficzno-kliniczna		
Wiek wyjściowy [lata]	59,6 (9,9)	
Czas od rozpoznania cukrzycy [lata]	10 (6,8)	łączna kohorta badań RCT: Rašlová 2004, Haak 2005 i PREDICTIVE BMI
Odsetek mężczyzn	55%	
Odsetek rasy białej	96%	
Czynniki ryzyka powikłań cukrzycy		
HbA1c [%]	8,8 (0,9)	łączna kohorta badań RCT: Rašlová 2004, Haak 2005 i PREDICTIVE BMI
Wskaźnik BMI [kg/m ²]	29,5 (4,4)	
Ciśnienie skurczowe krwi (SBP) [mmHg]	136 (17)	badanie 4-T (Holman 2007)
Całkowity cholesterol (T-CHOL) [mg/dl]	197 (46)	SOLVE (Yale 2013)
HDL [mg/dl]	46 (15)	
LDL [mg/dl]	112 (39)	badanie 4-T (Holman 2007)
Trójglicerydy (TRIG) [mg/dl]	186 (106)	
eGFR [ml/min/1.73m ²]	77,5	
Hemoglobina [gr/dl]	14,5	Wartości domyślne modelu CORE
WBC [10 ⁶ /ml]	6,8	
Tętno [uderzenia/min.]	72	
Odsetek palących	13,86%	łączna kohorta badań RCT: Rašlová 2004, Haak 2005 i PREDICTIVE BMI
Ilość papierosów/dzień	3	Wartości domyślne modelu CORE
Spożycie alkoholu [Oz/tydzień]	3	Wartości domyślne modelu CORE

Parametr	Wartość: średnia (SE/SD)	Źródło
Historia powikłań makronaczyniowych		
Zawał serca	0%	badanie 4-T (Holman 2007)
Angina	14,1%	
Choroba naczyń obwodowych (PVD)	0%	
Udar	0%	
Niewydolność serca (HF)	0%	
Migotanie przedsionków	0%	
Przerost lewej komory (LVH)	0%	
Historia powikłań mikronaczyniowych		
Mikroalbuminuria	8,1%	badanie 4-T (Holman 2007)
Znaczna proteinuria (GRP)	0%	
ESRD	0%	
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR)	12,3%	
Retinopatia proliferacyjna (PDR)	0%	
Utrata wzroku (SVL)	0%	
Obrzęk plamki żółtej (ME)	0%	
Zaćma	0%	
Owrzodzenie bez infekcji	0%	
Owrzodzenie z infekcją	0%	
Owrzodzenie wyleczone	0%	
Przebyta amputacja	0%	
Neuropatia	15,7%	

Tabela 77. Charakterystyka początkowa kohorty modelu (porównanie IDet + bolus vs MIX).

Parametr	Wartość: średnia (SE/SD)	Źródło
Charakterystyka demograficzno-kliniczna		
Wiek wyjściowy [lata]	61,7 (9,8)	badanie PREFER (Liebl 2009)
Czas od rozpoznania cukrzycy [lata]	9 (5,2)	

Parametr	Wartość: średnia (SE/SD)	Źródło
Odsetek mężczyzn	64,1%	
Odsetek rasy białej	92,2%	
Czynniki ryzyka powikłań cukrzycy		
HbA1c [%]	8,5 (0,8)	badanie <i>PREFER (Liebl 2009)</i>
Wskaźnik BMI [kg/m ²]	29,8 (4,6)	
Ciśnienie skurczowe krwi (SBP) [mmHg]	138 (17)	badanie <i>4-T (Holman 2007)</i>
Całkowity cholesterol (T-CHOL) [mg/dl]	197 (46)	<i>SOLVE (Yale 2013)</i>
HDL [mg/dl]	39,4 (9,7)	
LDL [mg/dl]	93 (27)	badanie <i>4-T (Holman 2007)</i>
Trójglicerydy (TRIG) [mg/dl]	135 (70)	
eGFR [ml/min/1.73m ²]	77,5	
Hemoglobina [gr/dl]	14,5	Wartości domyślne modelu <i>CORE</i>
WBC [10 ⁶ /ml]	6,8	
Tętno [uderzenia/min.]	72	
Odsetek palących	15,4%	badanie <i>4-T (Holman 2007)</i>
Ilość papierosów/dzień	3	Wartości domyślne modelu <i>CORE</i>
Spożycie alkoholu [Oz/tydzień]	5	badanie <i>4-T (Holman 2007)</i>
Historia powikłań makronaczyniowych		
Zawał serca	0%	
Angina	19,5%	
Choroba naczyń obwodowych (PVD)	0%	
Udar	0%	badanie <i>4-T (Holman 2007)</i>
Niewydolność serca (HF)	0%	
Migotanie przedsionków	0%	
Przerost lewej komory (LVH)	0%	
Historia powikłań mikronaczyniowych		
Mikroalbuminuria	9,6%	badanie <i>4-T (Holman 2007)</i>
Znaczna proteinuria (GRP)	0%	

Parametr	Wartość: średnia (SE/SD)	Źródło
ESRD	0%	
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR)	17,2%	
Retinopatia proliferacyjna (PDR)	0%	
Utrata wzroku (SVL)	0%	
Obrzęk plamki żółtej (ME)	0%	
Zaćma	0%	
Owrzodzenie bez infekcji	0%	
Owrzodzenie z infekcją	0%	
Owrzodzenie wyleczone	0%	
Przebyta amputacja	0%	
Neuropatia	19,1%	

3.1.1.2 Parametry skuteczności klinicznej

Wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych strategii leczenia cukrzycy typu 2 określono w oparciu o wyniki wykonanej analizy efektywności klinicznej insuliny detemir (*Levemir AK 2014*).

Zestawienie badań RCT dotyczących zastosowania IDet w schemacie *basal-bolus*, wykorzystanych jako źródło danych klinicznych w analizie podstawowej, zamieszczono w poniższej tabeli. Szczegółowy opis metodyki badań znajduje się w analizie klinicznej leku Levemir® (*Levemir AK 2014*).

Tabela 78. Zestawienie badań RCT, wykorzystanych jako źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym (populacja uprzednio leczona insuliną; schemat basal-bolus).

Porównanie	Badanie	Interwencja	Komparator	Okres obserwacji
IDet + bolus vs NPH + bolus	<i>Haak 2005</i>	detemir (bazowa) we wstrzyknięciu podskórnym, 1 × dziennie przed snem lub 2 × dziennie rano i przed snem + insulina aspart (bolus) we wstrzyknięciu podskórnym, bezpośrednio przed każdym posiłkiem	insulina izofanowa (NPH) (bazowa) we wstrzyknięciu podskórnym, 1 × dziennie przed snem + insulina aspart (bolus) we wstrzyknięciu podskórnym bezpośrednio przed każdym posiłkiem	26 tygodni
	<i>Fajardo Montañana 2008 (PREDICTIVE BMI)</i>	detemir (bazowa) we wstrzyknięciu, 1 × dziennie przed snem + insulina aspart (bolus) we wstrzyknięciu, 3 × dziennie podczas głównych posiłków +/- met-	insulina izofanowa (NPH) (bazowa) we wstrzyknięciu, 1 × dziennie przed snem + insulina aspart (bolus) we wstrzyknięciu, 3 × dziennie podczas głównych posiłków +/- metformina w stabilnych	26 tygodni

Porównanie	Badanie	Interwencja	Komparator	Okres obserwacji
		formina w stabilnych dawkach	dawkach	
	<i>Rašlová 2004</i>	detemir (bazowa) we wstrzyknięciu podskórnym, 1 × dziennie przed snem lub 2 × dziennie podczas śniadania i przed snem (w zależności od wcześniejszej terapii) + insulina aspart (bolus) we wstrzyknięciu podskórnym, bezpośrednio przed posiłkami	insulina izofanowa (NPH) (baza) we wstrzyknięciu podskórnym, 1 × dziennie przed snem lub 2 × dziennie, podczas śniadania i przed snem (w zależności od wcześniejszej terapii) + insulina ludzka krótko działająca (HSI) (bolus) we wstrzyknięciu podskórnym, 30 minut przed posiłkami	22 tygodnie
IDet + bolus vs MIX	<i>Liebl 2009 (PREFER)</i>	detemir (bazowa) we wstrzyknięciu, 1 × dziennie przed lub po obiedzie (w zależności od decyzji lekarza) + insulina aspart (bolus) we wstrzyknięciu, 3 × dziennie przed posiłkami	mieszanka insuliny aspart z zawieszoną protaminową aspart w stosunku 30%:70% (BIAsp30) we wstrzyknięciu, 2 × dziennie	26 tygodni

Dla każdej z rozważanych w analizie strategii leczenia określono wartości następujących parametrów skuteczności klinicznej:

- zmianę zawartości HbA1c względem wartości wyjściowej (lub – alternatywnie – odsetka pacjentów osiągających docelową wartość HbA1c)
- zmianę BMI względem wartości wyjściowej
- liczbę epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na 100 pacjento-lat leczenia, z wyszczególnieniem przypadków ciężkiej i łagodnej hipoglikemii.

W modelu *CORE* możliwe było ponadto uwzględnienie wpływu leczenia na inne parametry fizjologiczne: ciśnienie skurczowe krwi (SBP), całkowity cholesterol (T-CHOL), HDL, LDL i trójglicerydy. Ocena bezpieczeństwa insuliny detemir, przeprowadzona w analizie efektywności klinicznej, wskazuje na brak istotnych różnic między insuliną detemir a komparatorami w zakresie wymienionych parametrów laboratoryjnych (zob. *Levamis AK 2014*). W związku z powyższym, w modelu założono brak zmiany wartości dodatkowych parametrów laboratoryjnych związanej ze stosowaniem porównywanych strategii leczenia. Niezależnie od założenia dotyczącego zmiany początkowej, w modelu *CORE* uwzględniano naturalną progresję parametrów fizjologicznych w czasie, modelowaną w oparciu o długookresowe badania Framingham i/lub UKPDS.

3.1.1.2.1 Insulina detemir + bolus vs insulina NPH + bolus

3.1.1.2.1.1 Zmiana HbA1c

W metaanalizie trzech badań RCT porównujących insuliny detemir i NPH stosowane w schemacie intensywnej insulinoterapii (*Haak 2005, PREDICTIVE BMI, Rašlová 2004*), nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie kontroli glikemii, wyrażonej zmianą HbA1c od wartości początkowej (*Levemir AK 2014*). W związku z powyższym, w ocenie ekonomicznej produktu Levemir® stosowanego w schemacie *basal-bolus* przyjęto jednakowe wartości zmian HbA1c dla strategii z zastosowaniem detemiru i komparatora, obliczone jako średnie ważone liczebnością pacjentów w badaniach. Szczegółowe dane dotyczące zmiany HbA1c dla porównywanych strategii intensywnej insulinoterapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 79. Średnie zmiany stężenia HbA1c w badaniach RCT (insulina detemir + bolus vs insulina NPH + bolus).

Badanie	Leczenie	N	Zmiana HbA1c [%]	
			średnia	SD
<i>Haak 2005</i>	Insulina detemir + bolus	315	-0,2	1,22
	Insulina NPH + bolus	155	-0,4	1,25
<i>PREDICTIVE BMI</i>	Insulina detemir + bolus	124	-1,1	-
	Insulina NPH + bolus	146	-1,0	-
<i>Rašlová 2004</i>	Insulina detemir + bolus	195	-0,65	1,07
	Insulina NPH + bolus	199	-0,58	1,07
<i>Średnia ważona</i>			-0,57	1,16

Podsumowując, przyjęta w analizie opartej na wynikach badań randomizowanych, średnia zmiana HbA1c dla poszczególnych strategii leczenia wynosi -0,57% (insulina detemir + bolus; insulina NPH + bolus)

Wartość HbA1c po pierwszym roku leczenia w modelu obliczano jako sumę wyjściowej zawartości HbA1c oraz obliczonej zmiany HbA1c dla danej strategii. W każdym kolejnym cyklu modelu, wartość HbA1c aktualizowano zgodnie z naturalną progresją HbA1c, określoną domyślnie w modelu *CORE* w oparciu o badanie UKPDS z użyciem wieloczynnikowego modelu efektów losowych.

W analizie wrażliwości dodatkowo testowano alternatywny model naturalnej progresji HbA1c dostępny w modelu *CORE*, zgodnie z którym tempo rocznej progresji jest stałe w czasie (liniowe) i wynosi 0,15%/rok. Model liniowy zakłada utrzymywanie bezwzględnej różnicy w HbA1c, uzyskanej wskutek leczenia, na stałym poziomie, podczas gdy model podstawowy jest konserwatywny z punktu widzenia terapii poprawiającej kontrolę glikemii, co wynika z faktu, że różnice między grupami zanikają z czasem; innymi słowy, progresja HbA1c w modelu efektów losowych jest nieco szybsza w grupie z wyższą początkową redukcją HbA1c.

3.1.1.2.1.2 Zmiana BMI

We wszystkich badaniach RCT, włączonych do analizy klinicznej (*Levemir AK 2014*) i uwzględnionych w analizie ekonomicznej, oceniano wpływ porównywanych interwencji na masę ciała pacjentów, jednak dane dotyczące zmiany wskaźnika masy ciała (BMI) przedstawiono jedynie w badaniu *PREDICTIVE BMI*, porównującym intensywną insulinoterapię z zastosowaniem bazowych insulin detemir i NPH. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 80. Średnia zmiana BMI w stosunku do wartości wyjściowej; IDet + bolus vs NPH + bolus (*PREDICTIVE BMI*).

Badanie	Okres leczenia	N	IDet + bolus		N	NPH + bolus		MD; p-value
			w.k. (SD) [kg/m ²]	Średnia zmiana (SD) [kg/m ²]		w.k. (SD) [kg/m ²]	Średnia zmiana (SD) [kg/m ²]	
DET w schemacie intensywnym* vs insulinoterapia intensywna (komparator: NPH + insulina aspart)								
<i>PREDICTIVE BMI</i> (Fajardo Montañana 2008)	26 tyg.	124	31,8 (bd.)	0,2 (bd.)	146	32,0 (bd.)	0,8 (bd.)	-0,6; p ≤ 0,0001

w.k. wartość końcowa.

Średni przyrost BMI w ramieniu insuliny detemir w badaniu *PREDICTIVE BMI* wyniósł 0,2 kg/m², a w grupie komparatora – 0,8 kg/m². Różnica była istotna statystycznie na korzyść insulinoterapii z zastosowaniem produktu Levemir® (p ≤ 0,0001). Ze względu na brak bezpośrednich danych dotyczących zmiany BMI w innych badaniach IDet + bolus vs NPH + bolus, powyższe wartości przyjęto w analizie podstawowej dla strategii insulinoterapii w schemacie *basal-bolus*.

W ramach analizy wrażliwości rozważano warianty minimalnego i maksymalnego efektu insuliny detemir w zakresie redukcji BMI, modyfikując podstawową wartość zmiany wskaźnika masy ciała w ramieniu insuliny detemir. Zakres wartości w analizie wrażliwości obliczono w oparciu o oszacowany przedział ufności dla różnicy zmian BMI względem NPH w badaniu *PREDICTIVE BMI*.

Wartość wskaźnika masy ciała po pierwszym roku leczenia w modelu obliczano jako sumę wyjściowego BMI (określonego w charakterystyce kohorty, zob. Tabela 4) oraz obliczonej zmiany BMI dla danej strategii. Zgodnie z domyślnym założeniem modelu *CORE*, wartość BMI nie ulega zmianie w kolejnych cyklach modelu, przy czym model umożliwia wprowadzenie oszacowań własnych naturalnej progresji wskaźnika masy ciała w czasie.

3.1.1.2.1.3 Częstość łagodnej/objawowej i ciężkiej hipoglikemii

Częstość występowania hipoglikemii dla każdej z rozważanych strategii leczenia w modelu wprowadzono do modelu *CORE* w postaci liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii w przeliczeniu na 100 pacjentolat oraz liczby łagodnych/objawowych (tj. innych niż ciężkie) epizodów hipoglikemii w tej samej jednostce czasu.

Epizody ciężkiej hipoglikemii

Ciężką hipoglikemię definiowano w badaniach RCT jako zdarzenie hipoglikemii wymagające leczenia z udziałem osób trzecich. Częstość występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii we włączonych próbach randomizowanych była generalnie niska, a badania nie miały odpowiedniej mocy do wykazania różnic między porównywanymi grupami. Przeprowadzone metaanalizy ryzyka względnego hipoglikemii dla strategii leczenia insuliną detemir stosowanej w schemacie *basal-bolus* nie wykazały istotnych statystycznie różnic między grupami detemiru oraz klasycznej insuliny bazowej. W związku z powyższym, w modelu przyjęto jednakowe oszacowania częstości ciężkich epizodów w ramionach detemiru i komparatora, obliczone jako średnią z poszczególnych RCT ważoną liczebnością pacjentów w badaniach. Dane z poszczególnych badań zebrano w poniższych tabelach (w publikacji *Haak 2005* nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających wykorzystanie w analizie).

Tabela 81. Częstość występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii w badaniach RCT (insulinoterapia intensywna).

Badanie	Okres obserwacji dla hipoglikemii [tyg.]	Leczenie	N	Liczba epizodów	Liczba osobolat *
<i>PREDICTIVE BMI</i>	26	Insulina detemir + bolus	125	0	62,5
		Insulina NPH + bolus	146	3	73,0
<i>Rašlová 2004</i>	16	Insulina detemir + bolus	191	2	58,8
		Insulina NPH + bolus	195	4	60,0

Badanie	Okres obserwacji dla hipoglikemii [tyg.]	Leczenie	N	Liczba epizodów	Liczba osobo-lat *
Suma			657	9	254,3

* obliczenia własne na podstawie liczby pacjentów oraz okresu obserwacji w badaniach

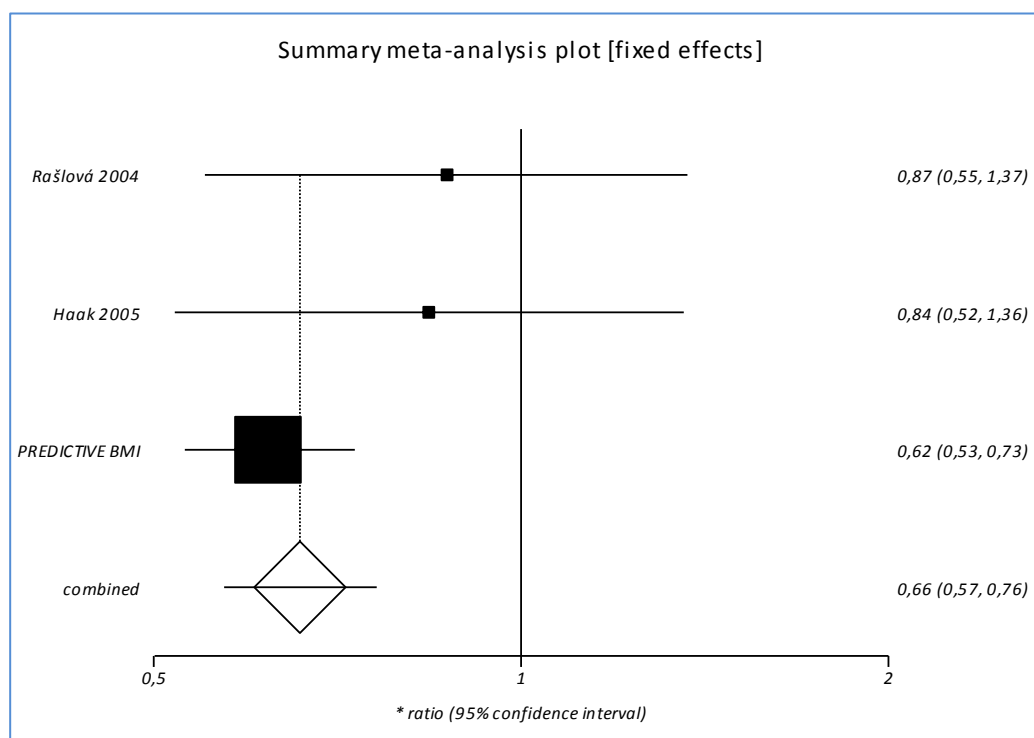
Ostatecznie, liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii w przeliczeniu na 100 pacjento-lat, obliczona na podstawie łącznej liczby epizodów i łącznej liczby osobo-lat obserwacji w badaniach RCT, wynosi:

- $9 \text{ epizodów} / 254,3 \text{ pacjento-lat} \times 100 \text{ pacjento-lat} = 4 \text{ epizody} / 100 \text{ pacjento-lat}$ (zob. **Tabela 81**) - Insulina detemir + bolus oraz Insulina NPH + bolus.

Epizody łagodnej/objawowej hipoglikemii

W przeprowadzonej w analizie efektywności klinicznej metaanalizie badań RCT wykazano istotną statystycznie redukcję częstości hipoglikemii ogółem u pacjentów stosujących Levemir® w schemacie intensywnej insulinoterapii (RR = 0,66), w porównaniu z klasyczną insuliną podstawową (*Levemir AK 2014*). Obliczony parametr RR oznacza tutaj iloraz częstości epizodów (z ang. *rate ratio*; tzw. częstość względną, stanowiącą jedną z miar ryzyka względnego dla punktów końcowych typu liczba / częstość zdarzeń). Wykres metaanalizy przedstawiono poniżej.

Wykres 34. Ryzyko względne wystąpienia hipoglikemii (wszystkie epizody) - metaanaliza badań RCT (insulina detemir + bolus vs insulina NPH + bolus)



Definicje hipoglikemii ogółem we włączonych RCT obejmowały zarówno epizody potwierdzone stężeniem glukozy w osoczu $\leq 3,0$ mmol/l (*minor*), jak i epizody objawowe bez przeprowadzonego testu stężenia glukozy lub z FPG $\geq 3,1$ mmol/l (*symptomatic only*).

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe oszacowania łącznej liczby epizodów hipoglikemii oraz osobo-czasu obserwacji w poszczególnych badaniach randomizowanych.

Tabela 82. Częstość występowania epizodów hipoglikemii w badaniach RCT (insulinoterapia intensywna).

Badanie	Okres obserwacji dla hipoglikemii [tyg.]	Insulina detemir + bolus			Insulina NPH + bolus			RR [95% CI] (DET vs NPH)
		N	Liczba epizodów	Liczba osobolat *	N	Liczba epizodów	Liczba osobolat *	
Haak 2005	22	341	1 218	144,3	164	708	69,4	0,84 (95% CI: 0,52; 1,36)
PREDICTIVE BMI	26	125	256	62,5	146	481	73,0	0,62 (95% CI: 0,53; 0,73)
Rašlová 2004	16	191	333	58,8	195	400	60,0	0,87 (95% CI: 0,55; 1,37)
SUMA	-	657	1 807	265,5	505	1 589	202,4	0,66 (95% CI: 0,57; 0,76) #

* obliczenia własne na podstawie liczby pacjentów oraz okresu obserwacji w badaniach

metaanaliza RR (model fixed)

Z uwagi na istotne różnice pomiędzy grupami detemiru i komparatora, częstości epizodów łagodnej/objawowej hipoglikemii obliczono oddzielnie dla strategii z i bez insuliny Levemir®, w następujących krokach:

- Dla każdego z badań RCT wyznaczono liczbę epizodów hipoglikemii ogółem oraz liczbę osobolat obserwacji w ramieniu komparatora
- Ważoną częstość hipoglikemii ogółem w ramieniu komparatora, w przeliczeniu na 100 osobolat, obliczano jako iloraz sumy epizodów oraz sumy osobo-lat obserwacji ze wszystkich badań, pomnożony przez 100
- Częstość hipoglikemii ogółem / 100 osobo-lat dla strategii z zastosowaniem insuliny detemir obliczano jako iloczyn częstości hipoglikemii w ramieniu komparatora oraz wartości ryzyka względnego hipoglikemii dla porównania insuliny detemir i komparatora.
- Częstość epizodów łagodnej/objawowej hipoglikemii dla każdej ze strategii obliczano jako różnicę częstości wszystkich oraz ciężkich epizodów.

Oszacowane tym sposobem liczby epizodów łagodnej/objawowej hipoglikemii w przeliczeniu na 100 pacjento-lat wynoszą (szczegóły obliczeń – zob. **Tabela 83**):

- 781 epizodów / 100 pacjento-lat (insulina NPH + bolus)
- 538 epizodów / 100 pacjento-lat (insulina detemir + bolus).

W ramach analizy wrażliwości rozważano warianty minimalnego i maksymalnego efektu insuliny detemir, modyfikując podstawowe oszacowania liczby epizodów w ramieniu IDet + bolus. Zakres wartości w analizie wrażliwości obliczono w oparciu o odpowiednio górne i dolne granice 95% przedziałów ufności dla ryzyka względnego wystąpienia hipoglikemii ogółem.

Hipoglikemia – zestawienie zbiorcze

W poniższej tabeli podsumowano oszacowania liczby epizodów ciężkiej i łagodnej/objawowej hipoglikemii w jednostce 100 pacjento-lat, przyjęte w podstawowym wariancie analizy opartej na wynikach badań randomizowanych, w poszczególnych strategiach leczenia rozważanych w modelu.

Tabela 83. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – zestawienie.

Strategia leczenia	Liczba wszystkich epizodów hipoglikemii / 100 osobołat *	Liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii / 100 osobołat **	Liczba epizodów łagodnej/objawowej hipoglikemii / 100 osobołat
Insulina bazowa + bolus (intensywna insulinoterapia)			
Insulina NPH + bolus	$1\ 589 / 202,4 \times 100 = 785$	$9 / 254,3 \times 100 = 4$	$785 - 4 = 781$
Insulina detemir + bolus	$785 \times 0,69 = 542$	4	$542 - 4 = 538$

* w grupie NPH: liczba epizodów/100 osobołat = (całkowita liczba epizodów w ramionach leczenia NPH w RCT) / (całkowita liczba osobołat obserwacji w ramionach leczenia NPH w RCT) \times 100 osobołat; w grupie IDet: liczba epizodów/100 osobołat = RR \times liczba epizodów/100 osobołat w grupie NPH; szczegółowe dane z badań RCT – zob. **Tabela 82**

** w grupach NPH i DET: liczba ciężkich epizodów /100 osobołat = (całkowita liczba epizodów w ramionach leczenia NPH lub DET w RCT) / (całkowita liczba osobołat obserwacji w ramionach leczenia NPH lub DET w RCT) \times 100 osobołat; szczegółowe dane z badań RCT – zob. **Tabela 81**

3.1.1.2.1.4 Parametry kliniczne w oparciu o badania RCT - zestawienie

Zbiorcze zestawienie omówionych wartości parametrów klinicznych w modelu dla porównania insuliny detemir z NPH, w oparciu o wyniki badań randomizowanych, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 84. Parametry skuteczności klinicznej w oparciu o badania RCT – IDet vs NPH.

Parametr kliniczny	Insulina detemir	Insulina NPH	Istotność różnicy; źródło
Średnia zmiana HbA1c [%]	-0,57		NS; metaanaliza RCT (<i>Levemir AK 2014</i>)
Średnia zmiana BMI [kg/m ²]	0,2	0,8	IS (dla mc.); metaanaliza RCT (<i>Levemir AK 2014</i>)
Średnia liczba łagodnych epizodów hipoglikemii /100 pacjentów/rok	538	781	IS; metaanaliza RCT (<i>Levemir AK 2014</i>)
Średnia liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii /100 pacjentów/rok	4		NS; metaanaliza RCT (<i>Levemir AK 2014</i>)

3.1.1.2.2 Insulina detemir + bolus vs mieszanki insulin

Parametry kliniczne modelu dla porównania insuliny detemir i mieszanek insulin pochodzą z pojedynczej próby RCT: *PREFER* dla porównania IDet + bolus vs mieszanki insulinowe (2x/d).

Okres obserwacji w próbie *PREFER* wynosił 26 tygodni. Analogicznie jak dla porównania z NPH, w przypadku braku istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie kontroli, glikemii, zmiany masy ciała lub częstości hipoglikemii, w obu porównywanych ramionach wprowadzono jednakowe wartości odpowiednich parametrów skuteczności.

3.1.1.2.2.1 Kontrola glikemii

W badaniu *PREFER* zaobserwowano istotne różnice na korzyść insuliny detemir w zakresie zmiany HbA1c po 26 tygodniach leczenia, zarówno w populacji ITT ($p=0,0052$), jak i w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej insuliną ($p=0,0129$). Biorąc pod uwagę zasadność porównania z mieszankami insulinowymi wyłącznie w populacji wcześniej leczonej insulinami, w modelu wykorzystano wyniki z badania *PREFER* dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej insuliną. Średnia redukcja HbA1c w ramieniu insuliny detemir + bolus wyniosła 1,21%, natomiast w grupie mieszanek insulin: 0,75%.

3.1.1.2.2.2 Zmiana BMI

W badaniu *PREFER*, średnia zmiana BMI wyniosła 0,8 kg/m² (wartość dla połączonych grup IDet + bolus i MAX), przy czym nie stwierdzono istotnych różnic między porównywanymi grupami ($p=0,240$). Wartość tę przyjęto w modelu dla obu strategii insulinoterapii.

3.1.1.2.2.3 Częstość łagodnej/objawowej i ciężkiej hipoglikemii

W badaniu *PREFER* nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami zarówno w ocenie częstości epizodów ciężkiej, jak i łagodnej hipoglikemii (*Liebl 2009*), w związku z czym liczby epizodów hipogli-

kemii w modelu przyjęto na jednakowym poziomie dla porównywanych strategii leczenia. W badaniu zaobserwowano łącznie 11 epizodów ciężkiej hipoglikemii (wszystkie w ramieniu IDet) w okresie 357,5 osobolat obserwacji (wartość oszacowana w oparciu o liczbę pacjentów w badaniu – 715 i horyzont badania – 26 tyg.), co daje średnio 3 epizody w przeliczeniu na 100 pacjento-lat.

Częstość łagodnych epizodów hipoglikemii wyniosła odpowiednio 0,035 (IDet + bolus) i 0,037 (MIX) epizodów/pacjenta/tydzień. Średnia ważona częstość łagodnej hipoglikemii, przyjęta dla strategii IDet + bolus oraz MIX, wynosi 185 epizodów/100 pacjento-lat.

3.1.1.2.2.4 Parametry kliniczne – zestawienie

Zbiornicze zestawienie omówionych wartości parametrów klinicznych w modelu dla porównania insuliny detemir z mieszankami insulinowymi zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 85. Parametry skuteczności klinicznej w oparciu o badania RCT – IDet + bolus vs mieszanki insuliny.

Parametr kliniczny	Insulina detemir	Mieszanki insuliny	Istotność różnicy; źródło
Średnia zmiana HbA1c [%]	-1,21	-0,75	p=0,0129; <i>Liebl 2009</i> ; wartości dla podgrupy chorych leczonych wcześniej insuliną
Średnia zmiana BMI [kg/m ²]		0,8	NS (p=0,240); dodatkowe dane z badania <i>PREFER</i> zaczerpnięte z bazy NovoNordisk-trials
Średnia liczba epizodów łagodnej hipoglikemii /100 pacjentów/rok		185	NS (p=0,837); <i>Liebl 2009</i>
Średnia liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii /100 pacjentów/rok		3	NS; <i>Liebl 2009</i>

3.1.1.3 Roczne koszty leków przeciwcukrzycowych

3.1.1.3.1.1 Insulina detemir + bolus vs insulina NPH + bolus

Jako że w badaniach klinicznych nie przedstawiano danych dotyczących średnich dawek w łącznym okresie badania, dobowe zużycie insuliny obliczono w oparciu o średnie wartości końcowe (tj. z okresu ok. 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia). Z uwagi na brak danych dotyczących zużycia leków w horyzoncie wieloletnim założono, że średnia dawka insuliny będzie stała w czasie. Średnią dawkę dzienną insuliny w oparciu o próby randomizowane obliczono jako średnią ważoną liczebnością pacjentów w poszczególnych badaniach. W przypadku, gdy dawkowanie insuliny przedstawiano wyłącznie w przeliczeniu na kilogram masy ciała, zużycie w jednostkach międzynarodowych obliczono na podstawie średniej wyjściowej masy ciała pacjentów w badaniu.

Zestawienie danych dotyczących zużycia porównywanych insulin podstawowych (insuliny detemir i NPH) w badaniach RCT, wraz z obliczoną średnią ważoną dawką, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 86. Dawkowanie insulin bazowych stosowanych w schematach intensywnej insulinoterapii w badaniach RCT.

Badanie	Insulina detemir + bolus			Insulina NPH + bolus		
	N	Dawka dobową		N	Dawka dobową	
		j.m./kg	j.m.		j.m./kg	j.m.
<i>Haak 2005</i>	341	-	36,4	164	-	35,3
<i>PREDICTIVE BMI</i>	125	0,59	47,5	146	0,47	39,3
<i>Rašlová 2004</i>	195	0,58	47,6 *	199	0,46	36,6 *
<i>Średnia ważona</i>			41,8			37,0

* Obliczone w oparciu o dawkę [j.m./kg] i średnią wyjściową masę ciała pacjentów (odpowiednio: 82,0 kg (DET) i 79,6 kg (NPH))

Analogiczne dane dotyczące dawkowania insulin posiłkowych stosowanych z insulinami podstawowymi w schemacie *basal-bolus*, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 87. Dawkowanie insulin krótko/szybko działających stosowanych w schematach intensywnej insulinoterapii w badaniach RCT.

Badanie	Insulina detemir + bolus			Insulina NPH + bolus		
	N	Dawka dobową		N	Dawka dobową	
		j.m./kg	j.m.		j.m./kg	j.m.
<i>Haak 2005</i>	341	-	40,2	164	-	35,8
<i>PREDICTIVE BMI</i>	125	0,46	36,6 *	146	0,38	31,2 *
<i>Rašlová 2004</i>	195	0,37	30,3 *	199	0,33	26,3 *
<i>Średnia ważona</i>			36,6			30,8

* Obliczone w oparciu o dawkę [j.m./kg] i średnią wyjściową masę ciała pacjentów (odpowiednio: 79,5 kg (DET) i 82,2 kg (NPH) w *PREDICTIVE BMI* oraz 82,0 kg (DET) i 79,6 kg (NPH) w *Rašlová 2004*)

W kosztach intensywnej insulinoterapii nie uwzględniano doustnych leków przeciwcukrzycowych. Stosowanie OAD w populacji leczonej w schemacie *basal-bolus* było dozwolone w jednym z włączonych badań RCT (*PREDICTIVE BMI*). Biorąc pod uwagę, że stosowanie leków doustnych nie jest rutynowe w tej grupie chorych, a koszty te nie są istotnymi kosztami różniącymi, pominięcie OAD w rozważanym schemacie leczenia nie stanowi ograniczenia analizy.

W oparciu o oszacowane średnie dobowe zużycie leków przeciwcukrzycowych oraz koszty jednostkowe poszczególnych substancji obliczono średnie koszty rocznej terapii dla następujących strategii leczenia przeciwcukrzycowego:

- Insulina detemir + insulina posiłkowa (bolus)
- Insulina NPH + insulina posiłkowa (bolus)

Kalkulację w oparciu o zużycie insuliny w badaniach RCT dla schematów insulinoterapii intensywnej (insulina bazowa + posiłkowa) zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 88. Roczny koszt leków w porównywanych schematach intensywnej insulinoterapii.

Schemat leczenia	Lek	Średnia dawka dzienna [j.m./pacj./d]	Koszt dzienny		Koszt roczny	
			PPP+P	PPP	PPP+P	PPP
Detemir + bolus (bez RSS)	Insulina detemir	41,8	■	■	■	■
	Insulina krótko / szybko działająca (bolus)	36,6	2,91	2,29	1 063,66	834,81
	łącznie	78,4	■	■	■	■
Detemir + bolus (z RSS)	Insulina detemir	41,8	■	■	■	■
	Insulina krótko / szybko działająca (bolus)	36,6	2,91	2,29	1 063,66	834,81
	łącznie	78,4	■	■	■	■
NPH + bolus	Insulina ludzka, izofanowa (NPH)	37,0	2,48	2,31	904,19	842,75
	Insulina krótko / szybko działająca (bolus)	30,8	2,45	1,92	893,95	701,61
	łącznie	67,7	4,92	4,23	1 798,13	1 544,36

* kalkulacje w oparciu o średnie koszty jednostkowe (ważone udziałami w przypadku leków o wielu refundowanych preparatach)

Roczny koszt porównywanych schematów intensywnej insulinoterapii oszacowano na ■ (IDet + bolus) i 1,8 tys. zł (NPH + bolus) z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy oraz ■ (IDet + bolus) i 1,5 tys. zł (NPH + bolus) z perspektywy płatnika publicznego.

3.1.1.3.1.2 Insulina detemir + bolus vs mieszanki insulinowe

Zużycie insuliny zaczerpnięto z badania *PREFER*, stanowiącego źródło danych dotyczących skuteczności dla porównania IDet + bolus vs MIX. Jako że w badaniu *PREFER* nie przedstawiano danych dotyczących

średnich dawek w łącznym okresie badania, w porównaniu IDet + bolus vs MIX wykorzystano publikowane średnie dawki końcowe (po 26 tyg. leczenia) insuliny detemir, mieszanki insuliny i insuliny bolusowej (Liebl 2009).

Kalkulację zużycia porównywanych insuliny w oparciu o dane z badania PREFER zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 89. Dawkowanie insuliny dla porównania IDet vs mieszanki insuliny.

Strategia leczenia	Insulina	Średnia dawka dobową [j.m.]	Źródło obliczeń
Detemir + bolus	Detemir	33,9	$0,379 \text{ j.m./kg} \times 89,4 \text{ kg} = \mathbf{33,9} \text{ j.m.}$ Na podstawie średniej dawki detemiru (0,379 j.m./kg) oraz masy ciała w ramieniu IDet badania PREFER (89,4 kg)
	Bolus	43,7	$0,489 \text{ j.m./kg} \times 89,4 \text{ kg} = \mathbf{43,7} \text{ j.m.}$ Na podstawie średniej dziennej dawki insuliny posiłkowej (0,489 j.m./kg) oraz masy ciała w ramieniu IDet badania PREFER (89,4 kg)
MIX	MIX	55,8	$0,631 \text{ j.m./kg} \times 88,4 \text{ kg} = \mathbf{55,8} \text{ j.m.}$ Na podstawie średniej dziennej dawki insuliny dwufazowej (0,631 j.m./kg) oraz masy ciała w ramieniu MIX badania PREFER (88,4 kg)

W porównaniu IDet + bolus vs MIX nie uwzględniano doustnych leków przeciwcukrzycowych (w badaniu PREFER pacjenci przerywali stosowanie leków doustnych przed randomizacją).

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania rocznych kosztów leków przeciwcukrzycowych dla porównania insuliny detemir z mieszankami insuliny.

Tabela 90. Roczny koszt leków: IDet + bolus vs MIX.

Schemat leczenia	Lek	Średnia dawka dzienna [j.m./pacj./d]	Koszt dzienny [zł]		Koszt roczny [zł]	
			PPP+P	PPP	PPP+P	PPP
Detemir + bolus (bez RSS)	Insulina detemir	33,9	■	■	■	■
	Insulina krótko / szybko działająca (bolus)	43,7	3,48	2,73	1 270,32	997,00
	łącznie	77,6	■	■	■	■
Detemir + bolus (z RSS)	Insulina detemir	33,9	■	■	■	■
	Insulina krótko / szybko działająca (bolus)	43,7	3,48	2,73	1 270,32	997,00

Schemat leczenia	Lek	Średnia dawka dzienna [j.m./pacj./d]	Koszt dzienny [zł]		Koszt roczny [zł]	
			PPP+P	PPP	PPP+P	PPP
	łącznie	77,6	■	■	■	■
MIX	Insulina dwufazowa	55,8	4,23	3,48	1 544,28	1 272,01

* kalkulacje w oparciu o średnie koszty jednostkowe (ważone udziałami w przypadku leków o wielu refundowanych preparatach); zob. **Tabela 26**.

Roczny koszt porównywanych schematów insulinoterapii, oszacowany w oparciu o zużycie insuliny w badaniu *PREFER*, wynosi ■ (IDet + bolus) i 1,5 tys. zł (MIX) z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy oraz ■ (IDet + bolus) i 1,3 tys. zł (MIX) z perspektywy płatnika publicznego.

3.1.2 Wyniki: zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

Strukturę kosztów przedstawiono oddzielnie z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P). W przypadku kosztów leków przeciwcukrzycowych i kosztów całkowitych w ramieniu stosującym insulinę detemir, zastosowano dodatkowy podział na analizę z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Koszty dyskontowano na poziomie 5% rocznie.

3.1.2.1 Zestawienie kosztów

3.1.2.1.1 IDet + bolus vs NPH + bolus

Oszacowania kosztów w porównywanych strategiach insulinoterapii intensywnej (*basal-bolus*), przypadające na jednego chorego w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (PPP), przedstawiono w tabeli.

Tabela 91. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów, przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP).

	IDet + bolus	NPH + bolus
Łączne koszty [zł], w tym:	55 130 (bez RSS); ■	44 810
Koszty leków przeciwcukrzycowych [zł]	25 809 (bez RSS); ■	15 518
Koszty prowadzenia pacjenta [zł]	1 608	1 605
Koszty powikłań sercowo-naczyniowych [zł]	16 111	16 108

	IDet + bolus	NPH + bolus
Koszty powikłań nerkowych [zł]	3 702	3 704
Koszty neuropatii/owrzodzenia/amputacji [zł]	6 328	6 302
Koszty powikłań ocznych [zł]	1 341	1 342
Koszty ciężkiej hipoglikemii [zł]	230	230

Analogiczne oszacowania z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 92. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów, przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP+P).

	IDet + bolus	NPH + bolus
Łączne koszty [zł], w tym:	67 455 (bez RSS); [REDACTED]	49 264
Koszty leków przeciwcukrzycowych [zł]	36 226 (bez RSS); [REDACTED]	18 068
Koszty prowadzenia pacjenta [zł]	3 263	3 256
Koszty powikłań sercowo-naczyniowych [zł]	16 355	16 351
Koszty powikłań nerkowych [zł]	3 703	3 705
Koszty neuropatii/owrzodzenia/amputacji [zł]	6 335	6 310
Koszty powikłań ocznych [zł]	1 342	1 343
Koszty ciężkiej hipoglikemii [zł]	232	231

3.1.2.1.2 IDet + bolus vs MIX

Oszacowania kosztów w porównywanych strategiach, przypadające na jednego chorego w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (PPP), przedstawiono w tabeli.

Tabela 93. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów, przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + bolus vs MIX; PPP).

	IDet + bolus	MIX
Łączne koszty [zł], w tym:	52 139 (bez RSS); [REDACTED]	41 099

	IDet + bolus	MIX
Koszty leków przeciwcukrzycowych [zł]	24 173 (bez RSS); [redacted]	12 720
Koszty prowadzenia pacjenta [zł]	1 606	1 595
Koszty powikłań sercowo-naczyniowych [zł]	15 490	15 585
Koszty powikłań nerkowych [zł]	3 338	3 523
Koszty neuropatii/owrzodzenia/amputacji [zł]	6 073	6 174
Koszty powikłań ocznych [zł]	1 285	1 329
Koszty ciężkiej hipoglikemii [zł]	174	173

Analogiczne oszacowania z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 94. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów, przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + bolus vs MIX; PPP+P).

	IDet + bolus	MIX
Łączne koszty [zł], w tym:	63 376 (bez RSS); [redacted]	45 716
Koszty leków przeciwcukrzycowych [zł]	33 512 (bez RSS); [redacted]	15 442
Koszty prowadzenia pacjenta [zł]	3 252	3 234
Koszty powikłań sercowo-naczyniowych [zł]	15 733	15 832
Koszty powikłań nerkowych [zł]	3 338	3 524
Koszty neuropatii/owrzodzenia/amputacji [zł]	6 080	6 181
Koszty powikłań ocznych [zł]	1 285	1 329
Koszty ciężkiej hipoglikemii [zł]	175	174

3.1.2.2 Zestawienie wyników zdrowotnych

W ramach zestawienia konsekwencji zdrowotnych przedstawiono następujące, wygenerowane w modelu *CORE*, wyniki zdrowotne porównywanych strategii insulinoterapii cukrzycy typu 2:

- Lata życia skorygowane o jakość (QALY)
- Czas całkowitego przeżycia

- Czas przeżycia wolnego od poszczególnych powikłań cukrzycy.
- Skumulowaną częstość wystąpienia odległych powikłań cukrzycy w horyzoncie dożywotnim, wyrażonej odsetkiem chorych z łącznej kohorty, u którego wystąpi dane powikłanie
- Częstość wystąpienia epizodów łagodnej oraz ciężkiej hipoglikemii, wyrażoną całkowitą liczbą epizodów przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim.

3.1.2.2.1 IDet + bolus vs NPH + bolus

Wyniki zdrowotne porównywanych schematów intensywnej insulinoterapii, uzyskane w analizie opartej na badaniach RCT, wyrażone w latach życia (LY) oraz latach życia skorygowanych o jakość (QALY), zestawiono w poniższej tabeli.

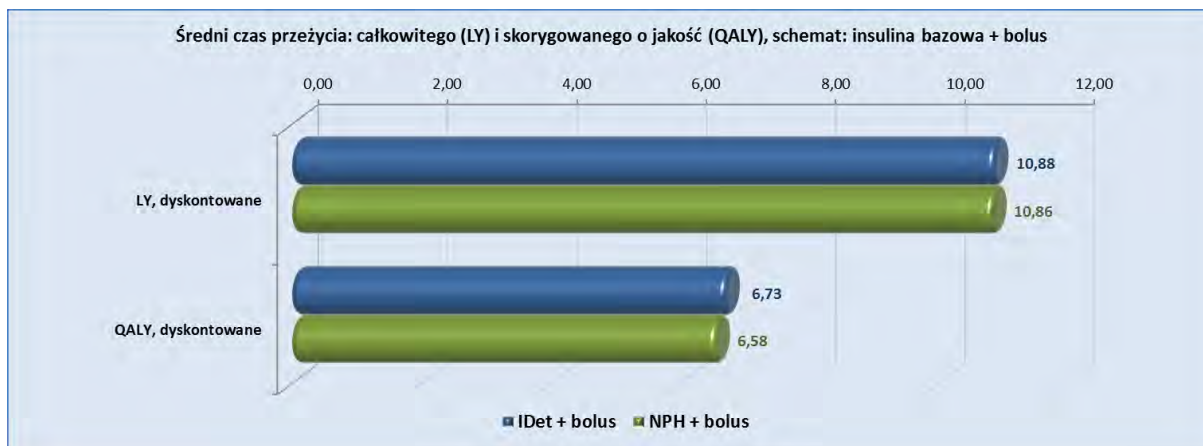
Tabela 95. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości efektów zdrowotnych przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + bolus vs NPH + bolus).

Miara wyników zdrowotnych	IDet + bolus	NPH + bolus
Przeżycie skorygowane o jakość [QALY]		
Lata życia skorygowane o jakość, niedyskontowane [QALY]	9,351	9,130
Lata życia skorygowane o jakość, dyskontowane [QALY]	6,733	6,581
Przeżycie całkowite [lata]		
Czas całkowitego przeżycia, niedyskontowany [lata]	15,515	15,467
Czas całkowitego przeżycia, dyskontowany [lata]	10,883	10,856

Średni czas przeżycia chorych leczonych insuliną detemir w schemacie intensywnej insulinoterapii wynosi 15,52 lat, a w przypadku strategii NPH + insulina posiłkowa – 15,47 lat, nie uwzględniając dyskontowania wyników. Nieznacznie dłuższy czas przeżycia u chorych stosujących Levemir® wynika z efektu insuliny detemir w zakresie redukcji BMI oraz faktu, że BMI stanowi jeden z czynników ryzyka wystąpienia niewydolności serca w zastosowanych w modelu CORE równaniach ryzyka powikłań cukrzycy, opartych na badaniach Framingham i UKPDS.

Dyskontowana liczba lat życia w pełnym zdrowiu wynosi 6,73 QALY dla strategii IDet + bolus oraz 6,58 QALY w ramieniu NPH + bolus.

Wykres 35. Analiza kosztów-konsekwencji – przeżycie całkowite (LY) i skorygowane o jakość (QALY) (IDet + bolus vs NPH + bolus)



W tabeli przedstawiono oszacowania odsetków pacjentów z rozważanej kohorty, u których w horyzoncie życia wystąpią poszczególne rodzaje powikłań cukrzycy.

Tabela 96. Analiza kosztów-konsekwencji – skumulowana częstość powikłań cukrzycy oraz hipoglikemii w horyzoncie dożywotnim (IDet + bolus vs NPH + bolus).

Rodzaj powikłania	IDet + bolus	NPH + bolus
Powikłania retinopatii		
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR)	23,6%	23,5%
Retinopatia proliferacyjna (PDR)	2,4%	2,4%
Obrzęk plamki żółtej (ME)	21,3%	21,3%
Utrata wzroku (SVL)	9,5%	9,4%
Zaćma	9,8%	9,8%
Powikłania nerkowe		
Mikroalbuminuria (MA)	34,1%	34,0%
Znaczna proteinuria (GRP)	14,2%	14,2%
Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD)	4,5%	4,5%
Zgon związany z nefropatią	2,7%	2,7%
Neuropatia/owrzodzenie/amputacja		
Owrzodzenie	29,4%	29,3%
Nawracające owrzodzenie	31,6%	31,4%
Owrzodzenie z przebyłą amputacją	8,0%	7,9%
Nawracające owrzodzenie z przebyłą amputacją	3,5%	3,5%

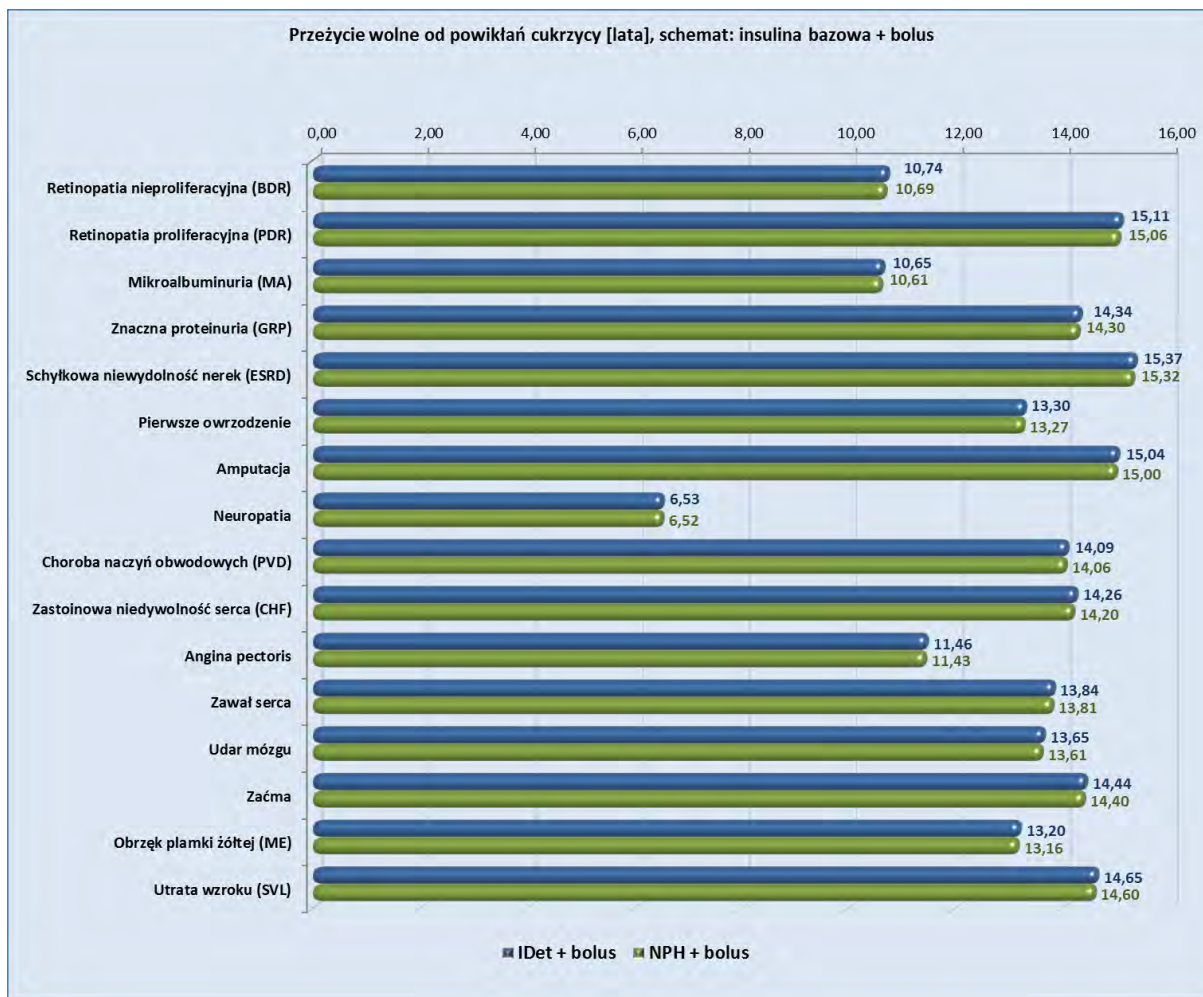
Rodzaj powikłania	IDet + bolus	NPH + bolus
Neuropatia	65,0%	64,9%
Powikłania sercowo-naczyniowe (CVD)		
Zgon związany z niewydolnością zastoinową serca (CHF)	26,1%	26,4%
Zastoinowa niewydolność serca (CHF)	34,8%	35,1%
Wystąpienie choroby naczyń obwodowych (PVD)	16,0%	15,9%
Angina pectoris	18,0%	18,0%
Zgon związany z udarem	9,7%	9,7%
Udar	30,6%	30,4%
Zgon związany z zawałem serca	21,2%	21,1%
Zawał serca	36,8%	36,6%
Hipoglikemia [liczba epizodów/pacjenta]		
Epizody ciężkiej hipoglikemii	0,6	0,6
Epizody łagodnej hipoglikemii	81,8	123,4

Częstości wystąpienia odległych powikłań cukrzycy są bardzo zbliżone w porównywanych strategiach intensywnej insulinoterapii. Wyniki te nie są zaskakujące w świetle założenia jednakowego, dla obu strategii, poziomu kontroli glikemii (wyrażonej HbA1c) oraz wartości innych istotnych czynników ryzyka powikłań (np. SBP, HDL, LDL) w analizie opartej na badaniach RCT. Wyższa częstość wystąpienia niewydolności serca oraz zgonu z jej przyczyny w ramieniu komparatora wynika z faktu, że jednym z czynników ryzyka CHF w modelu jest wartość wskaźnika masy ciała (BMI), istotnie obniżona (względem komparatora) w efekcie stosowania insuliny detemir.

Zastosowanie produktu Levemir® zamiast standardowej insuliny bazowej dodanej do insuliny posiłkowej prowadzi do uniknięcia średnio 42 łagodnych epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim.

Na poniższym wykresie przedstawiono oszacowania średniego czasu przeżycia bez wystąpienia poszczególnych powikłań odległych cukrzycy, uwzględniające wyjściową chorobowość zadaną w charakterystyce klinicznej kohorty modelu. Wartości nie zostały poddane dyskontowaniu.

Wykres 36. Analiza kosztów-konsekwencji – średni czas przeżycia wolnego od powikłań cukrzycy (IDet + bolus vs NPH + bolus)



Podobnie jak w przypadku analizowanych powyżej skumulowanych częstości powikłań, różnice między porównywanymi strategiami są znikome, co wynika z jednakowego tempa progresji wszystkich – poza BMI – istotnych czynników ryzyka powikłań, uwzględnionych w wykorzystanych w modelu *CORE* równaniach Framingham i UKPDS.

3.1.2.2.2 IDet + bolus vs MIX

Oszacowania efektów zdrowotnych w postaci lat przeżycia całkowitego (LY) oraz skorygowanego o jakość (QALY), dla porównywanych strategii intensywnej insulinoterapii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 97. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości efektów zdrowotnych przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + bolus vs MIX).

Miara wyników zdrowotnych	IDet + bolus	MIX
Przeżycie skorygowane o jakość [QALY]		
Lata życia skorygowane o jakość, niedyskontowane [QALY]	9,523	9,388
Lata życia skorygowane o jakość, dyskontowane [QALY]	6,847	6,763
Przeżycie całkowite [lata]		
Czas całkowitego przeżycia, niedyskontowany [lata]	15,550	15,371
Czas całkowitego przeżycia, dyskontowany [lata]	10,898	10,796

Dyskontowany efekt w postaci niedyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość wynosi 6,85 QALY dla strategii z insuliną detemir oraz 6,76 QALY w ramieniu stosującym mieszanki insuliny.

3.1.3 Wyniki: oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastosowania insuliny detemir zamiast komparatora

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności, tj. oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia standardowej insuliny bazowej (NPH) lub mieszanek insuliny przez insulinę detemir, stosowaną jako terapię dodatkową do insuliny posiłkowej (schemat *basal-bolus*) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją leku Levemir® zawierają instrument dzielenia ryzyka, wyniki analizy kosztów-użyteczności przedstawiono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)
- bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

3.1.3.1 IDet + bolus vs NPH + bolus

3.1.3.1.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

3.1.3.1.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności insuliny detemir w porównaniu z NPH, stosowanych w schemacie intensywnej insulinoterapii z insuliną posiłkową (*basal-bolus*), z perspektywy płatnika publicznego, przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. W tabeli zamieszczono uzyskane w modelu *CORE* oszacowania całkowitych kosztów i wyników

zdrowotnych porównywanych strategii, inkrementalnych kosztów i efektów strategii z zastosowaniem insuliny detemir oraz inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla rozważanej technologii.

Tabela 98. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + bolus	██████████	6,733	██████████	0,152	██████████
NPH + bolus	44 810	6,581			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia insuliny NPH produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do insuliny posiłkowej (schemat *basal-bolus*), wynosi ██████████ z perspektywy płatnika publicznego (PPP), przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

3.1.3.1.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności w wariancie bez uwzględnienia RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 99. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + bolus	55 130	6,733	10 320	0,152	68 010
NPH + bolus	44 810	6,581			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia insuliny NPH produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do insuliny posiłkowej (schemat *basal-bolus*), wynosi **68,0 tys. zł** z perspektywy płatnika publicznego (PPP), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

3.1.3.1.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

3.1.3.1.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności insuliny detemir w porównaniu z insuliną NPH, stosowanych w terapii dodanej do insuliny posiłkowej (schemat *basal-bolus*), z perspektywy

wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. W tabeli zamieszczono uzyskane w modelu *CORE* oszacowania całkowitych kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii, inkrementalnych kosztów i efektów strategii z zastosowaniem insuliny detemir oraz inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla rozważanej technologii.

Tabela 100. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + bolus	██████████	6,733	██████████	0,152	██████████
NPH + bolus	49 264	6,581			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia insuliny NPH produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do insuliny posiłkowej (schemat *basal-bolus*), wynosi ██████████ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

3.1.3.1.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności w wariancie bez uwzględnienia RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 101. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + bolus	67 455	6,733	18 191	0,152	119 884
NPH + bolus	49 264	6,581			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia insuliny NPH produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do insuliny posiłkowej (schemat *basal-bolus*), wynosi **119,9 tys. zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

3.1.3.2 IDet + bolus vs MIX

3.1.3.2.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

3.1.3.2.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności insuliny detemir stosowanej w schemacie intensywnej insulinoterapii (*basal-bolus*) w porównaniu z mieszankami insuliny, z perspektywy płatnika publicznego, przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. W tabeli zamieszczono uzyskane w modelu *CORE* oszacowania całkowitych kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii, inkrementalnych kosztów i efektów strategii z zastosowaniem insuliny detemir oraz inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla rozważanej technologii.

Tabela 102. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs MIX; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + bolus	██████████	6,847	██████████	0,084	██████████
MIX	41 099	6,763			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia mieszanek insuliny produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do insuliny posiłkowej (schemat *basal-bolus*), wynosi ██████████ z perspektywy płatnika publicznego (PPP), przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

3.1.3.2.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności w wariantcie bez uwzględnienia RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 103. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs MIX; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + bolus	52 139	6,847	11 040	0,084	131 419
MIX	41 099	6,763			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia mieszanek insuliny produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do insuliny posiłkowej (schemat *basal-bolus*), wynosi **131,4 tys. zł** z perspektywy płatnika publicznego (PPP), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

3.1.3.2.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

3.1.3.2.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności insuliny detemir stosowanej w schemacie intensywnej insulinoterapii (*basal-bolus*) w porównaniu z mieszankami insuliny, z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. W tabeli zamieszczono uzyskane w modelu *CORE* oszacowania całkowitych kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii, inkrementalnych kosztów i efektów strategii z zastosowaniem insuliny detemir oraz inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla rozważanej technologii.

Tabela 104. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs MIX; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + bolus	██████████	6,847	██████████	0,084	██████████
MIX	45 716	6,763			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia mieszanek insuliny produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do insuliny posiłkowej (schemat *basal-bolus*), wynosi ██████████ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

3.1.3.2.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności w wariantcie bez uwzględnienia RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 105. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs MIX; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
IDet + bolus	63 376	6,847	17 660	0,084	210 225
MIX	45 716	6,763			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikający z zastąpienia mieszanek insuliny produktem leczniczym Levemir® w terapii dodanej do insuliny posiłkowej (schemat *basal-bolus*), wynosi **210,2 tys. zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

3.1.4 Wyniki: analiza progowa

W niniejszym rozdziale przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto produktu leczniczego Levemir®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora wnioskowaną interwencją, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. 111 381 zł/QALY.

3.1.4.1 IDet + bolus vs NPH + bolus

Zestawienie cen progowych produktu leczniczego Levemir®, obliczonych w poszczególnych wariantach analizy ze względu na:

- podstawę limitu w grupie długodziałających analogów insuliny
- perspektywę kosztów (PPP+P / PP)
- instrument dzielenia ryzyka (z uwzględnieniem / bez uwzględnienia RSS)

zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 106. Oszacowanie ceny progowej produktu Levemir® (IDet + bolus vs NPH + bolus).

Podstawa limitu w grupie analogów długodziałających	Wariant analizy		Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]
	Perspektywa kosztów	RSS			
Cena podstawowa (stan istniejący)			■	■	■
Podstawę limitu wyznacza cena produktu Levemir®	płatnika publicznego (PPP)	z uwzględnieniem RSS	■	■	■
		bez uwzględnienia RSS	276,95	299,10	334,41
	wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	z uwzględnieniem RSS	■	■	■
		bez uwzględnienia RSS	192,65	208,06	236,42
Podstawę limitu wyznacza cena produktu Lantus®	płatnika publicznego (PPP)	z uwzględnieniem RSS	■		
		bez uwzględnienia RSS	Cena progowa nie istnieje		
	wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	z uwzględnieniem RSS	■	■	■
		bez uwzględnienia RSS	192,51	207,91	236,42

Maksymalna cena zbytu netto insuliny Levemir®, przy której oceniana strategia pozostaje kosztowo-efektywna przy zadanym progu równym trzykrotności PKB *per capita*, wynosi ■ w analizie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Zakładając, że podstawę limitu w grupie długodziałających analogów insuliny wyznacza cena produktu Lantus®, strategia insulinoterapii z zastosowaniem insuliny detemir pozostaje kosztowo-efektywna z perspektywy płatnika publicznego przy dowolnie wysokiej cenie zbytu netto produktu Levemir® (cena progowa nie istnieje). W przypadku, gdy podstawę limitu w grupie stanowiłby Levemir®, cena progowa z perspektywy płatnika wynosi 276,95 zł (bez RSS) [REDACTED] (z uwzględnieniem RSS).

3.1.4.2 IDet + bolus vs MIX

Zestawienie cen progowych produktu leczniczego Levemir®, obliczonych w poszczególnych wariantach analizy IDet + bolus vs mieszanki insuliny, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 107. Oszacowanie ceny progowej produktu Levemir® (IDet+bolus vs MIX).

Wariant analizy			Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]
Podstawa limitu w grupie analogów długodziałających	Perspektywa kosztów	RSS			
Cena podstawowa (stan istniejący)			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podstawę limitu wyznacza cena produktu Levemir®	płatnika publicznego (PPP)	z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		bez uwzględnienia RSS	173,11	186,96	213,72
	wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		bez uwzględnienia RSS	118,13	127,58	149,16
Podstawę limitu wyznacza cena produktu Lantus®	płatnika publicznego (PPP)	z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		bez uwzględnienia RSS	172,49	186,29	213,71
	wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		bez uwzględnienia RSS	115,57	124,81	149,16

Maksymalna cena zbytu netto insuliny Levemir®, przy której oceniana strategia pozostaje kosztowo-efektywna przy zadanym progu równym trzykrotności PKB *per capita*, wynosi [REDACTED] w analizie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Zakładając, że podstawę limitu w grupie długodziałających analogów insuliny wyznacza cena produktu Lantus®, cena progowastrategia insulinoterapii z zastosowaniem insuliny detemir pozostaje kosztowo-efektywna z perspektywy płatnika publicznego przy dowolnie wysokiej cenie zbytu netto produktu Levemir® (cena progowa nie istnieje), pod warunkiem realizacji RSS (w wariantcie bez uwzględnienia

RSS cena progowa wynosi 172,49 zł). W przypadku, gdy podstawę limitu w grupie stanowiłby Levemir®, cena progowa z perspektywy płatnika wynosi 173,11 zł (bez RSS) [REDACTED] (z uwzględnieniem RSS).

3.1.5 Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej dla porównania insuliny detemir i NPH stosowanych w schematach intensywnej insulinoterapii (insulina podstawowa + bolusowa).

Tabela 108. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej (IDet + bolus vs NPH + bolus).

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej
Charakterystyka demograficzno-kliniczna	
Wiek wyjściowy [lata]	60,0 (SD 8,9)
Czas od rozpoznania cukrzycy [lata]	14 (SD 7,8)
Odsetek mężczyzn	46%
Odsetek rasy białej	99%
Czynniki ryzyka powikłań cukrzycy	
HbA1c [%]	8,17 (SD 1,21)
Wskaźnik BMI [kg/m ²]	30,4 (SD 4,8)
Ciśnienie skurczowe krwi (SBP) [mmHg]	138 (SD 17)
Całkowity cholesterol (T-CHOL) [mg/dl]	197 (SD 46)
HDL [mg/dl]	39,4 (SD 9,7)
LDL [mg/dl]	93 (SD 27)
Trójglicerydy (TRIG) [mg/dl]	135 (SD 70)
eGFR [ml/min/1.73m ²]	77,5
HAEM [gr/dl]	14,5
WBC [10 ⁶ /ml]	6,8
Tętno [bpm]	72
Odsetek palących	15,4%
Ilość papierosów/dzień	3
Spożycie alkoholu [Oz/tydzień]	5
Historia makroangiopatii	
Zawał serca	0%
Angina	19,5%
Choroba naczyń obwodowych (PVD)	0%
Udar	0%
Niewydolność serca (HF)	0%
Migotanie przedsionków	0%
Przerost lewej komory (LVH)	0%

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	
Historia mikroangiopatii		
Mikroalbuminuria		9,6%
Znaczna proteinuria (GRP)		0%
ESRD		0%
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR)		17,2%
Retinopatia proliferacyjna (PDR)		0%
Utrata wzroku (SVL)		0%
Obrzęk płamki żółtej (ME)		0%
Zaćma		0%
Owrzodzenie bez infekcji		0%
Owrzodzenie z infekcją		0%
Owrzodzenie wyleczone		0%
Przebyta amputacja		0%
Neuropatia		19,1%
Skuteczność kliniczna (IDet vs NPH)		
Zmiana zawartości HbA1c [%]	IDet + bolus	-0,57
	NPH + bolus	-0,57
Zmiana BMI [kg/m ²]	IDet + bolus	0,2
	NPH + bolus	0,8
Liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii / 100 pacjento-lat	IDet + bolus	4
	NPH + bolus	4
Liczba epizodów objawowej/łagodnej hipoglikemii / 100 pacjento-lat	IDet + bolus	514
	NPH + bolus	781
Użyteczności		
Użyteczność wyjściowa w cukrzycy typu 2 (bez powikłań i hipoglikemii)		0,814
Redukcja użyteczności / użyteczność * związana z powikłaniami cukrzycy	Zawał mięśnia sercowego, rok 1	-0,129
	Zawał mięśnia sercowego, rok 2+	0,736
	Angina	0,682
	Niewydolność zastoinowa serca	0,633
	Udar, rok 1	-0,181
	Udar, rok 2+	0,545
	Choroba naczyń obwodowych	0,570
	Mikroalbuminuria	0,814
	Znaczny białkomoc	0,814
	Hemodializa	0,604
	Dializa otrzewnowa	0,612
	Transplantacja nerki	0,750
	Retinopatia nieproliferacyjna	0,790
	Retinopatia proliferacyjna	0,790

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	
	Obrzęk plamki żółtej	0,790	
	Znaczna utrata wzroku/ślepotą	0,670	
	Zaćma	0,620	
	Neuropatia	0,630	
	Wyleczone owrzodzenie stóp	0,814	
	Aktywne (czynne) owrzodzenie stóp	0,750	
	Amputacja, rok 1	-0,538	
	Amputacja, rok 2+	0,402	
Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem hipoglikemii	Ciężkie epizody	-0,0118	
	Łagodne/objawowe epizody	-0,0035	
Zależna od BMI zmiana użyteczności	BMI +1 jedn. (dla BMI > 25 kg/m ²)	-0,0061	
Koszty			
		PPP+P	PPP
Roczny koszt leków przeciwcukrzycowych [zł]	IDet + bolus (bez RSS)	████████	████████
	IDet + bolus (z RSS)	████████	████████
	NPH + bolus	1 798,13	1 544,36
		PPP+P	PPP
Koszty ostrych powikłań [zł]	Ciężka hipoglikemia	600,25	597,05
	Łagodna hipoglikemia	0	0
	Kwasica ketonowa / mleczanowa	2 514,44	2 514,44
	Obrzęk	4 154,60	4 154,60
		PPP+P	PPP
Koszty odległych powikłań (angiopatii) [zł]	Zawał serca	12 984,43 (Rok 1); 3 070,95 (Rok 2+)	12 857,29 (Rok 1); 2 943,81 (Rok 2+)
	Dusznicza bolesna	1 661,21	1 613,28
	Choroba naczyń obwodowych	640,67	611,74
	Niewydolność zastoinowa serca	7 756,08	7 740,85
	Udar mózgu	19 469,77 (Rok 1); 874,70 (Rok 2+)	19 454,78 (Rok 1); 859,71 (Rok 2+)
	Udar mózgu – zgon po 30 dniach	3 875,83	3 875,83
	Hemodializa	71 061,76 Rok 1); 68 322,10 (Rok 2+)	71 061,76 Rok 1); 68 322,10 (Rok 2+)
	Dializa otrzewnowa	86 464,87 Rok 1); 83 725,21 (Rok 2+)	86 464,87 Rok 1); 83 725,21 (Rok 2+)
	Transplantacja nerki	61 374,18 Rok 1); 14 373,13 (Rok 2+)	61 061,05 Rok 1); 14 060,00 (Rok 2+)
	Leczenie laserowe powikłań retinopatii	1 786,50	1 786,50

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	
	Operacja zaćmy	3 316,59 (Rok 1); 63,00 (Rok 2+)	3 313,04 (Rok 1); 63,00 (Rok 2+)
	Utrata wzroku	2 646,11 (Rok 1); 83,00 (Rok 2+)	2 646,11 (Rok 1); 83,00 (Rok 2+)
	Neuropatia	1 553,70 (Rok 1); 983,59 (Rok 2+)	1 553,70 (Rok 1); 983,59 (Rok 2+)
	Amputacja bez protezy	8 515,54	8 515,54
	Amputacja - proteza	9 767,68	9 767,68
	Leczenie gangreny	4 974,13	4 841,05
	Owrzodzenia bez zakażenia (nowe i wyleczone)	135,00	135,00
	Owrzodzenia z zakażeniem i zgorzel	4 974,13	4 841,05
	Obserwacja po cji - proteza	377,65	377,65
Koszty prowadzenia pacjenta [zł]	Leczenie statynami	207,47	68,37
	Leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny	235,80	96,18
	Zaprzestanie leczenia statynami z powodu SE's	130,75	63,71
	Diagnostyka MA	31,50	31,50
	Diagnostyka GRP	63,00	63,00
	Diagnostyka zaburzeń wzroku	31,50	31,50
	Diagnostyka neuropatii, owrzodzeń, amputacji	31,50	31,50
Dyskontowanie			
Stopa dyskontowania	Koszty	5,0%	
	Wyniki	3,5%	
Horyzont czasowy			
Horyzont czasowy		50 lat (dożywni)	

* ujemne wartości oznaczają redukcję użyteczności, a wartości dodatnie – użyteczność w danym stanie

Zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej dla porównania IDet + insulina bolusowa vs mieszanki insulinowe zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 109. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej (IDet + bolus vs MIX).

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej
Charakterystyka demograficzno-kliniczna	
Wiek wyjściowy [lata]	60,6 (SD 9,2)
Czas od rozpoznania cukrzycy [lata]	9 (SD 6,3)
Odsetek mężczyzn	58,5%
Odsetek rasy białej	99,9%
Czynniki ryzyka powikłań cukrzycy	
HbA1c [%]	8,49 (SD 1,11)
Wskaźnik BMI [kg/m ²]	30,9 (SD 4,5)
Ciśnienie skurczowe krwi (SBP) [mmHg]	138 (SD 17)
Całkowity cholesterol (T-CHOL) [mg/dl]	197 (SD 46)
HDL [mg/dl]	39,4 (SD 9,7)
LDL [mg/dl]	93 (SD 27)
Trójglicerydy (TRIG) [mg/dl]	135 (SD 70)
eGFR [ml/min/1.73m ²]	77,5
HAEM [gr/dl]	14,5
WBC [10 ⁶ /ml]	6,8
Tętno [bpm]	72
Odsetek palących	15,4%
Ilość papierosów/dzień	3
Spożycie alkoholu [Oz/tydzień]	5
Historia makroangiopatii	
Zawał serca	0%
Angina	19,5%
Choroba naczyń obwodowych (PVD)	0%
Udar	0%
Niewydolność serca (HF)	0%
Migotanie przedsionków	0%
Przerost lewej komory (LVH)	0%
Historia mikroangiopatii	
Mikroalbuminuria	9,6%
Znaczna proteinuria (GRP)	0%
ESRD	0%
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR)	17,2%
Retinopatia proliferacyjna (PDR)	0%
Utrata wzroku (SVL)	0%
Obrzęk płamki żółtej (ME)	0%
Zaćma	0%

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej
Owrzodzenie bez infekcji		0%
Owrzodzenie z infekcją		0%
Owrzodzenie wyleczone		0%
Przebyta amputacja		0%
Neuropatia		19,1%
Skuteczność kliniczna (IDet vs MIX)		
Zmiana zawartości HbA1c [%]	IDet + bolus	-1,21
	MIX	-0,75
Zmiana BMI [kg/m ²]	IDet + bolus	0,8
	MIX	0,8
Liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii / 100 pacjento-lat	IDet + bolus	3
	MIX	3
Liczba epizodów objawowej/łagodnej hipoglikemii / 100 pacjento-lat	IDet + bolus	185
	MIX	185
Użyteczności		
Użyteczność wyjściowa w cukrzycy typu 2 (bez powikłań i hipoglikemii)		0,814
Redukcja użyteczności / użyteczność * związana z powikłaniami cukrzycy	Zawał mięśnia sercowego, rok 1	-0,129
	Zawał mięśnia sercowego, rok 2+	0,736
	Angina	0,682
	Niewydolność zastoinowa serca	0,633
	Udar, rok 1	-0,181
	Udar, rok 2+	0,545
	Choroba naczyń obwodowych	0,570
	Mikroalbuminuria	0,814
	Znaczny białkomocz	0,814
	Hemodializa	0,604
	Dializa otrzewnowa	0,612
	Transplantacja nerki	0,750
	Retinopatia nieproliferacyjna	0,790
	Retinopatia proliferacyjna	0,790
	Obrzęk plamki żółtej	0,790
	Znaczna utrata wzroku/ślepotą	0,670
	Zaćma	0,620
	Neuropatia	0,630
	Wyleczone owrzodzenie stóp	0,814
	Aktywne (czynne) owrzodzenie stóp	0,750
Amputacja, rok 1	-0,538	
Amputacja, rok 2+	0,402	

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	
Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem hipoglikemii	Ciężkie epizody	-0,0118	
	Łagodne/objawowe epizody	-0,0035	
Zależna od BMI zmiana użyteczności	BMI +1 jedn. (dla BMI > 25 kg/m ²)	-0,0061	
Koszty			
		PPP+P	PPP
Roczny koszt leków przeciwcukrzycowych [zł]	IDet + bolus (bez RSS)	████████	████████
	IDet + bolus (z RSS)	████████	████████
	MIX	1 544,28	1 272,01
		PPP+P	PPP
Koszty ostrych powikłań [zł]	Ciężka hipoglikemia	600,25	597,05
	Łagodna hipoglikemia	0	0
	Kwasica ketonowa / mleczanowa	2 514,44	2 514,44
	Obrzęk	4 154,60	4 154,60
		PPP+P	PPP
Koszty odległych powikłań (angiopatii) [zł]	Zawał serca	12 984,43 (Rok 1); 3 070,95 (Rok 2+)	12 857,29 (Rok 1); 2 943,81 (Rok 2+)
	Dusznicza bolesna	1 661,21	1 613,28
	Choroba naczyń obwodowych	640,67	611,74
	Niewydolność zastoinowa serca	7 756,08	7 740,85
	Udar mózgu	19 469,77 (Rok 1); 874,70 (Rok 2+)	19 454,78 (Rok 1); 859,71 (Rok 2+)
	Udar mózgu – zgon po 30 dniach	3 875,83	3 875,83
	Hemodializa	71 061,76 Rok 1); 68 322,10 (Rok 2+)	71 061,76 Rok 1); 68 322,10 (Rok 2+)
	Dializa otrzewnowa	86 464,87 Rok 1); 83 725,21 (Rok 2+)	86 464,87 Rok 1); 83 725,21 (Rok 2+)
	Transplantacja nerki	61 374,18 Rok 1); 14 373,13 (Rok 2+)	61 061,05 Rok 1); 14 060,00 (Rok 2+)
	Leczenie laserowe powikłań retinopatii	1 786,50	1 786,50
	Operacja zaćmy	3 316,59 (Rok 1); 63,00 (Rok 2+)	3 313,04 (Rok 1); 63,00 (Rok 2+)
	Utrata wzroku	2 646,11 (Rok 1); 83,00 (Rok 2+)	2 646,11 (Rok 1); 83,00 (Rok 2+)
	Neuropatia	1 553,70 (Rok 1); 983,59 (Rok 2+)	1 553,70 (Rok 1); 983,59 (Rok 2+)
	Amputacja bez protezy	8 515,54	8 515,54
	Amputacja - proteza	9 767,68	9 767,68
	Leczenie gangreny	4 974,13	4 841,05

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	
	Owrzodzenia bez zakażenia (nowe i wyleczone)	135,00	135,00
	Owrzodzenia z zakażeniem i zgorzel	4 974,13	4 841,05
	Obserwacja po cji - proteza	377,65	377,65
Koszty prowadzenia pacjenta [zł]	Leczenie statynami	207,47	68,37
	Leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny	235,80	96,18
	Zaprzestanie leczenia statynami z powodu SE's	130,75	63,71
	Diagnostyka MA	31,50	31,50
	Diagnostyka GRP	63,00	63,00
	Diagnostyka zaburzeń wzroku	31,50	31,50
	Diagnostyka neuropatii, owrzodzeń, amputacji	31,50	31,50
Dyskontowanie			
Stopa dyskontowania	Koszty	5,0%	
	Wyniki	3,5%	
Horyzont czasowy			
Horyzont czasowy		50 lat (dożywni)	

* ujemne wartości oznaczają redukcję użyteczności, a wartości dodatnie – użyteczność w danym stanie

3.1.6 Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie najważniejszych założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.

Tabela 110. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Populacja	Populację docelową analizy stanowią chorzy na cukrzycę typu 2, leczeni wcześniej insuliną, zgodnie z aktualnym wskazaniem refundacyjnym dla długodziałających analogów insuliny: „Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii”
Interwencja i komparatory	Rozważaną interwencję stanowi zastosowanie insuliny detemir (Levemir®) jako insuliny podstawowej, dodanej do insuliny posiłkowej (schemat intensywnej insulinoterapii – <i>basal-bolus</i>) Komparatorami dla insuliny detemir w rozważanym wskazaniu były: <ul style="list-style-type: none"> ➤ ludzka insulina izofanowa (NPH) w skojarzeniu z insuliną posiłkową (bolusową) ➤ mieszanki insulin

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności obejmuje następujące porównania <ul style="list-style-type: none"> ➤ insulina detemir + insulina posiłkowa vs insulina NPH + insulina posiłkowa ➤ insulina detemir + insulina posiłkowa vs mieszanki insulin.
	<p>Jednostkę wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY).</p> <p>Pacjentom w modelu zostały przydzielone wartości początkowe użyteczności, skorygowane o wyjściową historię mikro- i makroangiopatii. Użyteczność podstawowa w cukrzycy była zmniejszana o utratę użyteczności z powodu powikłań, przy czym wartości redukcji użyteczności, uwzględnianej konsekwentnie do końca życia chorych, mogły się różnić w pierwszym i w kolejnych latach po wystąpieniu angiopatii. W modelu <i>CORE</i> założono, że w przypadku wystąpienia wielu powikłań, utrata użyteczności z nimi związana ma charakter addytywny. W modelu uwzględniono także obniżenie użyteczności z powodu epizodów łagodnej lub ciężkiej hipoglikemii, oparte na teorii występowania lęku przed hipoglikemią, a także wpływ zwiększenia BMI na jakość życia pacjenta, wyrażony utratą użyteczności za jednostkowy przyrost BMI o u chorych ze wskaźnikiem masy ciała > 25 kg/m².</p> <p>Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania insulinoterapii z udziałem leku Levemir® zamiast komparatora.</p>
Perspektywa analizy	W analizie przyjęto perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów (PPP+P), a także perspektywę tylko podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.
Horyzont czasowy	Cukrzyca typu 2 jest chorobą przewlekłą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia. W związku z tym w analizie podstawowej kosztów-użyteczności przyjęto 50-letni (przybliżający dożywotni) horyzont czasowy, zalecany przez polskie wytyczne oceny technologii medycznych w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (<i>AOTM 2010</i>).
Dyskontowanie	W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Źródła danych klinicznych	W przeprowadzonej analizie klinicznej, skuteczność insuliny detemir, stosowanej w schemacie <i>basal-bolus</i> zamiast klasycznej insuliny NPH, wykazano w trzech randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną (RCT): <i>Haak 2005</i> , <i>Rašlová 2004</i> i <i>PREDICTIVE BMI (Fajardo Montañana 2008)</i> .
Koszty leczenia	W modelu ekonomicznym wyróżnione następujące składowe kosztów bezpośrednich: <ul style="list-style-type: none"> ➤ koszty leków przeciwcukrzycowych (insuliny) ➤ koszty prowadzenia pacjenta ➤ koszty mikro- i makroangiopatii; ➤ koszty hipoglikemii. <p>Ceny jednostkowe insulin oraz preparatów doustnych leków przeciwcukrzycowych przyjęto na podstawie obowiązującej listy leków refundowanych (<i>MZ 22/02/2013</i>).</p> <p>Założono, że epizody łagodnej hipoglikemii nie wymagają nakładów opieki zdrowotnej, dlatego ostatecznie w modelu uwzględniono wyłącznie koszty dotyczące epizodów cięższej hipoglikemii.</p> <p>Koszty odległych powikłań cukrzycy (mikro- i makroangiopatii) szacowano oddzielnie dla pierwszego roku po wystąpieniu zdarzenia oraz dla kolejnych lat.</p>

Szczegółowe omówienie założeń analizy znajduje się we wcześniejszej części raportu (zob. Rozdział 1.2, Rozdział 1.3, Rozdział 3.1.1).

3.1.7 Wyniki: analiza wrażliwości

W celu oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 111. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartości przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie	
Stopa dyskontowa	Koszty	5,0%	5,0% 5,0% 0,0%	Zakres zmienności parametru został wyznaczony zgodnie z wytycznymi AOTM 2010.
	Efekty	3,5%	5,0% 0,0% 0,0%	
Koszt insulino-terapii	IDet + bolus vs NPH + bolus	Roczny koszt insuliny: IDet + bolus (bez RSS): [redacted]	Oszacowanie minimalne i oszacowanie maksymalne w oparciu o odpowiednio najniższą i najwyższą dawkę insuliny bazowych w badaniach RCT uwzględnionych w analizie: <i>Oszacowanie minimalne:</i> IDet + bolus (bez RSS): [redacted] IDet + bolus (z RSS): [redacted] NPH + bolus: 1 757,48 (PPP+P); 1 506,47 (PPP) <i>Oszacowanie maksymalne:</i> IDet + bolus (bez RSS): [redacted] IDet + bolus (z RSS): [redacted] NPH + bolus: 1 855,33 (PPP+P); 1 597,67 (PPP)	Zakres wartości w analizie wrażliwości wyznaczano, w miarę możliwości, na podstawie 95% CI lub – w przypadku braku danych odnośnie miar rozrzutu – w oparciu o skrajne wartości z pojedynczych RCT
		IDet + bolus (z RSS): [redacted]		
Skuteczność insuliny detemir w obniżaniu częstości hipoglikemii	IDet + bolus vs NPH + bolus	RR = 0,66 (wszystkie epizody)	RR: 0,57; 0,76	Zakres wartości w analizie wrażliwości wyznaczano na podstawie 95% CI dla RR, pochodzącego z metaanalizy badań RCT

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Wartości przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
Skuteczność insuliny detemir w zmniejszeniu BMI IDet + bolus vs NPH + bolus	zmiana BMI: 0,2 kg/m ² (IDet + bolus)	0,5; -0,1	Zakres wartości w analizie wrażliwości wyznaczano na podstawie 95% CI dla różnicy zmian BMI w badaniu <i>PREDICTIVE BMI</i>
Skuteczność insuliny detemir (HbA1c) IDet + bolus vs MIX	Zmiana zawartości HbA1c: -1,21% (IDet + bolus)	-0,85%; -1,57%	Zakres wartości w analizie wrażliwości wyznaczano na podstawie 95% CI dla różnicy zmian HbA1c (obliczonej w oparciu o wartość p=0,0129)
Utrata użyteczności związana z łagodnymi epizodami hipoglikemii	-0,0035 QALY / epizod	-0,0033; -0,007	Zakres zmienności w oparciu o badania odnalezione w ramach przeglądu użyteczności
Zmiana użyteczności związana ze wzrostem BMI	-0,0061 za każdą jednostkę [1 kg/m ²] powyżej BMI=25 kg/m ²	Oszacowanie minimalne: 0 (brak wpływu BMI na QALY) Oszacowanie maksymalne: -0,0472 za jednostkowy (1 kg/m ²) wzrost BMI względem stanu wyjściowego	Zależność między wskaźnikiem masy ciała a użytecznością może nie istotna klinicznie w przypadku niewielkich zmian w masie ciała; rozważany wariant ma na celu ocenę wpływu przyjętego założenia na łączny efekt inkrementalny i w konsekwencji na wartość ICUR dla terapii IDet Maksymalne oszacowanie odnalezione w ramach przeglądu literatury (<i>Lane 2014</i>)
Naturalna progresja HbA1c	W oparciu o model efektów losowych na podstawie badania UKPDS (domyślny model w <i>CORE</i>)	Założenie liniowej progresji HbA1c (0,15% / rok) na podstawie badania UKPDS	W modelu <i>CORE</i> dostępne są opcjonalne modele naturalnej progresji HbA1c; model liniowy zakłada utrzymywanie bezwzględnej różnicy w HbA1c, uzyskanej wskutek leczenia, na stałym poziomie, podczas gdy model podstawowy jest konserwatywny z punktu widzenia terapii poprawiającej kontrolę glikemii (różnice w HbA1c zmniejszają się z czasem); celem rozważanego wariantu była ocena wpływu wyboru modelu progresji HbA1c na wyniki analizy

3.1.7.1 IDet + bolus vs NPH + bolus

3.1.7.1.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

3.1.7.1.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Tabela 112. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Cena progowa Levemir® [zł] *									
	Koszty – IDet+bolus [zł]	Koszty – NPH+bolus [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet+bolus [QALY]	Efekty – NPH+bolus [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
Wariant podstawowy	████	44 810	████	6,733	6,581	0,152	████		████	████
dyskontowanie 5 i 5%	████	44 810	████	5,976	5,843	0,132	████	████	████	████
dyskontowanie 5 i 0%	████	44 810	████	9,351	9,130	0,221	████	████	████	████
brak dyskontowania	████	86 439	████	9,351	9,130	0,221	████	████	████	████
min. koszty insulinoterapii	████	44 429	████	6,733	6,581	0,152	████	████	████	████
max. koszty insulinoterapii	████	45 346	████	6,733	6,581	0,152	████	████	████	████
min. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	████	44 810	████	6,702	6,581	0,121	████	████	████	████
max. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	████	44 810	████	6,760	6,581	0,179	████	████	████	████
min. efekt IDet w zakresie BMI	████	44 810	████	6,706	6,581	0,125	████	████	████	████
max. efekt IDET w zakresie BMI	████	44 810	████	6,754	6,581	0,173	████	████	████	████
min. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	████	44 810	████	6,744	6,598	0,146	████	████	████	████
max. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	████	44 810	████	6,504	6,250	0,254	████	████	████	████

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet+bolus [zł]	Koszty – NPH+bolus [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet+bolus [QALY]	Efekty – NPH+bolus [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
brak wpływu BMI na jakość życia	████	44 810	████	7,118	7,000	0,118	████	████	████	████
max. wpływ BMI na jakość życia	████	44 810	████	7,010	6,567	0,443	████	████	████	████

* Cena zbytu netto za opakowanie Levemir®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

** dla dowolnie wysokiej ceny zbytu netto produktu Levemir®, strategia IDet + bolus pozostaje kosztowo-efektywna z perspektywy płatnika

3.1.7.1.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Tabela 113. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet+bolus [zł]	Koszty – NPH+bolus [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet+bolus [QALY]	Efekty – NPH+bolus [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
Wariant podstawowy	55 130	44 810	10 320	6,733	6,581	0,152	68 010		276,93	nie istnieje **
dyskontowanie 5 i 5%	55 130	44 810	10 320	5,976	5,843	0,132	77 957	14,6%	251,06	nie istnieje **
dyskontowanie 5 i 0%	55 130	44 810	10 320	9,351	9,130	0,221	46 701	-31,3%	369,43	nie istnieje **
brak dyskontowania	103 437	86 439	16 998	9,351	9,130	0,221	76 923	13,1%	253,68	nie istnieje **
min. koszty insulinoterapii	52 884	44 429	8 455	6,733	6,581	0,152	55 722	-18,1%	314,31	nie istnieje **
max. koszty insulinoterapii	57 532	45 346	12 186	6,733	6,581	0,152	80 311	18,1%	247,69	nie istnieje **
min. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	55 130	44 810	10 320	6,702	6,581	0,121	85 078	25,1%	236,26	nie istnieje **
max. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	55 130	44 810	10 320	6,760	6,581	0,179	57 613	-15,3%	313,51	nie istnieje **

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet+bolus [zł]	Koszty – NPH+bolus [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet+bolus [QALY]	Efekty – NPH+bolus [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lan- tus®
min. efekt IDet w zakresie BMI	55 072	44 810	10 263	6,706	6,581	0,125	81 873	20,4%	242,42	nie istnieje **
max. efekt IDET w zakresie BMI	55 123	44 810	10 313	6,754	6,581	0,173	59 675	-12,3%	305,13	nie istnieje **
min. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	55 130	44 810	10 320	6,744	6,598	0,146	70 722	4,0%	269,15	nie istnieje **
max. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	55 130	44 810	10 320	6,504	6,250	0,254	40 699	-40,2%	412,96	nie istnieje **
brak wpływu BMI na jakość życia	55 130	44 810	10 320	7,118	7,000	0,118	87 777	29,1%	231,28	nie istnieje **
max. wpływ BMI na jakość życia	55 130	44 810	10 320	7,010	6,567	0,443	23 315	-65,7%	665,56	nie istnieje **

* Cena zbytu netto za opakowanie Levemir®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

** dla dowolnie wysokiej ceny zbytu netto produktu Levemir®, strategia IDet + bolus pozostaje kosztowo-efektywna z perspektywy płatnika

3.1.7.1.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

3.1.7.1.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Tabela 114. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet+bolus [zł]	Koszty – NPH+bolus [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet+bolus [QALY]	Efekty – NPH+bolus [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
Wariant podstawowy	████	49 264	████	6,733	6,581	0,152	████	████	████	████	████
dyskontowanie 5 i 5%	████	49 264	████	5,976	5,843	0,132	████	████	████	████	████
dyskontowanie 5 i 0%	████	49 264	████	9,351	9,130	0,221	████	████	████	████	████
brak dyskontowania	████	93 945	████	9,351	9,130	0,221	████	████	████	████	████
min. koszty insulinoterapii	████	48 855	████	6,733	6,581	0,152	████	████	████	████	████
max. koszty insulinoterapii	████	49 838	████	6,733	6,581	0,152	████	████	████	████	████
min. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	████	49 264	████	6,702	6,581	0,121	████	████	████	████	████
max. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	████	49 264	████	6,760	6,581	0,179	████	████	████	████	████
min. efekt IDet w zakresie BMI	████	49 264	████	6,706	6,581	0,125	████	████	████	████	████
max. efekt IDET w zakresie BMI	████	49 264	████	6,754	6,581	0,173	████	████	████	████	████
min. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	████	49 264	████	6,744	6,598	0,146	████	████	████	████	████
max. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	████	49 264	████	6,504	6,250	0,254	████	████	████	████	████
brak wpływu BMI na jakość życia	████	49 264	████	7,118	7,000	0,118	████	████	████	████	████
max. wpływ BMI na jakość życia	████	49 264	████	7,010	6,567	0,443	████	████	████	████	████

* Cena zbytu netto za opakowanie Levemir®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

3.1.7.1.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Tabela 115. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet+bolus [zł]	Koszty – NPH+bolus [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet+bolus [QALY]	Efekty – NPH+bolus [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
Wariant podstawowy	67 455	49 264	18 191	6,733	6,581	0,152	119 884		192,65	192,51
dyskontowanie 5 i 5%	67 455	49 264	18 191	5,976	5,843	0,132	137 420	14,6%	174,54	173,96
dyskontowanie 5 i 0%	67 455	49 264	18 191	9,351	9,130	0,221	82 322	-31,3%	257,39	258,88
brak dyskontowania	123 858	93 945	29 913	9,351	9,130	0,221	135 369	12,9%	176,34	175,80
min. koszty insulinoterapii	64 163	48 855	15 308	6,733	6,581	0,152	100 883	-15,8%	218,83	219,35
max. koszty insulinoterapii	70 977	49 838	21 138	6,733	6,581	0,152	139 307	16,2%	172,22	171,58
min. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	67 455	49 264	18 191	6,702	6,581	0,121	149 971	25,1%	164,17	163,33
max. efekt IDet w zakresie hipoglikemii	67 455	49 264	18 191	6,760	6,581	0,179	101 558	-15,3%	218,25	218,77
min. efekt IDet w zakresie BMI	67 379	49 264	18 116	6,706	6,581	0,125	144 524	20,6%	168,55	167,82
max. efekt IDET w zakresie BMI	67 453	49 264	18 190	6,754	6,581	0,173	105 253	-12,2%	212,37	212,73
min. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	67 455	49 264	18 191	6,744	6,598	0,146	124 666	4,0%	187,20	186,93
max. redukcja użyteczności związana z hipoglikemią	67 455	49 264	18 191	6,504	6,250	0,254	71 742	-40,2%	287,87	290,12
brak wpływu BMI na jakość życia	67 455	49 264	18 191	7,118	7,000	0,118	154 729	29,1%	160,69	159,76
max. wpływ BMI na jakość życia	67 455	49 264	18 191	7,010	6,567	0,443	41 098	-65,7%	464,68	471,35

* Cena zbytu netto za opakowanie Levemir®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

3.1.7.2 IDet + bolus vs MIX

3.1.7.2.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

3.1.7.2.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Tabela 116. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs MIX; PPP; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet + bolus [zł]	Koszty – MIX [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet + bolus [QALY]	Efekty – MIX [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	
									Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
Wariant podstawowy	████	41 099	████	6,847	6,763	0,084	████		████	████
dyskontowanie 5 i 5%	████	41 099	████	6,074	6,004	0,070	████	████	████	████
dyskontowanie 5 i 0%	████	41 099	████	9,523	9,388	0,135	████	████	████	████
brak dyskontowania	████	80 010	████	9,523	9,388	0,135	████	████	████	████
min. efekt IDet w zakresie kontroli glikemii (HbA1c)	████	41 099	████	6,781	6,763	0,018	████	████	████	████
max. efekt IDet w zakresie kontroli glikemii (HbA1c)	████	41 099	████	6,910	6,763	0,147	████	████	████	████
liniowa progresja naturalna HbA1c	████	42 460	████	6,894	6,701	0,194	████	████	████	████

* Cena zbytu netto za opakowanie Levemir®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

** dla dowolnie wysokiej ceny zbytu netto produktu Levemir®, strategia IDet + bolus pozostaje kosztowo-efektywna z perspektywy płatnika

3.1.7.2.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Tabela 117. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs MIX; PPP; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet + bolus [zł]	Koszty – MIX [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet + bolus [QALY]	Efekty – MIX [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
Wariant podstawowy	52 139	41 099	11 040	6,847	6,763	0,084	131 419			173,11	172,49
dyskontowanie 5 i 5%	52 139	41 099	11 040	6,074	6,004	0,070	156 745	19,3%		150,77	149,58
dyskontowanie 5 i 0%	52 139	41 099	11 040	9,523	9,388	0,135	81 660	-37,9%		257,38	nie istnieje **
brak dyskontowania	98 418	80 010	18 408	9,523	9,388	0,135	136 160	3,6%		167,84	167,09
min. efekt IDet w zakresie kontroli glikemii (HbA1c)	52 373	41 099	11 274	6,781	6,763	0,018	633 402	382,0%		62,19	nie istnieje **
max. efekt IDet w zakresie kontroli glikemii (HbA1c)	51 956	41 099	10 857	6,910	6,763	0,147	74 086	-43,6%		278,29	nie istnieje **
liniowa progresja naturalna HbA1c	52 429	42 460	9 970	6,894	6,701	0,194	51 475	-60,8%		369,19	nie istnieje **

* Cena zbytu netto za opakowanie Levemir®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

** dla dowolnie wysokiej ceny zbytu netto produktu Levemir®, strategia IDet + bolus pozostaje kosztowo-efektywna z perspektywy płatnika

3.1.7.2.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

3.1.7.2.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Tabela 118. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs MIX; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Cena progowa Levemir® [zł] *									
	Koszty – IDet + bolus [zł]	Koszty – MIX [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet + bolus [QALY]	Efekty – MIX [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
Wariant podstawowy	████	45 716	████	6,847	6,763	0,084	████	████	████	████
dyskontowanie 5 i 5%	████	45 716	████	6,074	6,004	0,070	████	████	████	████
dyskontowanie 5 i 0%	████	45 716	████	9,523	9,388	0,135	████	████	████	████
brak dyskontowania	████	87 773	████	9,523	9,388	0,135	████	████	████	████
min. efekt IDet w zakresie kontroli glikemii (HbA1c)	████	45 716	████	6,781	6,763	0,018	████	████	████	████
max. efekt IDet w zakresie kontroli glikemii (HbA1c)	████	45 716	████	6,910	6,763	0,147	████	████	████	████
liniowa progresja naturalna HbA1c	████	47 026	████	6,894	6,701	0,194	████	████	████	████

* Cena zbytu netto za opakowanie Levemir®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

3.1.7.2.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

Tabela 119. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs MIX; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).

Wariant analizy wrażliwości	Koszty – IDet + bolus [zł]	Koszty – MIX [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – IDet + bolus [QALY]	Efekty – MIX [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR [%]	Cena progowa Levemir® [zł] *	Wariant 1: Podstawa limitu - Levemir®	Wariant 2: Podstawa limitu - Lantus®
Wariant podstawowy	63 376	45 716	17 660	6,847	6,763	0,084	210 225			118,13	115,57
dyskontowanie 5 i 5%	63 376	45 716	17 660	6,074	6,004	0,070	250 738	19,3%		102,87	99,53
dyskontowanie 5 i 0%	63 376	45 716	17 660	9,523	9,388	0,135	130 629	-37,9%		176,56	176,01
brak dyskontowania	117 073	87 773	29 300	9,523	9,388	0,135	216 728	3,1%		114,37	111,62
min. efekt IDet w zakresie kontroli glikemii (HbA1c)	63 553	45 716	17 837	6,781	6,763	0,018	1 002 162	376,7%		42,28	34,50
max. efekt IDet w zakresie kontroli glikemii (HbA1c)	63 254	45 716	17 538	6,910	6,763	0,147	119 680	-43,1%		190,98	190,81
liniowa progresja naturalna HbA1c	63 673	47 026	16 648	6,894	6,701	0,194	85 957	-59,1%		254,34	255,75

* Cena zbytu netto za opakowanie Levemir®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progę kosztowej efektywności (111 381 zł/QALY)

3.2 Submodele powikłań cukrzycowych w modelu *CORE*

Zawał mięśnia sercowego (MI – Myocardial Infarction)

W submodelu zawału mięśnia sercowego pacjenci mogą znaleźć się w jednym z trzech stanów: brak przebytych MI, przebyte MI, śmierć w wyniku MI. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami oraz korekty ryzyka (bazujące na charakterystyce pacjentów lub terapii) są takie same dla pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2. Użytkownicy mogą dokonywać wyboru funkcji ryzyka użytej w celu obliczenia prawdopodobieństwa MI (Framingham lub UKPDS). Kalkulacje wykorzystujące funkcje ryzyka Framingham oparte są na modelu regresji proporcjonalnego hazardu - publikacja *D'Agostino 2000*, wykorzystującym dane z badania Framingham. Model regresji oszacowuje prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, włączając anginę, MI, zgon z przyczyn sercowych. Model ten jest wykorzystywany do oddzielnych obliczeń prawdopodobieństw początkowych lub następujących po sobie przypadków dla pacjentów obu płci. Model ryzyka pochodzący z badania UKPDS bierze pod uwagę poziom HbA1c, ciśnienia skurczowego krwi, lipidów (całkowity cholesterol w stosunku do HDL), wiek, płeć, ewentualne palenie, rasę, i czas, który upłynął od momentu zdiagnozowania cukrzycy, w celu obliczenia prawdopodobieństwa pierwszego MI.

W sposób opisany powyżej obliczane jest prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego zawału. Na podstawie *Herlitz 1996* zakłada się, że ryzyko wystąpienia kolejnego MI jest jednakowe dla kobiet i mężczyzn. Prawdopodobieństwo śmierci w wyniku MI, zależne od czasu, który upłynął od MI, zaczerpnięto z kilku opublikowanych źródeł. Prawdopodobieństwo nagłej śmierci po zawale mięśnia sercowego wynosi w przybliżeniu 0,393 dla mężczyzn oraz 0,364 dla kobiet. Dla przypadku zgonu w ciągu 12 miesięcy od MI, szacowane są oddzielne (zmiennie z wiekiem) prawdopodobieństwa dla mężczyzn i kobiet, oraz dla pierwszego i kolejnego MI. Prawdopodobieństwa te ustalono w oparciu o dane z badań DIGAMI i dopasowano stosownie do wieku i płci. Prawdopodobieństwa zgonu różnią się zależnie od tego, czy pacjenci poddawani byli konwencjonalnej czy też intensywnej terapii insulinowej po MI. Intensywna terapia insulinowa obejmuje wielokrotne codzienne pomiary stężenia glukozy we krwi oraz ścisły nadzór medyczny.

Korekty ryzyka w submodelu MI mogą być przeprowadzane z uwzględnieniem kontroli glikemicznej, zastosowania aspiryny, terapii ACEI i statynowej, funkcji nerek, i są stosowane oddzielnie dla ryzyka pierwszego MI, kolejnego MI, nagłej śmierci, śmierci w okresie do 12 miesięcy i w długoterminowej perspektywie czasowej po MI. Domyślne korekty ryzyka w *CORE Diabetes Model*, o ile nie zostanie to inaczej określone, są stosowane jednakowo w przypadku cukrzycy typu 1 i typu 2.

Angina

W skład submodelu anginy wchodzi dwa stany: brak przebytej anginy, angina przebyta w przeszłości. Prawdopodobieństwa przejść między stanami są jednakowe dla pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2. Kalkulacje dotyczące prawdopodobieństwa rozwoju anginy oparte są na modelu regresji proporcjonalnego hazardu opublikowanym przez *D'Agostino 2000*, wykorzystującym dane z badania Framingham. Model oszacowuje prawdopodobieństwa wystąpienia choroby wieńcowej serca w tym MI, anginy lub nagłego/nienagłego zgonu z przyczyn sercowych. Prawdopodobieństwo jest następnie przemnażane przez wartość odsetka pacjentów z anginą (spośród wszystkich pacjentów, u których stwierdzono chorobę wieńcową serca) w celu wyznaczenia prawdopodobieństwa rozwoju anginy. Ustawienia domyślne odsetka pacjentów, u których rozwija się angina wynoszą 0,42 oraz 0,621, odpowiednio dla mężczyzn i kobiet. Pozostałe szczegóły odnośnie modelu regresji zawarte zostały w sekcji dotyczącej submodelu zawału serca mięśniowego.

Użytkownicy mogą ponadto ustalać mnożniki ryzyka dla choroby układu krążenia związane z wystąpieniem choroby nerek, jako że rozwój mikroalbuminurii, proteinurii oraz schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) są przyczynami wzrostu ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia.

Niewydolność zastoinowa serca (CHF – Congestive Heart Failure)

Submodel niewydolności zastoinowej serca (CHF) składa się z trzech stanów: brak CHF w przeszłości, CHF w przeszłości, zgon w wyniku CHF. Model regresji logistycznej stworzony w oparciu o badania Framingham wykorzystany został w celu wygenerowania profilu ryzyka CHF, uwzględniającego wiek, przerost lewej komory serca, częstość akcji serca, ciśnienie skurczowe krwi, wcześniej istniejącą CHF, wady zastawki i cukrzycę.

Prawdopodobieństwo zgonu w następstwie CHF jest indeksowane przy użyciu czasu i wieku dla mężczyzn i kobiet. Korekty ryzyka wystąpienia CHF w oparciu o poziom HbA1c mogą zostać przeprowadzone oddzielnie dla pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2. Dla pacjentów z cukrzycą typu 1, ze względu na brak dostępnych danych klinicznych określających związek między poprawą kontroli glikemicznej i chorobą układu krążenia, wartością domyślną tego parametru jest 1 (brak wpływu). Zmiana ryzyka o 16%, odpowiadająca zmianie poziomu HbA1c o 1%, jest ustawieniem domyślnym dla pacjentów z cukrzycą typu 2 (dane z badania UKPDS 35 – *Stratton 2000*). W modelu *CORE* istnieje również możliwość korygowania ryzyka wystąpienia CHF oraz zgonu w wyniku CHF w zależności od leczenia aspiryną, ACEI oraz statynami i ze względu na grupę etniczną. W ustawieniach domyślnych te korekty ryzyka są pomijane, z wyjątkiem prawdopodobieństwa zgonu po CHF w przypadku terapii ACEI (w

oparciu o dane z badania *HOPE 2000*, z terapią ACEI dla kobiet i mężczyzn z cukrzycą typu 1 i typu 2, związane jest obniżenie ryzyka zgonu po CHF o 24%).

Udar

Submodel udaru złożony jest z trzech stanów: brak udaru w przeszłości, udar w przeszłości oraz zgon na skutek udaru. Pacjenci po przebytych udarach przechodzą do (lub pozostają w) stanu „udar w przeszłości”, jeżeli przeżyją przynajmniej 12 miesięcy po udarze. W submodelu udaru prawdopodobieństwa przejść i korekty ryzyka są takie same dla pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2.

Podobnie jak w submodelu MI, prawdopodobieństwa wystąpienia udaru mogą być wyznaczone na dwa sposoby: z wykorzystaniem funkcji ryzyka Framingham lub UKPDS (zależnie od wyboru użytkownika). Prawdopodobieństwa wystąpienia kolejnego udaru w modelu *CORE* ustalono w oparciu o dane dotyczące populacji Rochester – publikacja *Petty 1998*, i są zależne od czasu, który upłynął od pierwszego udaru. Prawdopodobieństwa przejść dla zgonu w okresie do 30 dni po udarze są różne dla kobiet i mężczyzn oraz dla pierwszego i kolejnego udaru i są oparte na tej samej populacji. Prawdopodobieństwa zgonu w okresie do 12 miesięcy po udarze przyjęto na podstawie danych dotyczących populacji Rochester opublikowanych przez *Sprafka 1994*. Prawdopodobieństwa te są różne dla kobiet i mężczyzn, i są zależne od wieku. Prawdopodobieństwa przejść dla zgonu w wyniku długoterminowych powikłań po udarze pochodzą z tego samego badania.

Korekty ryzyka w przypadku prawdopodobieństwa pierwszego udaru a także ponownego udaru przeprowadzono uwzględniając stosowanie aspiryny, terapii ACEI i statynowej oraz funkcjonowanie nerek.

Choroba naczyń obwodowych (PVD – Peripheral Vascular Disease)

Submodel choroby naczyń obwodowych (PVD) składa się z dwóch stanów: brak PVD oraz wystąpienie PVD. Prawdopodobieństwa przejść między stanami oraz korekty ryzyka w modelu są takie same dla pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2. Aby stworzyć profil ryzyka dla PVD, zastosowano model regresji logistycznej oparty na danych z badania Framingham, biorący pod uwagę ryzyko związane z płcią, wiekiem, ciśnieniem krwi, nadciśnieniem, cukrzycą, paleniem, cholesterolem i towarzyszącą chorobą serca.

Korekty prawdopodobieństwa przeprowadzono dla poziomów HbA1c i zastosowano wyłącznie dla pacjentów z cukrzycą typu 2 (na podstawie danych z badania UKPDS (*Stratton 2001*)).

Neuropatia

Submodel neuropatii jest modelem dwustanowym: brak neuropatii i wystąpienie neuropatii. Wyjściowe rozpowszechnienie neuropatii zdefiniowane jest oddzielnie dla cukrzycy typu 1 i typu 2, w obu przypadkach zależne jest od czasu trwania choroby (dane z badania Diabetes Control and Complications (DCCT 1995) dla cukrzycy typu 1 oraz badania *Partanen 1995* dla cukrzycy typu 2). Prawdopodobieństwa przejść dla stanu wystąpienie neuropatii dla pacjentów z cukrzycą typu 1 są również oparte na danych DCCT i zależne od czasu trwania cukrzycy oraz od rodzaju stosowanej terapii insuliny (konwencjonalnej lub intensywnej). W przypadku cukrzycy typu 2, prawdopodobieństwa przejść zaczerpnięto z danych opublikowanych przez *Partanen 1995*.

Korekty ryzyka przeprowadzono dla kontroli glikemicznej. Na podstawie badania DCCT, w przypadku cukrzycy typu 1 korekty ryzyka wykonano ze względu na poziom HbA1c oraz rodzaj terapii (konwencjonalna lub intensywna). W przypadku cukrzycy typu 2 korekty ryzyka ze względu na zmianę HbA1c oraz ciśnienia skurczowego krwi zaczerpnięto z UKPDS. Korekty ryzyka ze względu na grupę etniczną ustalono na podstawie danych epidemiologicznych z USA.

Owrzodzenie stóp/amputacja

W submodelu owrzodzenia stóp możliwe jest przebywanie w jednym z dziewięciu stanów: brak owrzodzenia stóp, owrzodzenie niezainfekowane, owrzodzenie zainfekowane, wyleczone owrzodzenie, niezainfekowane powtórne owrzodzenie, zainfekowane powtórne owrzodzenie, gangrena, przebyta amputacja, zgon (zwiększone ryzyko zgonu przy amputacji/infekcji). Prawdopodobieństwa przejść między stanami oraz korekty ryzyka są takie same dla cukrzycy typu 1 i typu 2.

Początkowy podział pacjentów pomiędzy stanem owrzodzenia niezainfekowanego, owrzodzenia zainfekowanego, wyleczonego owrzodzenia oraz przebytej amputacji może być definiowany przez użytkownika. Prawdopodobieństwo rozwoju owrzodzenia stóp i postępowania choroby aż do amputacji kończyny dolnej ma związek z chorobą naczyń obwodowych (PVD) oraz neuropatią. Opierając się na danych z publikacji *Tennvall 2001*, prawdopodobieństwa rozwoju owrzodzenia stóp są indeksowane ze względu na poziom ryzyka u poszczególnych pacjentów (niskie, umiarkowane, wysokie). Pacjenci niskiego ryzyka to osoby, które nie doświadczyły w przeszłości PVD ani neuropatii, pacjenci umiarkowanego ryzyka to osoby, które doświadczyły w przeszłości neuropatii bądź też PVD, wreszcie pacjenci wysokiego ryzyka to osoby, które doświadczyły zarówno neuropatii jak i PVD.

Retinopatia

W submodelu retinopatii pacjenci mogą znajdować się w jednym ze stanów chorobowych (brak retinopatii, retinopatia nieproliferacyjna [BDR – Background Diabetic Retinopathy], retinopatia proliferacyjna [PDR – Proliferative Diabetic Retinopathy], utrata wzroku [SVL – Severe Vision Loss]), uwzględniane są również badania przesiewowe, diagnostyka oraz leczenie.

W przypadku modelowania cukrzycy typu 1, prawdopodobieństwa przejść opierają się na opublikowanych danych w badaniu *DCCT 1995a* oraz indeksowane są ze względu na fakt poddawania pacjentów konwencjonalnej lub intensywnej insulinoterapii i czas trwania retinopatii (0-9 lat jest utożsamiane z prawdopodobieństwami pierwotnego zapobiegania; powyżej 9 lat jest utożsamiane z prawdopodobieństwami wtórnej interwencji). Prawdopodobieństwa uwzględniają odsetek badanych przesiewowo, odsetek wykrywalności oraz leczenie laserowe.

W cukrzycy typu 1 prawdopodobieństwa przejścia są korygowane ze względu na poziom stężenia HbA1c, ciśnienie skurczowe krwi, terapię ACEI oraz leczenie.

W przypadku cukrzycy typu 2 prawdopodobieństwa przejścia w submodelu retinopatii oparte są na danych z Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) [*Javitt 1994, Klein 1989*] i są indeksowane ze względu na czas trwania cukrzycy.

Obrzęk plamki żółtej

Submodel obrzęku plamki żółtej składa się z trzech stanów: brak obrzęku plamki żółtej, obrzęk plamki żółtej oraz utrata wzroku (SVL). Prawdopodobieństwo wystąpienia obrzęku plamki żółtej i progresji do SVL u pacjentów z cukrzycą typu 1 ustalone zostały na podstawie danych dotyczących długoterminowych powikłań, pochodzących z badań DCCT. Prawdopodobieństwa przejść indeksowane są ze względu na czas trwania cukrzycy oraz rodzaj stosowanej kontroli glikemicznej (konwencjonalnej lub intensywnej). Prawdopodobieństwa przejścia w przypadku cukrzycy typu 2 ustalono na podstawie danych z badania *Javitt 1994* i są również indeksowane ze względu na czas trwania cukrzycy.

Korekty ryzyka dla pojawienia się obrzęku plamki żółtej u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykonano ze względu na poziom stężenia HbA1c oraz ciśnienia skurczowego krwi (na podstawie badań DCCT i UKPDS). Dla pacjentów z cukrzycą typu 2, mnożniki ryzyka dla korekty stężenia HbA1c zaczerpnięte zostały z publikacji UKPDS 50 (*Stratton 2001*), a dla ciśnienia skurczowego krwi - z UKPDS 36 (*Adler 2000*). Korekty ryzyka wystąpienia obrzęku plamki żółtej dla poszczególnych grup etnicznych, ustalono

ne na podstawie danych epidemiologicznych z USA (*Gohdes 1995, Stern 1995, Stratton 2001*), są jednakowe dla cukrzycy typu 1 i typu 2.

Zaćma

Submodel zaćmy składa się z trzech stanów: brak zaćmy, pierwsza zaćma z operacją, druga zaćma z operacją. W przypadku cukrzycy typu 1 domyślne prawdopodobieństwa wystąpienia pierwszej i kolejnej zaćmy pochodzą z badań opublikowanych w Wielkiej Brytanii przez *Janghorbani 2000*. Domyślne prawdopodobieństwa wystąpienia zaćmy po raz pierwszy, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn z cukrzycą typu 2, pochodzą z badania UKPDS 33 (*UKPDS Group 1998*). Prawdopodobieństwa rozwoju kolejnej zaćmy są takie same, jak w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 1.

Domyślnie korekta ryzyka dla poziomu stężenia HbA1c jest pomijana dla pacjentów z cukrzycą typu 1 (brak danych klinicznych). Korekty ryzyka dla pacjentów z cukrzycą typu 2 oparte zostały na danych z badania UKPDS i są takie same w przypadku pierwszej i kolejnej zaćmy.

Nefropatia

W submodelu nefropatii możliwe jest wystąpienie jednego z siedmiu stanów: brak powikłań nerkowych, mikroalbuminuria, znaczny białkomocz (proteinuria), schyłkowa niewydolność nerek - ESRD (albo hemodializa, dializa otrzewnowa albo transplantacja nerki) oraz zgon następujący w wyniku ESRD. Leczenie w celu zapobiegania lub opóźnienia progresji nefropatii, inne niż kontrola glikemii i ciśnienia krwi, zostało również uwzględnione w modelu (np. leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI) lub terapia blokerami receptora angiotensyny). Mikroalbuminuria zdefiniowana jest jako wydzielenie z moczem 30-300 mg albuminy na dobę, natomiast proteinuria - ponad 300 mg albuminy na dobę.

W przypadku cukrzycy typu 1, dane odnośnie zapadalności na mikroalbuminurię oraz proteinurię zaczerpnięto z badania DCCT, w celu wyznaczenia prawdopodobieństw przejścia dla pacjentów otrzymujących konwencjonalną lub intensywną insulinoterapię. Prawdopodobieństwa progresji ze stanu proteinurii do stanu ESRD w modelu *CORE* ustalono w oparciu o dane na temat łącznego jej występowania dla pacjentów z cukrzycą typu 2 w populacji Rochester (patrz *Palmer 2004a*, zał. 6).

Korekty ryzyka dla prawdopodobieństw przejścia w przypadku cukrzycy typu 1 w submodelu nefropatii realizowane są ze względu na poziom HbA1c, ciśnienie skurczowe krwi oraz terapię ACEI.

Prawdopodobieństwa przejścia dla pacjentów z cukrzycą typu 2 zostały obliczone w oparciu o dane kliniczne opublikowane przez *Ravid 1993*, *Lewis 1993*, *Wolfe 1999* oraz pochodzące z populacji Rochester (patrz *Palmer 2004a*, zał. 6).

Hipoglikemia

W submodelu hipoglikemii pacjenci mogą znajdować się w dwóch stanach: przeżycie i zgon (w wyniku hipoglikemii). U pacjentów znajdujących się w stanie „przeżycie” mogą wystąpić epizody ciężkiej hipoglikemii (wymagające interwencji medycznej), co może skutkować przejściem do stanu „zgon” lub pozostaniem w stanie „przeżycie”. Dla pacjentów z cukrzycą typu 1, prawdopodobieństwo wystąpienia epizodów hipoglikemii jest zależne od typu i intensywności terapii insulinowej. Model *CORE* korzysta z dwóch metod obliczeń prawdopodobieństw przejść, opartych na poziomie HbA1c oraz wieku.

Dla pacjentów z cukrzycą typu 2, prawdopodobieństwa są zależne od leków i różne dla poważnych epizodów hipoglikemii wśród pacjentów przyjmujących metforminę, sulfonilomocznik, insulinę lub akarbozę lub inne leczenie (dane z UKPDS).

Prawdopodobieństwo zgonu w wyniku epizodów hipoglikemii zaczerpnięto z badania DCCT dla cukrzycy typu 1. W przypadku cukrzycy typu 2, prawdopodobieństwa wystąpienia poważnych epizodów hipoglikemii zostały ustalone w oparciu o opublikowane dane z Polski (*Stepka 1993*) i Izraela (*Ben Ami 1999*). Na prawdopodobieństwo zgonu w wyniku hipoglikemii nie ma wpływu żaden inny parametr w *CORE Diabetes Model*.

Korektę ryzyka wystąpienia przypadków hipoglikemii przeprowadzono dla terapii ACEI (prowadzącej do wzrostu ryzyka wystąpienia poważnych epizodów hipoglikemii w związku z nadwrażliwością na insulinę obserwowaną przy stosowaniu ACEI) na podstawie publikacji *Morris 1997* oraz *Herings 1995*.

Kwasica ketonowa

Submodel kwasicy ketonowej ma zastosowanie tylko w modelowaniu cukrzycy typu 1 i jest bardzo prostym dwustanowym modelem: „żywy” i „zgon” (w wyniku kwasicy ketonowej). Pacjenci w stanie „żywy” mogą zapaść na kwaśnicę ketonową, co może skutkować śmiercią (przejściem do stanu „zgon”) lub przeżyciem (pozostaniem w stanie „żywy”). Prawdopodobieństwo wystąpienia przypadków kwasicy ketonowej może być ustalane oddzielnie dla konwencjonalnej i intensywnej kontroli glikemicznej i może być zależne od czasu trwania cukrzycy. Ustawienia domyślne w modelu *CORE* są oparte danych DCCT, jednak mogą być dopasowywane tak, by uwzględniać wielokrotne codzienne

zastrzyki, bądź też ciągłe podskórne wlewy insuliny lub inne interwencje z różnym ryzykiem kwasicy ketonowej. Prawdopodobieństwo zgonu w wyniku kwasicy ketonowej określono na podstawie danych opublikowanych w Australii i odpowiada ono śmiertelności równej 2,7% (*MacIsaac 2002*), jednak może osiągnąć poziom 5% (*Umpierrez 1996*).

Kwasica mleczanowa

Submodel kwasicy mleczanowej stosowany jest wyłącznie w modelowaniu cukrzycy typu 2, i podobnie jak submodel kwasicy ketonowej jest prostym modelem dwustanowym: „żywy” i „zgon” (w wyniku kwasicy mleczanowej). Tylko pacjenci przyjmujący metforminę uważani są za zagrożonych przypadkami kwasicy mleczanowej. Prawdopodobieństwa wystąpienia kwasicy mleczanowej u tych pacjentów oparte jest na przeglądzie literatury z lat 1972-1982, w którym odnotowano 42 przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów przyjmujących metforminę (*Campbell 1985*), stąd prawdopodobieństwo zgonu na skutek kwasicy mleczanowej ustalono na poziomie 0,43.

Umieralność z przyczyn niezwiązanych z powikłaniami cukrzycy

Submodel umieralności składa się z dwóch stanów: „żywy” i „martwy”. Uwzględnia on śmiertelność z przyczyn nie zawartych w innych submodelach. Prawdopodobieństwa oparte są na specyficznych dla poszczególnych krajów statystykach śmiertelności. Ustawienia domyślne wykorzystują dane statystyczne pochodzące z USA z roku 1999. Wartości prawdopodobieństw są jednakowe dla pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2, zależą od wieku i grupy etnicznej. Zakłada się, że interwencje cukrzycowe nie mają wpływu na umieralność.

Powyższy opis, będący tłumaczeniem fragmentów publikacji dotyczącej struktury i metod zastosowanych w modelu *CORE* (*Palmer 2004a*), zaczerpnięto z wcześniejszej wersji analizy ekonomicznej produktu Levemir®, wykonanej w 2007 roku [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3 Koszty powikłań cukrzycy

3.3.1 Powikłania sercowo-naczyniowe

3.3.1.1 Zawał serca

Tabela 120. Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu 12 miesięcy (Szyguda-Jurkiewicz 2006).

Punkt końcowy	Liczba chorych
Zawał	13
Udar mózgu	6
Niestabilna dławica	107
PCI	73
CABG z powodu nawrotu dolegliwości	10
Bez udaru mózgu	203
Bez udaru mózgu i bez zawału	190
Bez zawału	196

Tabela 121. Hospitalizacje z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego w ciągu 12 miesięcy (Szyguda-Jurkiewicz 2006).

Liczba hospitalizacji	Liczba chorych	Łączna liczba hospitalizacji
1 hospitalizacja	99	291
2 hospitalizacje	66	
3 hospitalizacje	20	

Tabela 122. Częstość hospitalizacji z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (zawał) w ciągu 12 miesięcy (Szyguda-Jurkiewicz 2006).

Liczba hospitalizacji	Chorzy bez zawału	Chorzy bez zawału i udaru mózgu
Na podstawie Szyguda-Jurkiewicz 2006	272,9	264,5
Średnia na miesiąc	0,035*	0,034*
Średnia na rok	0,41*	0,40*

* łączna liczebność populacji docelowej ze Szyguda-Jurkiewicz 2006 = 658.

Tabela 123. Średni koszt hospitalizacji związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi – Statystyki JGP (Katalog – 1a)

Grupa JGP	Średni koszt hospitalizacji	Liczba hospitalizacji	Średnia wycena punktu	Udział stanów wyróżnionych w modelu (%)*					Liczba wystąpień ogółem*					
				HF	MI	PA NOS	SA	UA	HF	MI	PA NOS	SA	UA	PA łącznie
E02	20 995,33 zł	726	403,76 zł	1,24	0,00	1,65	0,00	3,17	9	0	12	0	23	35
E04	33 967,16 zł	156	653,2146154	0,00	35,90	0,00	0,00	68,20	0	56	0	0	106	106
E05	21 137,57 zł	8842	406,4917308	43,38	22,51	0,00	64,93	12,56	3 836	1 990	0	5 741	1 111	6 852
E06	20 002,50 zł	4917	384,6634615	0,00	19,37	7,95	51,75	20,93	0	952	391	2 545	1 029	3 965
E07	24 200,36 zł	207	465,3915385	0,00	32,24	9,18	35,39	23,19	0	67	19	73	48	140
E11	16 440,09 zł	1011	316,1555769	0,00	85,46	0,00	0,31	14,24	0	864	0	3	144	147
E12	13 643,91 zł	39795	262,3828846	0,00	71,73	0,00	0,19	28,08	0	28 545	0	76	11 174	11 250
E13	12 222,91 zł	40826	235,0559615	0,00	69,29	0,00	0,49	30,22	0	28 288	0	200	12 338	12 538
E14	9 335,89 zł	15472	179,5363462	0,00	47,94	0,00	0,93	51,13	0	7 417	0	144	7 911	8 055
E16	2 676,26 zł	14723	51,46653846	0,00	37,74	0,00	1,69	60,57	0	5 556	0	249	8 918	9 167
E17	1 691,69 zł	7787	32,5325	0,00	23,75	0,00	1,93	74,32	0	1 849	0	150	5 787	5 938
E18	1 470,75 zł	11794	28,28365385	0,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0	11 794	0	0	0	0
E19	6 582,64 zł	55	126,5892308	0,00	100,01	0,00	0,00	0,00	0	55	0	0	0	0
E20	15 261,39 zł	5030	293,4882692	0,00	16,14	26,56	49,17	8,13	0	812	1 336	2 473	409	4 218
E23	12 706,79 zł	24828	244,3613462	0,00	9,23	31,77	55,73	3,27	0	2 291	7 888	13 837	812	22 537
E24	7 615,09 zł	1968	146,4440385	0,00	9,07	29,16	56,71	5,06	0	178	574	1 116	100	1 790

Grupa JGP	Średni koszt hospitalizacji	Liczba hospitalizacji	Średnia wycena punktu	Udział stanów wyróżnionych w modelu (%)*					Liczba wystąpień ogółem*					
				HF	MI	PA NOS	SA	UA	HF	MI	PA NOS	SA	UA	PA łącznie
E25	6 288,68 zł	7611	120,9361538	0,00	8,72	27,82	58,59	4,87	0	664	2 117	4 460	370	6 947
E26	4 976,98 zł	3431	95,71115385	0,00	9,50	29,03	56,16	5,30	0	326	996	1 927	182	3 105
E27	1 654,72 zł	53550	31,82153846	0,00	13,24	27,99	51,38	7,39	0	7 090	14 989	27 513	3 958	46 460
E31	6 225,44 zł	9090	119,72	37,66	0,00	0,00	0,00	0,00	3 423	0	0	0	0	0
E32	7 728,91 zł	18352	148,6328846	5,71	0,00	0,00	0,00	0,00	1 048	0	0	0	0	0
E33	16869,12	388	324,4061538	80,41	0,00	0,00	0,00	0,00	312	0	0	0	0	0
E34	29 961,80 zł	7006	576,1884615	40,94	0,00	0,00	0,00	0,00	2 868	0	0	0	0	0
E36	45 456,18 zł	2400	874,1573077	64,71	0,00	0,00	0,00	0,00	1 553	0	0	0	0	0
E37	3 061,90 zł	1254	58,88269231	16,35	0,00	0,00	0,00	0,00	205	0	0	0	0	0
E52	4 515,63 zł	11322	86,83903846	97,46	0,00	0,00	0,00	0,00	11 034	0	0	0	0	0
E53	2 465,08 zł	145185	47,40538462	99,34	0,00	0,00	0,00	0,00	144 227	0	0	0	0	0
E54	1 644,22 zł	21630	31,61961538	98,56	0,00	0,00	0,00	0,00	21 319	0	0	0	0	0
E56	2 076,58 zł	59465	39,93423077	30,80	0,00	20,18	89,41	2,91	18 315	0	12 000	53 168	1 730	66 898
E57	1 609,10 zł	45750	30,94423077	30,40	0,00	25,82	84,04	2,64	13 908	0	11 813	38 448	1 208	51 469
Suma wystąpień									222 057	98 796	52 134	152 123	57 358	261 615
Średnia wycena punktowa									67,02	190,64	81,34	83,10	166,00	100,92

*oszacowano na podstawie udziałów ICD-10 dla poszczególnych grup z katalogu E (Statystyki JGP).

Tabela 124. Średni koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem zawału (Statystyki JGP, Szygula-Jurkiewicz 2006).

Rodzaj zdarzenia	Średnia wycena punktowa	Średni koszt za 1 pkt [zł]	Koszt łączny [zł]	Częstość na rok	Koszt na rok [zł]
Zawał	190,64	52	9 913,48	1	9 913,48
Stan przedzawałowy	100,92	52	5 247,95	0,4	2 109,91

Tabela 125. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna związane z wystąpieniem zawału (NFZ 82/2013/DSOZ).

Grupa	Kod grupy	Nazwa	Wycena punktowa	Średnia wycena za 1 punkt [zł]	Koszt jednostkowy [zł]	Średni koszt jednostkowy [zł]
-	5.05.00.0000082	Echokardiografia	10	9,00	90,00	90,00
W11	5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	9,00	31,50	70,5
W12	5.30.00.0000012	Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9,00	63,00	
W13	5.30.00.0000013	Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	9,00	117,00	
Roczny koszt łączny przy 1 wizycie na 3 miesiące					642,00 zł	

Tabela 126. Farmakoterapia związana z wystąpieniem zawału (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).

Grupa limitowa	Łączna liczba zrefundowanych DDD	PPP+P		PPP	
		Łączny koszt zref. DDD [zł]	Koszt za DDD [zł]	Łączny koszt zref. DDD [zł]	Koszt za DDD [zł]
Kwas acetylosalicylowy		Nierefundowany			
ACE-I		Uwzględnione osobno w modelu			
Beta- adrenolityki		Uwzględnione osobno w modelu			
Statyny		Uwzględnione osobno w modelu			
23.2, Doustne leki przeciwplatekcyjne - tyklopidyna	8 794 404,678	11 278 624,94	1,282	7 268 207,908	0,826
23.1, Doustne leki przeciwplatekcyjne - klopidoogrel	20 027 186	21 528 495,31	1,075	12 840 399	0,6417
Diuretyki:					
36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	477 806 034,9	158 182 821,3	0,331	85047634,6	0,178
37.0, Leki moczopędne - pętlowe	82 519 642,65	19 859 727,33	0,241	2255536,899	0,027
38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton	88 303 142,67	54 145 379,64	0,613	25837182,16	0,292

Grupa limitowa	Łączna liczba zrefundowanych DDD	PPP+P		PPP	
		Łączny koszt zref. DDD [zł]	Koszt za DDD [zł]	Łączny koszt zref. DDD [zł]	Koszt za DDD [zł]
Średnia			0,358		0,174
Nitraty:					
33.2, Leki rozszerzające naczynia krwionośne - organiczne azotany - trójazotan glicerolu - produkty o natychmiastowym działaniu	537 053	6 893 807,6	12,836	5 561 916,16	10,356
33.1, Leki rozszerzające naczynia krwionośne - organiczne azotany - trójazotan glicerolu - do podawania doustnego	922 005	292 582,92	0,317	36 880,2	0,04
34.1, Leki rozszerzające naczynia krwionośne - organiczne azotany - dwuazotan i monoazotan izosorbidu do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	89 371 704,43	44 353 352,2	0,4962	26 356 686,45	0,295
Średnia			0,567		0,352

Tabela 127. Farmakoterapia związana z wystąpieniem zawału – koszt roczny na pacjenta (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014, Hailer 2011).

Grupa limitowa	Odsetki*	Koszt za DDD [zł]	
		PPP	PPP+P
Kwas acetylosalicylowy	81%	Nierefundowany	
ACE-I	73%	Uwzględnione osobno w modelu	
Beta- adrenolityki	73%	uwzględnione osobno w modelu	
Statyny	73%	uwzględnione osobno w modelu	
Tyklopidyna	21%	0,83	1,28
Klopidogrel	16%	0,64	1,07
Diuretyki:	39%	0,17	0,36
Nitraty:	52%	0,35	0,57
Średni koszt jednostkowy		0,53 zł	0,87 zł
Średni koszt na rok		191,90 zł	319,03 zł

* na podstawie Hailer 2011.

3.3.1.2 Angina (dusznicza bolesna)

Tabela 128. Częstość hospitalizacji z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (SA/UA) w ciągu 12 miesięcy (Szyguła-Jurkiewicz 2006).

Liczba hospitalizacji	Chorzy UA	Chorzy SA
Na podstawie Szyguła-Jurkiewicz 2006	149,00*	-
Średnia na miesiąc	0,019*	-
Częstość na rok	0,23*	0,11**
Częstość na rok: UA + SA	0,17	

* łączna liczebność populacji docelowej z Szyguła-Jurkiewicz 2006 = 658;

** założono, że SA występuje o połowę rzadziej niż UA.

Tabela 129. Średni roczny koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem SA/UA – Statystyki JGP (Katalog 1a).

Rodzaj zdarzenia	Średnia wycena punktowa	Średni koszt za 1 pkt [zł]	Koszt łączny [zł]	Częstość na rok	Koszt na rok [zł]
SA/UA	100,92*	52	5 247,95	0,17	891,16

* patrz: Tabela 123.

Tabela 130. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna związane z wystąpieniem SA/UA (NFZ 82/2013/DSOZ).

Grupa	Kod grupy	Nazwa	Pkt.	Średnia wy-cena za 1 punkt [zł]	Koszt jed-nostkowy [zł]	Średni koszt jednost-kowy [zł]
-	5.05.00.0000082	Echokardiografia	10	9,00	90,00	90,00
W11	5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	9,00	31,50	70,5
W12	5.30.00.0000012	Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	9,00	63,00	
W13	5.30.00.0000013	Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	13	9,00	117,00	
Roczny koszt łączny przy 1 wizycie na 3 miesiące					642,00 zł	

Tabela 131. Farmakoterapia związana z wystąpieniem SA/UA (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).

Grupa limitowa	łączna liczba zrefundowa-nych DDD	PPP+P		PPP	
		łączny koszt zref. DDD [zł]	Koszt za DDD [zł]	łączny koszt zref. DDD [zł]	Koszt za DDD [zł]
23.2, Doustne leki przeciwplatek - tyklopidyna	8 794 404,678	11 278 624,94	1,282	7 268 207,908	0,826
21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K	65 617 492	12 970 390,92	0,198	7 371 031,601	0,112
28.0, Glikozydy naparstnicy	22 620 357	2 938 238,62	0,129	20 036,83	0,0009
47.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - fibraty	77 678 177,9	84 671 542,82	1,090	56 801 927,51	0,731
31.0, Leki przeciwaritmiczne klasy III - amiodaron	12 853 780	5 079 385,397	0,395	3 708 315,53	0,2885
30.0, Leki przeciwaritmiczne klasy I C - propafenon	10 602 413,33	12 277 594,64	1,158	7 188 436,24	0,678

Tabela 132. Farmakoterapia związana z wystąpieniem SA/UA – koszt roczny na pacjenta (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014, Pietrasik 2006).

Grupa limitowa	Odsetki*	Koszt za DDD [zł]	
		PPP	PPP + P
Tyklopidyna	11,6%	0,83	1,28
Acenokumarol	7,6%	0,11	0,20
Glikozydy naparstnicy	7,4%	0,00	0,13
Fibraty	11,0%	0,73	1,09
Amiodaron	1,6%	0,29	0,40
Inne przeciwaritmiczne	4,4%	0,68	1,16

Grupa limitowa	Odsetki*	Koszt za DDD [zł]	
		PPP	PPP + P
Średni koszt jednostkowy		0,22 zł	0,35 zł
Średni koszt na rok		80,12 zł	128,05 zł

* na podstawie *Pietrasik 2006*.

3.3.1.3 Niewydolność serca

Tabela 133. Średni koszt hospitalizacji i przyjęć ambulatoryjnych związanych z wystąpieniem niewydolności serca (Czech 2013).

Kategoria kosztowa	Roczny koszt leczenia na pacjenta [zł]					Koszt aktualny* [zł]
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	łącznie	
Leczenie na OIOM	2 181,83	1 504,87	3 279,82	14 800,86	3 360,34	3 426,23
Hospitalizacja - niewydolność serca	2 971,94	2 321,77	3 054,55	4 732,18	2 748,49	2 802,38
Hospitalizacja - inne wskazania	1 117,47	936,97	1 085,28	834,38	1 005,91	1 025,63
Wizyty ambulatoryjne	331,88	324,43	399,86	498,86	362,88	362,88
Wizyty domowe	40,22	39,26	100,56	187,01	70,17	70,17
Badania ambulatoryjne	32,00	21,84	12,68	11,55	18,02	18,02

* średni koszt za 1 punkt w 2014 roku wynosi 52 zł, w publikacji *Czech 2013* był na poziomie 51 zł.

Tabela 134. Farmakoterapia związana z wystąpieniem niewydolności serca (Czech 2013).

Kategoria kosztowa	Roczny koszt leczenia na pacjenta [zł]					Koszt aktualny* [zł]
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	łącznie	
Leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny	16,97	15,29	14,43	15,17	15,01	25,02
Glikozydy naparstnicy	2,74	4,83	8,14	10,13	6,31	10,52
łącznie	19,71	20,12	22,57	25,30	21,32	35,53

* w 2011 roku odpłatność była na poziomie 50% (stan z *Czech 2013*), natomiast w 2014 roku odpłatność za leki wynosi 30%.

3.3.1.4 Choroba naczyń obwodowych

Tabela 135. Średni koszt hospitalizacji – Statystyki JGP (Katalog 1a).

Grupa JGP	Nazwa grupy	Średni koszt hospitalizacji [zł]	Liczba hospitalizacji
Q41	Zabiegi endowaskularne - 1. Grupa	4 968,26	2894
Q42	Zabiegi endowaskularne - 2. Grupa	7 242,83	5959
Q43	Zabiegi endowaskularne - 3. Grupa	9 331,25	1698
Q44	Zabiegi endowaskularne - 4. Grupa	10 868,49	2613
Q45	Zabiegi endowaskularne - 5. Grupa	9 867,11	682
Q46	Zabiegi endowaskularne - 6. Grupa	12 394,76	718
Q47	Zabiegi endowaskularne - 7. Grupa	13 415,21	2632
Średni koszt ważony			8 881,1 zł

Tabela 136. Średni koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem choroby naczyń obwodowych (Statystyki JGP, Golec 2007).

Rodzaj zdarzenia	Koszt jednostkowy [zł]	Jednostki	Koszt łączny [zł]
Zabieg endowaskularyzacji	8 881,11	0,04	355,24

Tabela 137. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna związane z wystąpieniem choroby naczyń obwodowych (NFZ 82/2013/DSOZ).

Grupa	Kod grupy	Nazwa	Wycena punktowa	Średnia wycena za 1 punkt [zł]	Koszt jednostkowy [zł]
W11	5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	9,00	31,50
W17	5.30.00.0000017	Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	10	9,00	90,00
	5.03.00.0000104	Angiografia ze środkiem kontrastowym MR	75	9,00	675,00*
Roczny koszt łączny					189,00 zł*

*roczny koszt angiografii ze środkiem kontrastowym MR oszacowano $675,00 \times 0,1 = 67,50$ zł.

Tabela 138. Farmakoterapia związana z wystąpieniem choroby naczyń obwodowych (NFZ 82/2013/DSOZ).

	PPP	PPP+P
Koszt farmakoterapii	67,50 zł	96,43 zł

3.3.1.5 Udar mózgu

Tabela 139. Średni koszt hospitalizacji związany z wystąpieniem udaru mózgu – Statystyki JGP (Katalog 1a).

Grupa JGP	Nazwa grupy	Średni koszt hospitalizacji [zł]	Liczba hospitalizacji	Śr. wycena pkt	Liczba zgonów	Udział	Liczba przeżyć	Udział
A48	Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	8 553,11 zł	46944	164,483	2517	5,4%	44427	94,6%
A49	Udar mózgu - leczenie > 3 dni	4 103,05 zł	28088	78,905	4069	14,5%	24019	85,5%
A50	Udar mózgu - leczenie	1 962,22 zł	15310	37,735	8221	53,7%	7089	46,3%
A51	Udar mózgu - leczenie trombolityczne > 7 dni w oddziale udarowym	12 680,43 zł	3182	243,854	237	7,4%	2945	92,6%
Średnia wycena punktowa					73,3		129,82	

Tabela 140. Średni koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem udaru mózgu – Statystyki JGP (Katalog 1a).

Rodzaj zdarzenia	Średnia wycena punktowa	Średni koszt za 1 pkt [zł]	Koszt łączny [zł]
Udar bez zgonu	129,8	52,00	6 750,69 zł
Zgon w ciągu 30 dni	73,3	52,00	3 812,83 zł

Tabela 141. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna związane z wystąpieniem udaru mózgu (NFZ 82/2013/DSOZ).

Grupa	Kod grupy	Nazwa	Wycena punktowa	Średnia wycena za 1 punkt [zł]	Koszt jednostkowy [zł]
W11	5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	9,00	31,50

Tabela 142. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza – rehabilitacja neurologiczna związana z wystąpieniem udaru mózgu (NFZ 80/2013/DSOZ).

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa	Pkt/osobodzień	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Liczba dni *	Koszt [zł]
Rehabilitacja neurologiczna – w warunkach szpitalnych						
RNMS01	5.11.02.9100024	Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji mózgu z chorobami współistniejącymi w szpitalu - kategoria I	270	112	84	24 948,00
RNMS03	5.11.02.9100026	Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji mózgu z chorobami współistniejącymi w szpitalu - kategoria II	170	63	50	9 350,00 zł
Średni koszt						17 149,00 zł
Rehabilitacja neurologiczna – w zakładzie rehabilitacji leczniczej						
RNMZ01	5.11.02.9100041	Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji mózgu z chorobami współistniejącymi w zakładzie rehabilitacji leczniczej - kategoria I	240	112	84	22 176,00 zł
RNMZ03	5.11.02.9100043	Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji mózgu z chorobami współistniejącymi w zakładzie rehabilitacji leczniczej - kategoria II	140	63	50	7 700,00 zł
Średni koszt						14 938,00 zł

* założenie przyjęte w niniejszej analizie.

Tabela 143. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza – rehabilitacja ogólnoustrojowa związana z wystąpieniem udaru mózgu (NFZ 80/2013/DSOZ).

Świadczenie sprawozdawane/ rozliczane	Kod świadczenia sprawozdanego	Waga świadczenia	Liczba dni w cyklu zgodnie z Rozporządzeniem	Osobodnie przyjęte do obliczeń*	Średnia wyce- na za 1 pkt. [zł]	Koszt rehabilitacji [zł]	Średni koszt rehabilitacji [zł]
osobodzień w rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym	5.11.02.9000020	70 pkt.	15-30	22,5	1,10	1 732,50	3 407,25
osobodzień w rehabilitacji ogólnoustrojowej dzieci i dorosłych w szpitalu	5.11.02.9000048	110 pkt.	42	42	1,10	5 082,00	
porada lekarska rehabilitacyjna	5.11.00.0000001	26 pkt	-	-	1,10	28,60	28,60

* założenie przyjęte w niniejszej analizie.

Tabela 144. Koszty rehabilitacji (NFZ 80/2013/DSOZ, Skibicka 2010).

Oddział	3 mies.		6 mies.		12 mies..		18 mies.		24 mies.		Koszt jednostkowy [zł]
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Oddział neurologiczny	3	2%	1	1%	0	0%	0	0%	0	0%	17 149,00
Oddział rehabilitacyjny	42	32%	13	10%	10	8%	9	8%	2	2%	7 269,90*
Rehabilitacja w domu opieki	1	1%	1	1%	1	1%	3	3%	3	3%	0,00 zł
Rehabilitacja ambulatoryjna (prywatna)	14	11%	11	9%	6	5%	7	6%	7	7%	0,00 zł
Rehabilitacja ambulatoryjna (publiczna)	12	9%	5	4%	5	4%	3	3%	4	4%	937,50
Średni koszt [zł]	2831,0		923,37		655,82		598,61		170,93		

* średnia arytmetyczna: 14 938,00 zł, 1 761,10 zł oraz 5 110,60 zł (patrz: Tabela 142, Tabela 143)

Tabela 145. Koszty rehabilitacji po wypisie ze szpitala(NFZ 80/2013/DSOZ, Grochulska 2012).

Kategoria	Po wypisie		Koszt jednostkowy [zł]
	N	%	
Oddział rehabilitacji	38	50,67%	16 043,50 zł*
Prywatnie	13	17,33%	0,00 zł
Ekipa przyjeżdżająca do domu	2	2,67%	937,50 zł**
Przychodnia rehabilitacyjna	4	5,33%	937,50 zł
Inna forma	1	1,33%	0,00 zł
Bez rehabilitacji	17	22,67%	0,00 zł
Średni koszt [zł]	8 203,71 zł		

* średnia arytmetyczna: 14 938,00 zł oraz 17 149,00 zł (patrz: Tabela 142);

** koszt rehabilitacji ambulatoryjnej (publicznej) (patrz: Tabela 144).

Tabela 146. Farmakoterapia związana z wystąpieniem udaru mózgu (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).

Grupa limitowa	łączna liczba zrefundowanych DDD	PPP+P		PPP	
		łączny koszt zref. DDD [zł]	Koszt za DDD [zł]	łączny koszt zref. DDD [zł]	Koszt za DDD [zł]
23.2, Doustne leki przeciwplatekcyjne - tyklopidyna	8 794 404,678	11 278 624,94	1,282	7 268 207,908	0,826

Tabela 147. Farmakoterapia związana z wystąpieniem udaru mózgu – koszt roczny na pacjenta (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014, Fudala 2008).

Grupa limitowa	Odsetki*	Koszt za DDD [zł]		Koszt roczny [zł]	
		PPP	PPP +P	PPP	PPP +P
Tyklopidyna	9%	0,07	0,12	27,17	42,16

3.3.1.6 Podsumowanie kosztów powikłań sercowo-naczyniowych

Tabela 148. Podsumowanie kosztów powikłań sercowo-naczyniowych.

Kategoria kosztów	Koszty	
	PPP	PPP+P
<u>Zawał – 1 rok leczenia</u>		
Hospitalizacja	12 023,40 zł	12 023,40 zł
Wizyty ambulatoryjne	642,00 zł	642,00 zł
Farmakoterapia	191,90 zł	319,03 zł
łącznie	12 857,29 zł	12 984,43 zł
<u>Zawał – kolejne lata</u>		
Hospitalizacja	2 109,91 zł	2 109,91 zł
Wizyty ambulatoryjne	642,00 zł	642,00 zł
Farmakoterapia	191,90 zł	319,03 zł
łącznie	2 943,81 zł	3 070,95 zł
<u>Dusznicza bolesna – 1 rok</u>		
Hospitalizacja	891,16 zł	891,16 zł
Wizyty ambulatoryjne	642,00 zł	642,00 zł
Farmakoterapia	80,12 zł	128,05 zł
łącznie	1 613,28 zł	1 661,21 zł
<u>Dusznicza bolesna – kolejne lata</u>		
Hospitalizacja	891,16 zł	891,16 zł

Kategoria kosztów	Koszty	
	PPP	PPP+P
Wizyty ambulatoryjne	642,00 zł	642,00 zł
Farmakoterapia	80,12 zł	128,05 zł
łącznie	1 613,28 zł	1 661,21 zł
<u>Niewydolność serca – 1 rok</u>		
Hospitalizacja	7 254,24 zł	7 254,24 zł
Wizyty ambulatoryjne	451,07 zł	451,07 zł
Farmakoterapia	35,53 zł	50,76 zł
łącznie	7 740,85 zł	7 756,08 zł
<u>Niewydolność serca – kolejne lata</u>		
Hospitalizacja	7 254,24 zł	7 254,24 zł
Wizyty ambulatoryjne	451,07 zł	451,07 zł
Farmakoterapia	35,53 zł	50,76 zł
łącznie	7 740,85 zł	7 756,08 zł
<u>Choroba naczyń obwodowych – 1 rok</u>		
Hospitalizacja	355,24 zł	355,24 zł
Wizyty ambulatoryjne	189,00 zł	189,00 zł
Farmakoterapia	67,50 zł	96,43 zł
łącznie	611,74 zł	640,67 zł
<u>Choroba naczyń obwodowych – kolejne lata</u>		
Hospitalizacja	355,24 zł	355,24 zł
Wizyty ambulatoryjne	189,00 zł	189,00 zł
Farmakoterapia	67,50 zł	96,43 zł
łącznie	611,74 zł	640,67 zł
<u>Udar mózgu – 1 rok</u>		
Hospitalizacja	6 750,69 zł	6 750,69 zł
Rehabilitacja	12 613,92 zł	12 613,92 zł
Wizyty ambulatoryjne	63,00 zł	63,00 zł
Farmakoterapia	27,17 zł	42,16 zł
łącznie	19 454,78 zł	19 469,77 zł

Kategoria kosztów	Koszty	
	PPP	PPP+P
<u>Udar mózgu – kolejne lata</u>		
Hospitalizacja	0,00 zł	0,00 zł
Rehabilitacja	769,54 zł	769,54 zł
Wizyty ambulatoryjne	63,00 zł	63,00 zł
Farmakoterapia	27,17 zł	42,16 zł
łącznie	859,71 zł	874,70 zł
<u>Udar mózgu – zgon 30 dni</u>		
Hospitalizacja	3 812,83 zł	3 812,83 zł
Wizyty ambulatoryjne	63,00 zł	63,00 zł
Farmakoterapia	0,00 zł	0,00 zł
łącznie	3 875,83 zł	3 875,83 zł

* Założenie przyjęte na potrzeby niniejszej analizy: 1 438,60 zł × 0,5;

** Założenie przyjęte na potrzeby niniejszej analizy: 3 424,57 zł × 0,2.

3.3.2 Powikłania nerkowe

3.3.2.1 Dializoterapia

Tabela 149. Dializoterapia otrzewnowa i hemodializoterapia – Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie (NFZ 88/2013/DSOZ).

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka rozliczeniowa	Waga jednostki rozliczeniowej
11.4132.001.02	dializoterapia otrzewnowa	5.10.00.0000051	dializa otrzewnowa*	punkt	18
11.4132.002.12	hemodializoterapia	5.10.00.0000052	Hemodializa**	świadczenie	1

* warunki wykonania: Świadczenie wykonywane w warunkach domowych / Świadczenie wykonywane w trybie ambulatoryjnym. Uwagi: wg opisu świadczenia, za osobodzień, obejmuje pełne koszty i badania dodatkowe, w tym środki stymulujące erytropoezę;

** warunki wykonania: Świadczenie wykonywane w trybie ambulatoryjnym. Uwagi: wg opisu świadczenia.

Tabela 150. Średnia wartość punktu rozliczeniowego dla świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie.

Świadczenie	Średnia wycena [zł]
dializoterapia otrzewnowa	12,2
hemodializoterapia	414

Tabela 151. Oszacowanie kosztu dializoterapii otrzewnowej i hemodializoterapii.

Świadczenie	Roczny koszt świadczenia [zł]
dializoterapia otrzewnowa	80 208,90 = 18 × 12,2 × 365,25
hemodializoterapia	64 805,79 = 414 × 1 × 365,25

Tabela 152. Leczeni dializami w latach 2005-2007 oraz prognoza na lata 2008-2016 (Rutkowski 2009).

2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
13094	13780	13699	14129	14432	14734	15037	15339	15642	15944	16247	16549

Tabela 153. Średni koszt hospitalizacji związanej z dializoterapią – Statystyki JGP (Katalog 1a).

Grupa JGP	Nazwa grupy	Średni koszt hospitalizacji [zł]	Liczba hospitalizacji	Koszt łączny [zł]	Średni koszt ważony [zł]
Q51	Dostęp naczyniowy w leczeniu nerkozastępczym z wykorzystaniem protez naczyniowych *	6125,02	570	3 491 261,4	3 424,57
Q52	Dostęp w leczeniu nerkozastępczym *	3304,82	12854	42 480 156,3	

3.3.2.2 Transplantacja nerki

Tabela 154. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna związane z transplantacją nerki (NFZ 82/2013/DSOZ).

Grupa	Kod grupy	Nazwa	Wycena punktowa	Średnia wycena za 1 punkt [zł]	Koszt jednostkowy [zł]
-	5.05.00.0000079	kwalifikacja do przeszczepienia nerki – badania wstępne	130	9,00	1 170,00
-	5.05.00.0000064	monitorowanie chorych zakwalifikowanych do przeszczepu nerki/trzustki/wątroby	20	9,00	180,00
Łącznie					1 350,00 zł

Tabela 155. Warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne związane z transplantacją nerki (NFZ 89/2013/DSOZ).

lp	Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Średni koszt za 1 punkt	Koszt jednostkowy
17	5.52.01.0001356	Kwalifikacja do przeszczepu nerki - badanie wstępne	43	52,00	2 236,00 zł

Tabela 156. Kwalifikacja do przeszczepu nerki – średnia wycena.

Rodzaj umowy	Średni koszt jednostkowy [zł]	Odsetek pacjentów*	Średni koszt**
AOS	1 350,00	90%	1 438,60 zł
SZP	2 236,00	10%	

* założono, że 10% pacjentów kwalifikowanych jest do przeszczepu nerki w szpitalu – przypadki nagłe / pilne;

** średnia ważona.

Tabela 157. Średni koszt hospitalizacji związanej z transplantacją nerki – Statystyki JGP (Katalog 1a).

Grupa JGP	Nazwa grupy	Średni koszt hospitalizacji	Liczba hospitalizacji	Średni koszt* [zł]
L94	Przeszczepienie nerki > 17 r.ż.	45 123,33 zł	1100	47 001,05 zł
L96	Przeszczepienie nerki < 18 r.ż.	50 871,17 zł	48	
L97	Przeszczepienie nerki i trzustki*	102 287,06 zł	34	

* średnia ważona.

3.3.2.3 Powikłania schyłkowej niewydolności nerek

Tabela 158. Średni koszt hospitalizacji związany z wystąpieniem schyłkowej niewydolności nerek – Statystyki JGP (Katalog 1a).

Grupa JGP	Nazwa grupy	Średni koszt hospitalizacji [zł]	Liczba hospitalizacji	Koszt łączny [zł]	Koszt na pacjenta [zł]
L81	Leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego > 17 r.ż.	3 253,32	6 319	20 557 729,1	1 289,34 †
L83	Przewlekła niewydolność nerek	1 783,90	22 284	39 752 427,6	2 493,20

3.3.2.4 Leczenie po transplantacji nerki

Tabela 159. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne związane z leczeniem po transplantacji nerek – katalog świadczeń do sumowania (NFZ 89/2013/DSOZ, Biala 2012).

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Odsetek	Wycena punktowa [zł]	Średnia koszt jednostkowy [zł]
5.53.01.0001496	Przeciwciała monoklonalne lub poliklonalne w przeszczepieniu nerki u pacjenta wysoko immunizowanego ¹	1		52,00	
5.53.01.0001497	Ciągła perfuzja pulsacyjna nerki w hipotermii ²	108	15%*	52,00	842,40
5.53.01.0001498	Nietypowe odprowadzenie moczu u pacjentów z przeszczepieniem nerki ³	137		52,00	

1 – Uwagi: konieczność udokumentowania zakupu fakturą/ rachunkiem - zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego

2 – Uwagi: konieczność wykazania procedury ICD-9: 39.958;

3 – Uwagi: konieczność wykazania co najmniej jednej z procedur ICD-9: 56.511, 56.512, 56.515, 56.516, 56.517, 56.711, 56.741, 56.891, 56.892, 57.871, 57.872, 57.873, 57.874

* na podstawie Biala 2012.

Tabela 160. Średni koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem powikłań po transplantacji nerki – Statystyki JGP (Katalog 1b) (NFZ 89/2013/DSOZ).

Kod produktu i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Liczba wystąpień	Udział [%]	Liczba wystąpień	Średni koszt hospitalizacji [zł]	Koszt łączny [zł]
5.52.01.0001006 - Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	60	522	3,07%	16	3 119,66	49 993,80
5.52.01.0001023 - Powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	118	2155	11,6%	250	6 131,59	1 532 774,87
5.52.01.0001025 - Hospitalizacja związana z graftektomią - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu	111	86	69,77%	60	5 772,00	346 332,70
5.52.01.0001391 - Pogorszenie czynności przeszczepionego narządu - diagnostyka, leczenie od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu	58	1098	13,29%	146	3 014,48	439 885,58
5.52.01.0001460 - Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	370	236	35,60%	84	19 236,13	1 616 142,70
5.52.01.0001461 - Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	442	148	27,02%	40	22 979,61	918 945,41
5.52.01.0001462 - Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	218	2288	8,61%	197	11 327,16	2 231 414,27
5.52.01.0001463 - Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwgrzybiczego i/lub przeciwwirusowego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu	458	489	3,48%	17	23 793,88	404 905,21
5.52.01.0001493 - Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	75	516	8,14%	42	3 894,64	163 584,23
5.52.01.0001494 - Powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	43	1744	10,72%	187	2 233,48	417 564,27

Kod produktu i nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Liczba wystąpień	Udział [%]	Liczba wystąpienie	Średni koszt hospitalizacji [zł]	Koszt łączny [zł]
Łącznie						8 121 543,05

Tabela 161. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem powikłań po przeszczepie nerki – Statystyki JGP (Katalog świadczeń odrębnych - 1b) (NFZ 89/2013/DSOZ, Rutkowski 2009).

Parametr	Wartość
Łączny koszt hospitalizacji (Katalog 1b)	8 121 543,05 zł
Liczba osób żyjąca z przeszczepioną nerką	8 895
Koszt jednostkowy	913,05 zł

Tabela 162. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna - powikłania po transplantacji nerki (NFZ 82/2013/DSOZ).

Grupa	Kod grupy	Nazwa	Wycena punktowa	Średnia wycena za 1 punkt [zł]	Koszt jednostkowy
-	5.05.00.0000047	monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki	22	9,00	198,00 zł

Tabela 163. Farmakoterapia po transplantacji nerek (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).

Grupa limitowa	Łączna liczba zrefundowanych DDD	PPP+P		PPP	
		Łączny koszt zref. DDD [zł]	Koszt za DDD [zł]	Łączny koszt zref. DDD [zł]	Koszt za DDD [zł]
139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	7 105 350	59 133 765,6	8,322	57 856 619,58	8,143
134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	2 431 155	63 207 786,38	25,999	62 189 171,64	25,580
137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	4 341 305	30 704 751,44	7,073	28 943 497,92	6,667
82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednison	30 991 931,99	9 501 897,688	0,306	4 989 701,05	0,161

Tabela 164. Farmakoterapia po transplantacji nerek – koszt roczny na pacjenta (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).

Grupa limitowa	Koszt za DDD [zł]	PPP+P [zł]		Koszt za DDD [zł]	PPP [zł]	
		Koszt roczny – ogółem [zł]	Koszt roczny – otrzymujący leczenie [zł]		Koszt roczny – ogółem [zł]	Koszt roczny – otrzymujący leczenie [zł]
139.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - takrolimus	8,322	3 039,77	1 519,88*	8,143	2 974,12	1 487,06*
134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	25,999	9 496,16	9 496,16**	25,580	9 343,13	9 343,13**
137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	7,073	2 583,30	1 291,65*	6,667	2 435,12	1 217,56*
82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyprednisolon	0,306	111,98	111,98**	0,161	58,81	58,81**
łącznie		12 419,68 zł			12 106,55 zł	

* założenie, że 50% pacjentów otrzymuje leczenie;

** założono, że wszyscy pacjenci otrzymują leczenie.

3.3.2.5 Podsumowanie kosztów powikłań nerkowych

Tabela 165. Podsumowanie kosztów powikłań nerkowych

Kategoria kosztów	Koszty	
	PPP	PPP+P
<u>Hemodializa – 1 rok leczenia</u>		
Hospitalizacja	64 805,79 zł	64 805,79 zł
Kwalifikacja do przeszczepu	719,30 zł*	719,30 zł*
Dostęp do l.n.	3 424,57 zł	3 424,57 zł
Powikłania	2 112,10 zł	2 112,10 zł
Farmakoterapia	0,00 zł	0,00 zł
łącznie	71 061,76 zł	71 061,76 zł
<u>Hemodializa – kolejne lata</u>		
Hospitalizacja	64 805,79 zł	64 805,79 zł
Kwalifikacja do przeszczepu	719,30 zł*	719,30 zł*
Dostęp do l.n.	684,91 zł**	684,91 zł**
Powikłania schyłkowej niewydolności nerek	2 112,10 zł	2 112,10 zł
Farmakoterapia	0,00 zł	0,00 zł
łącznie	68 322,10 zł	68 322,10 zł
<u>Dializa otrzewnowa – 1 rok</u>		
Hospitalizacja	80 208,90 zł	80 208,90 zł
Kwalifikacja do przeszczepu	719,30 zł*	719,30 zł*
Dostęp do l.n.	3 424,57 zł	3 424,57 zł
Powikłania schyłkowej niewydolności nerek	2 112,10 zł	2 112,10 zł
Farmakoterapia	0,00 zł	0,00 zł
łącznie	86 464,87 zł	86 464,87 zł
<u>Dializa otrzewnowa – kolejne lata</u>		
Hospitalizacja	80 208,90 zł	80 208,90 zł
Kwalifikacja do przeszczepu	719,30 zł*	719,30 zł*
Dostęp do l.n.	684,91 zł**	684,91 zł**
Powikłania schyłkowej niewydolności nerek	2 112,10 zł	2 112,10 zł

Kategoria kosztów	Koszty	
	PPP	PPP+P
Farmakoterapia	0,00 zł	0,00 zł
łącznie	83 725,21 zł	83 725,21 zł
<u>Transplantacja nerki – 1 rok</u>		
Hospitalizacja	47 001,05 zł	47 001,05 zł
Monitorowanie	198,00 zł	198,00 zł
Powikłania	1 755,45 zł	1 755,45 zł
Farmakoterapia	12 106,55 zł	12 419,68 zł
łącznie	61 061,05 zł	61 374,18 zł
<u>Transplantacja nerki – kolejne lata</u>		
Monitorowanie	198,00 zł	198,00 zł
Powikłania	1 755,45 zł	1 755,45 zł
Farmakoterapia	12 106,55 zł	12 419,68 zł
łącznie	14 060,00 zł	14 373,13 zł

* Założenie przyjęte na potrzeby niniejszej analizy: 1 438,60 zł × 0,5;

** Założenie przyjęte na potrzeby niniejszej analizy: 3 424,57 zł × 0,2;

3.3.3 Powikłania ostre

3.3.3.1 Koszty jednostkowe stanów ostrych

Tabela 166. Średni koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem stanów ostrych – Statystyki JGP (Katalog 1a).

Grupa JGP	Nazwa grupy	Średni koszt hospitalizacji [zł]	Częstość	Koszt łączny [zł]
K36	Cukrzyca ze stanami hipoglikemicznymi	2 143,58	0,25*	535,90 zł
K37	Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi	2 514,44	1	2 514,44 zł
K06	Stany nagłace w endokrynologii > 17 r.ż.	4 154,60	1	4 154,60 zł

* założenie konserwatywne odpowiadające warunkom polskim (Leese 2003).

Tabela 167. Farmakoterapia ciężkiej hipoglikemii (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).

Grupa limitowa	Łączna liczba zrefundowanych DDD	PPP+P		PPP	
		Łączny koszt zref. DDD [zł]	Koszt za DDD [zł]	Łączny koszt zref. DDD [zł]	Koszt za DDD [zł]
85.0, Hormony trzustki - glukagon	39645	2551155,75	64,35	2424291,75	61,15

3.3.3.2 Podsumowanie kosztów stanów ostrych

Tabela 168. Podsumowanie kosztów epizodów ostrych

Kategoria kosztów	Koszty	
	PPP	PPP+P
Hipoglikemia ciężka	597,05 zł	600,25 zł
Hipergikemia/kwasica ketonowa	2 514,44 zł	2 514,44 zł
Odma	4 154,60 zł	4 154,60 zł

3.3.4 Powikłania retinopatii

3.3.4.1 Laseroterapia

Tabela 169. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna - laseroterapia (NFZ 82/2013/DSOZ).

Grupa	Kod grupy	Nazwa	Wycena punktowa	Średnia wycena za 1 punkt [zł]	Koszt jednostkowy [zł]	Liczba jednostek	Koszt łączny [zł]
Z80	5.31.00.0000080	Fotokoagulacja (laser) zmiany naczyń-wiki/siatkówki	72	9,00	648,00	2	1 296,00
W18	5.30.00.0000018	Świadczenie specjalistyczne 8-go typu	22	9,00	198,00	2	396,00
W11	5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	9,00	31,50	3	94,50
Koszt łączny							1 786,50 zł

3.3.4.2 Zabieg leczenia zaćmy

Tabela 170. Średni koszt hospitalizacji związany z wykonaniem zabiegu leczenia zaćmy – Statystyki JGP (Katalog 1a).

Grupa JGP	Nazwa grupy	Średni koszt hospitalizacji [zł]	Liczba hospitalizacji	Udział	Średni koszt
B12	Usunięcie zaćmy powikłanej metodą emulsyfikacji z jednoczesnym wszczepieniem soczewki	3 544,05 zł	59 900	34%	3 199,9 zł
B13	Usunięcie zaćmy niepowikłanej metodą emulsyfikacji z jednoczesnym wszczepieniem soczewki	3 030,75 zł	112 298	64%	
B14	Usunięcie zaćmy powikłanej metodami innymi niż emulsyfikacja z jednoczesnym wszczepieniem soczewki	3 265,14 zł	1 721	1%	
B15	Usunięcie zaćmy niepowikłanej metodami innymi niż emulsyfikacja z jednoczesnym wszczepieniem soczewki	2 486,77 zł	2 425	1%	

Tabela 171. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – zabieg leczenia zaćmy (NFZ 82/2013/DSOZ).

Grupa	Kod grupy	Nazwa	Pkt.	Średnia wycena za 1 punkt [zł]	Koszt jednostkowy [zł]	Liczba jednostek	Koszt łączny [zł]
W11	5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	9,00	31,50	2	63,00
W01	5.30.00.0000001	Świadczenia poho-spitalizacyjne	4	9,00	36,00	1	36,00

Tabela 172. Farmakoterapia związana z zabiegiem leczenia zaćmy (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).

Grupa limitowa	łączna liczba zrefundowanych DDD	PPP+P		PPP	
		łączny koszt zref. DDD [zł]	Koszt za DDD [zł]	łączny koszt zref. DDD [zł]	Koszt za DDD [zł]
210.0, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania do oczu - diklofenak	203 293	3 592 887,09	17,673	2 872 062,05	14,128

3.3.4.3 Utrata wzroku

Tabela 173. Średni koszt hospitalizacji związany z wykonaniem zabiegu leczenia zaćmy – Statystyki JGP (Katalog 1a).

Grupa JGP	Nazwa grupy	Średni koszt hospitalizacji [zł]
B98	Leczenie zachowawcze okulistyczne	1 771,11

Tabela 174. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – utrata wzroku (NFZ 82/2013/DSOZ).

Grupa	Kod grupy	Nazwa	Wycena punktowa	Średnia wycena za 1 punkt [zł]	Koszt jednostkowy [zł]	Liczba jednostek	Koszt łączny [zł]
W11	5.30.00.00000 11	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	9,00	31,50	2	63,00

Tabela 175. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza – rehabilitacja ogólnoustrojowa związana z utratą wzroku (NFZ 80/2013/DSOZ).

Świadczenie sprawozdawane/rozliczane	Kod świadczenia sprawozdawanego	Waga świadczenia	Odsetek osób podejmujących rehabilitację	Średnia wycena za 1 pkt. [zł]	Koszt rehabilitacji [zł]
osobodzeń w ośrodku/oddziale dziennym w rehabilitacji wzroku od rozpoczęcia 20 r. ż	5.11.02.9000059	60 pkt.	20%*	1,10	792,00

* założenie przyjęte na potrzeby niniejszej analizy.

Tabela 176. Świadczenia gwarantowane z zakresu zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze – utrata wzroku (MZ 24/01/2011).

Typ wyrobu medycznego	Limit ceny [zł]	Częstość na rok	Koszt jednostkowy na rok [zł]
Laska dla niewidomych (biała)	40,00	0,5	20,00*

* refundacja co drugi rok.

3.3.4.4 Podsumowanie kosztów retinopatii

Tabela 177. Podsumowanie kosztów retinopatii.

Kategoria kosztów	Koszty	
	PPP	PPP+P
<u>Laseroterapia</u>		
Zabieg laseroterapii	296,00 zł	1 296,00 zł
Angiografia	396,00 zł	396,00 zł
Wizyta kontrolna	94,50 zł	94,50 zł
łącznie	1 786,50 zł	1 786,50 zł
<u>Zabieg leczenia zaćmy – 1 rok</u>		
Hospitalizacja	3 199,91 zł	3 199,91 zł
Wizyta ambulatoryjna	99,00 zł	99,00 zł
Farmakoterapia	14,13 zł	17,67 zł
łącznie	3 313,04 zł	3 316,59 zł
<u>Zabieg leczenia zaćmy – kolejne lata</u>		
Wizyta ambulatoryjna	63,00 zł	63,00 zł
<u>Utrata wzroku – 1 rok</u>		
Hospitalizacja	1 771,11 zł	1 771,11 zł
Wizyta ambulatoryjna	63,00 zł	63,00 zł
Rehabilitacja	792,00 zł	792,00 zł
Wyroby medyczne	20,00 zł	20,00 zł
łącznie	2 646,11 zł	2 646,11 zł
<u>Utrata wzroku – kolejne lata</u>		
Wizyta ambulatoryjna	63,00 zł	63,00 zł
Wyroby medyczne	20,00 zł	20,00 zł
łącznie	83,00 zł	83,00 zł

3.3.5 Powikłania neuropatii

3.3.5.1 Owrzodzenia i zgorzele

Tabela 178. Średni roczny koszt hospitalizacji związany z owrzodzeniami i zgorzelami – Statystyki JGP (Katalog 1a).

Grupa JGP	Nazwa grupy	Średni roczny koszt hospitalizacji [zł]
K39	Stopa cukrzycowa	4 448,67 zł

Tabela 179. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – owrzodzenia i zgorzele (NFZ 82/2013/DSOZ).

Grupa	Kod grupy	Nazwa	Wycena punktowa	Średnia wycena za 1 punkt [zł]	Koszt jednostkowy [zł]	Liczba jednostek	Koszt łączny na rok [zł]
W01	5.30.00.0000001	Świadczenia poho-spitalizacyjne	4	9,00	36,00	1	36,00
W31	5.30.00.0000031	Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy	7,5	9,00	67,50	2	135,00

Tabela 180. Farmakoterapia związana z leczeniem owrzodzeń i zgorzeli (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).

Grupa limitowa	Łączna liczba zrefundowanych DDD	PPP+P		PPP	
		Łączny koszt zref. DDD [zł]	Koszt za DDD [zł]	Łączny koszt zref. DDD [zł]	Koszt za DDD [zł]
89.1, Penicyliny doustne z inhibitorami betalaktamaz - stałe postaci farmaceutyczne	2 572 893,584	84 197 825,02	32,725	41 741 561,12	16,223

Tabela 181. Koszt plastrów bioaktywnych w leczeniu owrzodzeń i zgorzeli (MZ 24/02/2014).

Produkt medyczny	Dawkowanie	PPP+P		PPP	
		Koszt jednostkowy [zł]	Koszt na terapię [zł]	Koszt jednostkowy [zł]	Koszt na terapię [zł]
Plastry bioaktywne	Pierwszy tydzień - plastry zmieniane codziennie, w kolejnych tygodniach - dwa razy na tydzień. Czas trwania kuracji: 1 miesiąc	24,75	321,73	15,78	205,15

3.3.5.2 Amputacja z i bez protezowania

Tabela 182. Średni koszt hospitalizacji związany z amputacją z i bez protezowania – Statystyki JGP (Katalog 1a).

Grupa JGP	Nazwa grupy	Średni koszt hospitalizacji [zł]	Liczba hospitalizacji	Średni koszt [zł]	Liczba jednostek	Koszt łączny na rok [zł]
H72	Amputacje rozległe i duże	6 290,92	9801	4 947,6	1	4 947,6
H74	Mniejsze amputacje	1 295,43	3605			
J37	Owrodzenia skóry	3 454,56	14484	3 454,56	0,008*	25,91

* założenie zgodne z *Dudek 2006* - powikłania występują rocznie u 9% pacjentów.

Tabela 183. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – amputacja z i bez protezowania (NFZ 82/2013/DSOZ).

Grupa	Kod grupy	Nazwa	Wycena punktowa	Średnia wycena za 1 punkt [zł]	Koszt jednostkowy na rok [zł]
W01	5.30.00.0000001	Świadczenia pohospitalizacyjne	4	9,00	36,00
W31	5.30.00.0000031	Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy	7,5	9,00	67,50

Tabela 184. Świadczenia gwarantowane z zakresu zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze – amputacja z i bez protezowania (MZ 24/01/2011).

Typ wyroku medycznego	Limit ceny [zł]	Częstość na rok*	Koszt jednostkowy na rok [zł]
Protezy stałe			
Proteza uzupełniająca brakujące palce	140,00	16%	21,70
Proteza uzupełniająca stopę	480,00	7%	31,68
Proteza w obrębie stopy	780,00	1%	7,80
Proteza w obrębie podudzia - stała	1 086,67	20%	217,33
Proteza w obrębie uda - stała	1 674,00	57%	952,51
Całkowity koszt roczny			1 231,02
Wyposażenie dodatkowe do protez			
Pończocha kikutowa-stopa	18,00	23%	4,16
Pończocha kikutowa-podudzie	18,00	20%	3,60
Pończocha kikutowa - udo	17,00	57%	13,37
Pończocha/majteczki-pełna aputacja	30,00		

Typ wyroku medycznego	Limit ceny [zł]	Częstość na rok*	Koszt jednostkowy na rok [zł]
	Całkowity koszt roczny		253,55
	Koszt miesięczny		21,13

* założenie zgodne z Nazim 2002.

Tabela 185. Średni koszt roczny protez stałych oraz wyposażenia dodatkowego do protez - obserwacja.

Nazwa grupy	Średni koszt hospitalizacji [zł]	Liczba jednostek	Średni koszt roczny [zł]
Założenie protezy	1 231,02	0,028*	34,19
Powikłania po protezowaniu	3 454,56	0,028*	25,91
Wyposażenie dodatkowe do protez	253,55 zł	0,028**	7,04 zł

* refundacja raz na 3 lata - dotyczy kolejnych cykli po wystąpieniu zdarzenia.

Tabela 186. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza – rehabilitacja ogólnoustrojowa związana z amputacją (NFZ 80/2013/DSOZ).

Świadczenie sprawozdawane/ rozliczane	Kod świadczenia sprawozdawanego	Waga świadczenia	Liczba dni w cyklu zgodnie z Rozporządzeniem	Osobodni przyjęte do obliczeń*	Średnia wycena za 1 pkt. [zł]	Koszt rehabilitacji [zł]
osobodzeń w rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym	5.11.02.9000020	70 pkt.	15-30	22,5	1,10	1 732,50
osobodzeń w rehabilitacji ogólnoustrojowej dzieci i dorosłych w szpitalu	5.11.02.9000048	110 pkt.	42	42	1,10	5 082,00
porada lekarska rehabilitacyjna	5.11.00.0000001	26 pkt	-	-	1,10	28,60

* założenie przyjęte w niniejszej analizie.

3.3.5.3 Neuropatia

Tabela 187. Średni koszt hospitalizacji związany z wystąpieniem neuropatii – Statystyki JGP (Katalog 1a).

Grupa JGP	Nazwa grupy	Średni koszt hospitalizacji [zł]
A30	Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni	570,11 zł

* zgodnie z założeniem analizy: 5 701,10 × 10%.

Tabela 188. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – neuropatia (NFZ 82/2013/DSOZ).

Grupa	Kod grupy	Nazwa	Pkt.	Średnia wycena za 1 punkt [zł]	Koszt jednostkowy na rok [zł]	Liczba jednostek	Roczny koszt jednostkowy
KAOS	02.1020.002.01	-	-	9,00	637,20	1	637,20
W11	5.30.00.0000011	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	9,00	31,50	3*	94,50

* dotyczy wizyt u lekarzy różnych specjalizacji, założenie przyjęte w analizie.

Tabela 189. Farmakoterapia związana z leczeniem neuropatii (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).

Grupa limitowa	Łączna liczba zrefundowanych DDD	Łączny koszt zref. DDD [zł]	Koszt za DDD [zł]
Leki opioidowe			
150.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - dihydrokodeina	323 856	622 304,68	1,921
153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	14 346 613,98	33 222 154,84	2,316
153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - płynne postaci farmaceutyczne	5 572 793,973	13 772 465,95	2,471
153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania pozajelitowego	75 365,25	719 846,444	9,551
153.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doodbytniczego	52 760	239 002,8	4,53
Średnia ważona			2,384
Leki przeciwdepresyjne			
183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścieniowe	6 552 553,2	2451096,981	0,374

Tabela 190. Farmakoterapia związana z leczeniem neuropatii – koszt roczny na pacjenta (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).

Grupa limitowa	Koszt za DDD [zł]	Koszt roczny – ogółem [zł]	Koszt roczny – otrzymujący leczenie [zł]
Leki opioidowe	2,384	870,94	217,74*
Leki przeciwdepresyjne	0,374	136,63	34,16*

*zgodnie z Witek 2009 u 50% pacjentów występują objawy neuropatii bólowej. W analizie założono, że połowa z nich przyjmuje leki.

3.3.5.4 Podsumowanie kosztów powikłań neuropatii

Tabela 191. Podsumowanie kosztów powikłań neuropatii.

Kategoria kosztów	Koszty	
	PPP	PPP+P
<u>Owrzodzenie z zakażeniem i zgorzelem</u>		
Hospitalizacja	4 448,67 zł	4 448,67 zł
Wizyta ambulatoryjna	171,00 zł	171,00 zł
Farmakoterapia	16,22 zł	32,72
Plastry bioaktywne	205,15	321,73 zł
łącznie	4 841,05 zł	4 974,13 zł
<u>Owrzodzenie bez zakażenia (nowe i wyleczone)</u>		
Wizyta ambulatoryjna	135,00 zł	135,00 zł
łącznie	135,00 zł	135,00 zł
<u>Amputacja bez protezowania</u>		
Hospitalizacja	4 947,59 zł	4 947,59 zł
Wizyta ambulatoryjna	103,50 zł	103,50 zł
Rehabilitacja	3 464,45 zł	3 464,45 zł
łącznie	8 515,54 zł	8 515,54 zł
<u>Amputacja z protezowaniem</u>		
Hospitalizacja	4 947,59 zł	4 947,59 zł
Założenie protezy	1 231,02 zł	1 231,02 zł
Wyposażenie dodatkowe	21,13 zł	21,13 zł
Wizyta ambulatoryjna	103,50 zł	103,50 zł
Rehabilitacja	3 464,45 zł	3 464,45 zł
łącznie	9 767,68 zł	9 767,68 zł
<u>Amputacja bez protezowania - obserwacja</u>		
Powikłania po protezowaniu	25,91 zł	25,91 zł
Wizyty ambulatoryjne	310,50 zł*	310,50 zł*
łącznie	336,41 zł	336,41 zł
<u>Amputacja z protezowaniem - obserwacja</u>		

Kategoria kosztów	Koszty	
	PPP	PPP+P
Założenie protezy	34,19 zł	34,19 zł
Wyposażenie dodatkowe do protez	7,04 zł	7,04 zł
Powikłania po protezowaniu	25,91 zł	25,91 zł
Wizyty ambulatoryjne	310,50 zł*	310,50 zł*
łącznie	377,65 zł	377,65 zł
<u>Neuropatia – 1 rok</u>		
Hospitalizacja	570,11 zł	570,11 zł
Wizyty ambulatoryjne	731,70 zł	731,70 zł
Leki	251,89 zł	251,89 zł
łącznie	1 553,70 zł	1 553,70 zł
<u>Neuropatia – kolejne lata</u>		
Wizyty ambulatoryjne	731,70 zł	731,70 zł
Leki	251,89 zł	251,89 zł
łącznie	983,59 zł	983,59 zł

* 3 wizyty w ciągu roku.

3.3.6 Koszty prowadzenia pacjenta

Tabela 192. Jednostkowe koszty prowadzenia pacjenta (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).

Grupa limitowa	łączna liczba zrefundowanych DDD	PPP+P		PPP	
		łączny koszt zref. DDD [zł]	Koszt za DDD [zł]	łączny koszt zref. DDD [zł]	Koszt za DDD [zł]
46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	804436902,7	456937092	0,568021047	150577487,5	0,187183714
ACE-I					
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	1103676802	612834083,7	0,555265892	166313886,6	0,150690751
45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	465643367,1	400279479,3	0,859626718	246949836,5	0,530341145
Średnia			0,645574806		0,263339331
Zaprzestanie terapii ACE z powodu SAEs					
36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	477806034,9	158182821,3	0,331060744	85047634,6	0,17799615
37.0, Leki moczopędne - pętlowe	82519642,65	19859727,33	0,240666667	2255536,899	0,027333333
38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton	88303142,67	54145379,64	0,613176134	25837182,16	0,292596406
Średnia			0,357967332		0,174430044

Tabela 193. Roczne koszty prowadzenia pacjenta (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).

Grupa	PPP+P [zł]		PPP [zł]	
	Koszt za DDD [zł]	Koszt roczny – ogółem [zł]	Koszt za DDD [zł]	Koszt roczny – ogółem [zł]
Statyny	0,57	207,47	0,19	68,37
ACE-I	0,65	235,80	0,26	96,18
Diuretyki	0,36	130,75	0,17	63,71

3.4 Ceny jednostkowe refundowanych leków przeciwcukrzycowych

Tabela 194. Refundowane preparaty insuliny ludzkiej izofanowej (NPH).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
Insulina ludzka, izofanowa (NPH)	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	66,81	65,12	4,89	61,92
Insulina ludzka, izofanowa (NPH)	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	97,68	97,68	4,00	93,68
Insulina ludzka, izofanowa (NPH)	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	99,67	97,68	5,99	93,68
Insulina ludzka, izofanowa (NPH)	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	97,23	97,23	4,00	93,23
Insulina ludzka, izofanowa (NPH)	Polhumlin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	97,23	97,23	4,00	93,23
Insulina ludzka, izofanowa (NPH)	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	102,92	97,68	9,24	93,68
Insulina ludzka, izofanowa (NPH)	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	102,71	97,68	9,03	93,68

Tabela 195. Refundowane preparaty insuliny krótko- i szybko działającej (bolus).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
insulina ludzka, neutralna	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	101,53	97,68	7,85	93,68
insulina ludzka, neutralna	Insuman Rapid , roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	102,71	97,68	9,03	93,68
insulina ludzka, neutralna	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol. po 10 ml	66,81	65,12	4,89	61,92
insulina ludzka, neutralna	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	97,68	97,68	4,00	93,68
insulina ludzka, neutralna	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	99,67	97,68	5,99	93,68
insulina ludzka, neutralna	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	97,23	97,23	4,00	93,23

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
insulina ludzka, neutralna	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	97,23	97,23	4,00	93,23
insulina aspart	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	136,41	97,68	42,73	93,68
insulina glulizynowa	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol. a 10 ml	85,87	65,12	23,95	61,92
insulina glulizynowa	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml OPTIPEN	126,31	97,68	32,63	93,68
insulina glulizynowa	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wstrz.a 3 ml	126,31	97,68	32,63	93,68
insulina lispro	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	133,87	97,68	40,19	93,68

Tabela 196. Refundowane preparaty mieszanek insuliny.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
insulina ludzka, dwufazowa	Insuman Comb 25 , zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	102,71	97,68	9,03	93,68
insulina ludzka, dwufazowa	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	106,92	97,68	13,24	93,68
insulina ludzka, dwufazowa	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	108,24	97,68	14,56	93,68
insulina ludzka, dwufazowa	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m/ml	5 x 3 ml	108,24	97,68	14,56	93,68
insulina ludzka, dwufazowa	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	97,23	97,23	4,00	93,23
insulina ludzka, dwufazowa	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	97,23	97,23	4,00	93,23
insulina ludzka, dwufazowa	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	97,23	97,23	4,00	93,23
insulina ludzka, dwufazowa	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	97,23	97,23	4,00	93,23
insulina ludzka, dwufazowa	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	66,81	65,12	4,89	61,92
insulina ludzka, dwufazowa	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	97,68	97,68	4,00	93,68

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
insulina ludzka, dwufazowa	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	97,68	97,68	4,00	93,68
insulina ludzka, dwufazowa	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	97,68	97,68	4,00	93,68
insulina ludzka, dwufazowa	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	99,67	97,68	5,99	93,68
insulina ludzka, dwufazowa	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	97,23	97,23	4,00	93,23
insulina aspart, dwufazowa	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	136,41	97,68	42,73	93,68
insulina aspart, dwufazowa	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	136,41	97,68	42,73	93,68
insulina lispro, dwufazowa	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	133,87	97,68	40,19	93,68
insulina lispro, dwufazowa	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	133,87	97,68	40,19	93,68

Tabela 197. Refundowane preparaty doustnych leków przeciwcukrzycowych – metforminy i pochodnych sulfonilomocznika.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
Gliklazyd	Diabrezide, tabl. , 80 mg	40 tabl.	13,12	5,49	10,83	2,29
Gliklazyd	Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	17,63	8,23	12,60	5,03
Gliklazyd	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (2 blist. po 30 szt.)	26,18	8,23	21,15	5,03
Gliklazyd	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	25,00	8,23	19,97	5,03
Gliklazyd	Diazidan, tabl. powl., 80 mg	60 tabl. (3 blist. po 20 szt.)	17,45	8,23	12,42	5,03
Gliklazyd	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (4 blist. po 15 szt.)	17,63	8,23	12,60	5,03
Gliklazyd	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl. (6 blist. po 15 szt.)	26,2	12,35	18,65	7,55
Gliklazyd	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	17,63	8,23	12,60	5,03

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
Gliklazyd	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	34,49	16,46	24,43	10,06
Gliklazyd	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	17,45	8,23	12,42	5,03
Glimepiryd	Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 tabl.	6,09	4,12	5,17	0,92
Glimepiryd	Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 tabl.	10,85	8,23	5,82	5,03
Glimepiryd	Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 tabl.	17,74	12,35	10,19	7,55
Glimepiryd	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	16,46	16,46	6,40	10,06
Glimepiryd	Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	17,6	16,46	7,54	10,06
Glimepiryd	Avaron, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	18,62	16,46	8,56	10,06
Glimepiryd	Avaron, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	13,97	12,35	6,42	7,55
Glimepiryd	Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	9,45	8,23	4,42	5,03
Glimepiryd	Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	4,77	4,12	3,85	0,92
Glimepiryd	Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	4,77	4,12	3,85	0,92
Glimepiryd	Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	9,45	8,23	4,42	5,03
Glimepiryd	Avaron, tabl., 3 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	13,97	12,35	6,42	7,55
Glimepiryd	Avaron, tabl., 4 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	18,62	16,46	8,56	10,06
Glimepiryd	Diaril, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5,79	4,12	4,87	0,92
Glimepiryd	Diaril, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	10,31	8,23	5,28	5,03
Glimepiryd	Diaril, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	13,75	12,35	6,20	7,55
Glimepiryd	Diaril, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	18,51	16,46	8,45	10,06
Glimepiryd	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5,33	4,12	4,41	0,92

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
Glimepiryd	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	10,62	8,23	5,59	5,03
Glimepiryd	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	15,45	12,35	7,90	7,55
Glimepiryd	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	18,51	16,46	8,45	10,06
Glimepiryd	Glidamid, tabl. powl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	4,99	4,12	4,07	0,92
Glimepiryd	Glidamid, tabl. powl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	9,63	8,23	4,60	5,03
Glimepiryd	Glidamid, tabl. powl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	15,22	12,35	7,67	7,55
Glimepiryd	Glidamid, tabl. powl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	18,62	16,46	8,56	10,06
Glimepiryd	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	4,65	4,12	3,73	0,92
Glimepiryd	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	9,45	8,23	4,42	5,03
Glimepiryd	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	14,14	12,35	6,59	7,55
Glimepiryd	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	18,62	16,46	8,56	10,06
Glimepiryd	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	27,92	24,69	12,83	15,09
Glimepiryd	Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	30 szt.	3,52	3,52	3,20	0,32
Glimepiryd	Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	30 szt.	5,49	5,49	3,20	2,29
Glimepiryd	Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	30 szt.	7,85	7,85	4,80	3,05
Glimepiryd	Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	30 szt.	10,23	10,23	6,40	3,83
Glimepiryd	Glipid, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	4,91	4,12	3,99	0,92
Glimepiryd	Glipid, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	8,36	8,23	3,33	5,03
Glimepiryd	Glipid, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	11,37	11,37	4,80	6,57
Glimepiryd	Glipid, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	17,59	16,46	7,53	10,06

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
		blist.po 10 szt.)				
Glimepiryd	Glitoprel, tabl., 1 mg	30 tabl.	4,54	4,12	3,62	0,92
Glimepiryd	Glitoprel, tabl., 2 mg	30 tabl.	9,11	8,23	4,08	5,03
Glimepiryd	Glitoprel, tabl., 3 mg	30 tabl.	13,4	12,35	5,85	7,55
Glimepiryd	Glitoprel, tabl., 4 mg	30 tabl.	17,47	16,46	7,41	10,06
Glimepiryd	Pemidal, tabl., 1 mg	30 tabl.	4,88	4,12	3,96	0,92
Glimepiryd	Pemidal, tabl., 2 mg	30 tabl.	9,63	8,23	4,60	5,03
Glimepiryd	Pemidal, tabl., 3 mg	30 tabl.	14,2	12,35	6,65	7,55
Glimepiryd	Pemidal, tabl., 4 mg	30 tabl.	18,51	16,46	8,45	10,06
Glimepiryd	Symglic, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	4,54	4,12	3,62	0,92
Glimepiryd	Symglic, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	8,44	8,23	3,41	5,03
Glimepiryd	Symglic, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	11,47	11,47	4,80	6,67
Glimepiryd	Symglic, tabl., 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	27,09	24,69	12,00	15,09
Glimepiryd	Symglic, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	15,33	15,33	6,40	8,93
Glipizyd	Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 tabl.	6,92	4,12	6,00	0,92
Metformina	Avamina, tabl. powl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	4,2	4,19	3,21	0,99
Metformina	Avamina, tabl. powl., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	8,3	8,3	3,20	5,10
Metformina	Avamina, tabl. powl., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	6,72	6,72	3,20	3,52
Metformina	Avamina, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	13,75	13,75	3,20	10,55
Metformina	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	8,08	8,08	3,20	4,88
Metformina	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	60 kaps. (6 blist.po 10)	15,91	15,91	3,20	12,71

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
Metformina	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	8,3	8,3	3,20	5,10
Metformina	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	12,05	12,05	3,20	8,85
Metformina	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	11,93	11,93	3,20	8,73
Metformina	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	18,17	18,17	4,08	14,09
Metformina	Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	4,77	4,19	3,78	0,99
Metformina	Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	9,44	8,39	4,25	5,19
Metformina	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	8,37	8,37	3,20	5,17
Metformina	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	16,37	16,37	3,20	13,17
Metformina	Formetic, tabl. powl., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	7,02	7,02	3,20	3,82
Metformina	Formetic, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	13,52	13,52	3,20	10,32
Metformina	Glucophage, tabl. powl., 850 mg	blister 60 sztuk	13,95	13,95	3,20	10,75
Metformina	Glucophage 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	8,59	8,39	3,40	5,19
Metformina	Glucophage 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	5,43	4,19	4,44	0,99
Metformina	Glucophage 850, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	8,12	7,13	4,19	3,93
Metformina	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	15,72	6,29	12,63	3,09
Metformina	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	blister 60 sztuk	31,78	12,58	22,40	9,38
Metformina	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	10,81	4,19	9,82	0,99
Metformina	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	blister 60 sztuk	21,35	8,39	16,16	5,19
Metformina	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	42	16,78	28,42	13,58

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
Metformina	Metfogamma 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl.	7,97	7,97	3,20	4,77
Metformina	Metfogamma 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	4,38	4,19	3,39	0,99
Metformina	Metfogamma 850, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	6,23	6,23	3,20	3,03
Metformina	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	8,3	8,3	3,20	5,10
Metformina	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	15,91	15,91	3,20	12,71
Metformina	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	4,8	4,19	3,81	0,99
Metformina	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 tabl.	8,3	8,3	3,20	5,10
Metformina	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	7,58	7,13	3,65	3,93
Metformina	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 tabl.	13,75	13,75	3,20	10,55
Metformina	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	9,47	4,19	8,48	0,99
Metformina	Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	3,58	3,58	3,20	0,38
Metformina	Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5,55	5,55	3,20	2,35
Metformina	Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	6,78	6,78	3,20	3,58
Metformina	Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 tabl.	4,15	4,15	3,20	0,95
Metformina	Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	7,02	7,02	3,20	3,82
Metformina	Metifor, tabl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	4,15	4,15	3,20	0,95
Metformina	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	8,3	8,3	3,20	5,10
Metformina	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	15,9	15,9	3,20	12,70
Metformina	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	23,1	23,1	4,80	18,30
Metformina	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 tabl. (8 blist.po 15 szt.)	30,09	30,09	6,40	23,69

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]	Kwota refundacji NFZ [zł]
Metformina	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	90 tabl.	12,21	12,21	3,20	9,01
Metformina	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	4,6	4,19	3,61	0,99
Metformina	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 tabl.	8,3	8,3	3,20	5,10
Metformina	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	120 tabl.	15,91	15,91	3,20	12,71
Metformina	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	90 tabl.	19,87	19,87	4,08	15,79
Metformina	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	7,13	7,13	3,20	3,93
Metformina	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	13,75	13,75	3,20	10,55
Metformina	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	120 tabl.	25,97	25,97	5,44	20,53

3.5 Udziały sprzedażowe leków przeciwcukrzycowych

Tabela 198. Udziały w sprzedaży preparatów insuliny ludzkiej izofanowej (NPH).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	DDD / opak.	wielkość sprzedaży [liczba opak.]	wielkość sprzedaży [liczba DDD]	udział w sprzedanych DDD
Insulina ludzka, izofanowa (NPH)	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	25	39	975	0,00%
Insulina ludzka, izofanowa (NPH)	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	179 005	6 712 683	21,22%
Insulina ludzka, izofanowa (NPH)	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	204 903	7 683 870	24,29%
Insulina ludzka, izofanowa (NPH)	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	37,5	30 531	1 144 905	3,62%
Insulina ludzka, izofanowa (NPH)	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	51 565	1 933 703	6,11%
Insulina ludzka, izofanowa (NPH)	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	369 840	13 868 993	43,84%
Insulina ludzka, izofanowa (NPH)	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	7 702	288 833	0,91%

Tabela 199. Udziały w sprzedaży preparatów insuliny krótko- i szybko działającej (bolus).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	DDD / opak.	wielkość sprzedaży [liczba opak.]	wielkość sprzedaży [liczba DDD]	udział w sprzedanych DDD
insulina ludzka, neutralna	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	264 190	9 907 110	14,77%
insulina ludzka, neutralna	Insuman Rapid , roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	5 161	193 523	0,29%
insulina ludzka, neutralna	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol. po 10 ml	25	128	3 200	0,00%
insulina ludzka, neutralna	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	262 640	9 848 992	14,68%
insulina ludzka, neutralna	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	162 096	6 078 593	9,06%
insulina ludzka, neutralna	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	37,5	17 454	654 540	0,98%

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	DDD / opak.	wielkość sprzedaży [liczba opak.]	wielkość sprzedaży [liczba DDD]	udział w sprzedanych DDD
insulina ludzka, neutralna	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	63 925	2 397 173	3,57%
insulina aspart	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	596 945	22 385 453	33,38%
insulina glulizynowa	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.a 10 ml	25	0	0	0,00%
insulina glulizynowa	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml OPTIPEN	37,5	1 309	49 088	0,07%
insulina glulizynowa	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wstrz.a 3 ml	37,5	101 198	3 794 922	5,66%
insulina lispro	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	313 516	11 756 831	17,53%

Tabela 200. Udziały w sprzedaży mieszanek insulin.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	DDD / opak.	wielkość sprzedaży [liczba opak.]	wielkość sprzedaży [liczba DDD]	udział w sprzedanych DDD
insulina ludzka, dwufazowa	Insuman Comb 25 , zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	8 498	318 668	0,26%
insulina ludzka, dwufazowa	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	648 303	24 311 378	19,97%
insulina ludzka, dwufazowa	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	95 586	3 584 490	2,95%
insulina ludzka, dwufazowa	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m/ml	5 x 3 ml	37,5	106 717	4 001 880	3,29%
insulina ludzka, dwufazowa	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	5 200	195 015	0,16%
insulina ludzka, dwufazowa	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	146 202	5 482 583	4,50%
insulina ludzka, dwufazowa	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	8 868	332 565	0,27%
insulina ludzka, dwufazowa	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	26 965	1 011 173	0,83%
insulina ludzka, dwufazowa	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	25	11	275	0,00%
insulina ludzka, dwufazowa	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	568 022	21 300 810	17,50%

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	DDD / opak.	wielkość sprzedaży [liczba opak.]	wielkość sprzedaży [liczba DDD]	udział w sprzedanych DDD
insulina ludzka, dwufazowa	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	56 343	2 112 855	1,74%
insulina ludzka, dwufazowa	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	113 217	4 245 630	3,49%
insulina ludzka, dwufazowa	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	293 223	10 995 855	9,03%
insulina ludzka, dwufazowa	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	37,5	26 746	1 002 968	0,82%
insulina aspart, dwufazowa	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	631 358	23 675 925	19,45%
insulina aspart, dwufazowa	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	37,5	158 726	5 952 206	4,89%
insulina lispro, dwufazowa	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	198 968	7 461 315	6,13%
insulina lispro, dwufazowa	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	37,5	152 666	5 724 983	4,70%

Tabela 201. Udziały w sprzedaży preparatów metforminy.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	DDD / opak. *	wielkość sprzedaży [liczba opak.]	wielkość sprzedaży [liczba DDD]	udział w sprzedanych DDD
Metformina	Avamina, tabl. powl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	7,5	212 279	1 592 093	0,58%
Metformina	Avamina, tabl. powl., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	15	67 116	1 006 740	0,37%
Metformina	Avamina, tabl. powl., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	12,75	274 026	3 493 832	1,28%
Metformina	Avamina, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	25,5	70 043	1 786 084	0,65%
Metformina	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	15	109 358	1 640 370	0,60%
Metformina	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	60 kaps. (6 blist.po 10)	30	52 906	1 587 180	0,58%
Metformina	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	15	18 751	281 270	0,10%
Metformina	Etform 500, tabl. powl., 500 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	22,5	17 586	395 677	0,14%

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	DDD / opak. *	wielkość sprzedaży [liczba opak.]	wielkość sprzedaży [liczba DDD]	udział w sprzedanych DDD
Metformina	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	25,5	27 148	692 261	0,25%
Metformina	Etform 850, tabl. powl., 850 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	38,25	25 433	972 825	0,36%
Metformina	Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	7,5	421 993	3 164 948	1,16%
Metformina	Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	15	290 809	4 362 135	1,60%
Metformina	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	15	221 855	3 327 818	1,22%
Metformina	Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	30	250 016	7 500 465	2,74%
Metformina	Formetic, tabl. powl., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	12,75	426 915	5 443 166	1,99%
Metformina	Formetic, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	25,5	384 030	9 792 761	3,58%
Metformina	Glucophage, tabl. powl., 850 mg	blister 60 sztuk	25,5	127 311	3 246 435	1,19%
Metformina	Glucophage 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	15	713 209	10 698 128	3,91%
Metformina	Glucophage 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	7,5	928 129	6 960 968	2,55%
Metformina	Glucophage 850, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	12,75	917 738	11 701 156	4,28%
Metformina	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	11,25	613 765	6 904 856	2,53%
Metformina	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	blister 60 sztuk	22,5	132 531	2 981 948	1,09%
Metformina	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	7,5	570 302	4 277 265	1,56%
Metformina	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	blister 60 sztuk	15	79 034	1 185 505	0,43%
Metformina	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	30	169 359	5 080 766	1,86%
Metformina	Metfogamma 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl.	15	23 058	345 870	0,13%
Metformina	Metfogamma 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	7,5	44 007	330 053	0,12%

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	DDD / opak. *	wielkość sprzedaży [liczba opak.]	wielkość sprzedaży [liczba DDD]	udział w sprzedanych DDD
Metformina	Metfogamma 850, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	12,75	58 339	743 822	0,27%
Metformina	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	15	1 106 182	16 592 736	6,07%
Metformina	Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	30	14 925	447 735	0,16%
Metformina	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	7,5	2 641 758	19 813 187	7,25%
Metformina	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 tabl.	15	64 554	968 310	0,35%
Metformina	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	12,75	3 182 794	40 580 626	14,85%
Metformina	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 tabl.	25,5	89 230	2 275 352	0,83%
Metformina	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	7,5	442 391	3 317 929	1,21%
Metformina	Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	7,5	19 301	144 758	0,05%
Metformina	Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	12,75	24 518	312 605	0,11%
Metformina	Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	15	9 939	149 085	0,05%
Metformina	Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 tabl.	7,5	30 032	225 240	0,08%
Metformina	Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	12,75	10 381	132 358	0,05%
Metformina	Metifor, tabl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	7,5	89	668	0,00%
Metformina	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	15	1 086 759	16 301 378	5,96%
Metformina	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	30	403 517	12 105 495	4,43%
Metformina	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	45	30 136	1 356 105	0,50%
Metformina	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 tabl. (8 blist.po 15 szt.)	60	15 376	922 530	0,34%
Metformina	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	90 tabl.	22,5	0	0	0,00%
Metformina	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	7,5	1 647 784	12 358 382	4,52%

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	DDD / opak. *	wielkość sprzedaży [liczba opak.]	wielkość sprzedaży [liczba DDD]	udział w sprzedanych DDD
Metformina	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	60 tabl.	15	225 299	3 379 485	1,24%
Metformina	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	30	0	0	0,00%
Metformina	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 tabl.	38,25	0	0	0,00%
Metformina	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	12,75	3 003 540	38 295 129	14,01%
Metformina	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	25,5	85 650	2 184 075	0,80%
Metformina	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 tabl.	51	0	0	0,00%

* DDD: metformina (2 g)

Tabela 202. Udziały w sprzedaży preparatów pochodnych sulfonylomocznika.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	DDD / opak. *	wielkość sprzedaży [l. opak.]	wielkość sprzedaży [l. DDD]	udział w sprzedanych DDD
Gliclazidum	Diabrezide, tabl., 80 mg	40 tabl.	53,33	65 226	3 478 707	1,15%
Gliclazidum	Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	30	33 839	1 015 170	0,33%
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	30	1 317 699	39 530 955	13,03%
Gliclazidum	Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	30	1 013 401	30 402 031	10,02%
Gliclazidum	Diazidan, tabl. powł., 80 mg	60 tabl. (3 blist.po 20 szt.)	80	74 584	5 966 760	1,97%
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	30	363 674	10 910 207	3,60%
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	45	144 423	6 499 028	2,14%
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	30	27 789	833 670	0,27%
Gliclazidum	Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	60	2 868	172 080	0,06%
Gliclazidum	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	30	7 357	220 695	0,07%
Glimepiridum	Amaryl 1, tabl., 1 mg	Glimepiridum	15	284 738	4 271 065	1,41%
Glimepiridum	Amaryl 2, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30	455 629	13 668 870	4,51%

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	DDD / opak. *	wielkość sprzedaży [l. opak.]	wielkość sprzedaży [l. DDD]	udział w sprzedanych DDD
Glimepiridum	Amaryl 3, tabl., 3 mg	Glimepiridum	45	237 536	10 689 120	3,52%
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	Glimepiridum	60	694 873	41 692 380	13,74%
Glimepiridum	Amaryl 4, tabl., 4 mg	Glimepiridum	60	7 212	432 720	0,14%
Glimepiridum	Avaron, tabl., 4 mg	Glimepiridum	60	96 948	5 816 880	1,92%
Glimepiridum	Avaron, tabl., 3 mg	Glimepiridum	45	53 669	2 415 105	0,80%
Glimepiridum	Avaron, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30	83 997	2 519 910	0,83%
Glimepiridum	Avaron, tabl., 1 mg	Glimepiridum	15	59 261	888 915	0,29%
Glimepiridum	Avaron, tabl., 1 mg	Glimepiridum	15	2 289	34 335	0,01%
Glimepiridum	Avaron, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30	2 836	85 080	0,03%
Glimepiridum	Avaron, tabl., 3 mg	Glimepiridum	45	1 629	73 305	0,02%
Glimepiridum	Avaron, tabl., 4 mg	Glimepiridum	60	2 844	170 640	0,06%
Glimepiridum	Diaril, tabl., 1 mg	Glimepiridum	15	18 626	279 390	0,09%
Glimepiridum	Diaril, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30	46 759	1 402 770	0,46%
Glimepiridum	Diaril, tabl., 3 mg	Glimepiridum	45	22 926	1 031 670	0,34%
Glimepiridum	Diaril, tabl., 4 mg	Glimepiridum	60	54 911	3 294 660	1,09%
Glimepiridum	Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	Glimepiridum	15	269 379	4 040 685	1,33%
Glimepiridum	Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30	456 326	13 689 765	4,51%
Glimepiridum	Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	Glimepiridum	45	246 163	11 077 335	3,65%
Glimepiridum	Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	Glimepiridum	60	550 726	33 043 556	10,89%
Glimepiridum	Glidamid, tabl. powl., 1 mg	Glimepiridum	15	7 369	110 535	0,04%
Glimepiridum	Glidamid, tabl. powl., 2 mg	Glimepiridum	30	23 000	690 000	0,23%
Glimepiridum	Glidamid, tabl. powl., 3 mg	Glimepiridum	45	9 071	408 195	0,13%
Glimepiridum	Glidamid, tabl. powl., 4 mg	Glimepiridum	60	33 811	2 028 660	0,67%
Glimepiridum	GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	Glimepiridum	15	19 831	297 465	0,10%
Glimepiridum	GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30	46 162	1 384 860	0,46%

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	DDD / opak. *	wielkość sprzedaży [l. opak.]	wielkość sprzedaży [l. DDD]	udział w sprzedanych DDD
Glimepiridum	GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	Glimepiridum	45	30 813	1 386 585	0,46%
Glimepiridum	GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	Glimepiridum	60	71 756	4 305 360	1,42%
Glimepiridum	GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	Glimepiridum	90	52 616	4 735 440	1,56%
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	Glimepiridum	15	0	0	0,00%
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30	0	0	0,00%
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	Glimepiridum	45	0	0	0,00%
Glimepiridum	Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	Glimepiridum	60	0	0	0,00%
Glimepiridum	Glipid, tabl., 1 mg	Glimepiridum	15	10 154	152 310	0,05%
Glimepiridum	Glipid, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30	46 715	1 401 450	0,46%
Glimepiridum	Glipid, tabl., 3 mg	Glimepiridum	45	27 961	1 258 245	0,41%
Glimepiridum	Glipid, tabl., 4 mg	Glimepiridum	60	31 612	1 896 720	0,63%
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 1 mg	Glimepiridum	15	603	9 045	0,00%
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30	237	7 110	0,00%
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 3 mg	Glimepiridum	45	63	2 835	0,00%
Glimepiridum	Glitoprel, tabl., 4 mg	Glimepiridum	60	990	59 400	0,02%
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 1 mg	Glimepiridum	15	5 566	83 490	0,03%
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30	12 614	378 420	0,12%
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 3 mg	Glimepiridum	45	6 606	297 270	0,10%
Glimepiridum	Pemidal, tabl., 4 mg	Glimepiridum	60	20 972	1 258 320	0,41%
Glimepiridum	Symglic, tabl., 1 mg	Glimepiridum	15	84 647	1 269 705	0,42%
Glimepiridum	Symglic, tabl., 2 mg	Glimepiridum	30	122 155	3 664 635	1,21%
Glimepiridum	Symglic, tabl., 3 mg	Glimepiridum	45	68 470	3 081 150	1,02%
Glimepiridum	Symglic, tabl., 6 mg	Glimepiridum	90	150 218	13 519 620	4,46%
Glimepiridum	Symglic, tabl., 4 mg	Glimepiridum	60	155 751	9 345 060	3,08%
Glipizidum	Glipizide BP, tabl., 5 mg	Glipizidum	15	45 727	3 478 707	0,23%

* DDD: gliklazyd (60 mg); glimepiryd (2 mg) ; glipizyd (10 mg)

3.6 Koszty powikłań cukrzycy – analiza wrażliwości

Tabela 203. Koszty bezpośrednie powikłań cukrzycy i prowadzenia pacjenta (wariant minimalny).

Parametr	PPP+P [zł]		PPP [zł]	
	1 rok	2+ rok	1 rok	2+ rok
Zawał serca	11 685,99	2 763,86	11 571,56	2 649,43
Dusznicza bolesna	1 495,09	1 495,09	1 451,95	1 451,95
Choroba naczyń obwodowych	576,60	576,60	550,57	550,57
Niewydolność zastoinowa serca	6 980,47	6 980,47	6 966,77	6 966,77
Udar mózgu	17 522,79	787,23	17 509,30	773,74
Udar mózgu – zgon po 30 dniach	3 488,25		3 488,25	
Hemodializa	63 955,58	61 489,89	63 955,58	61 489,89
Dializa otrzewnowa	77 818,38	75 352,69	77 818,38	75 352,69
Transplantacja nerki	55 236,76	12 935,82	54 954,95	12 654,00
Ciężka hipoglikemia	540,23		537,35	
Kwasica ketonowa / mleczanowa	2 263,00		2 263,00	
Obrzęk	3 739,14		3 739,14	
Leczenie laserowe	1 607,85		1 607,85	
Operacja zaćmy	2 984,93	56,70	2 981,74	56,70
Utrata wzroku	2 381,50	74,70	2 381,50	74,70
Neuropatia	1 398,33	885,23	1 398,33	885,23
Amputacja bez protezy	7 663,99		7 663,99	
Amputacja - proteza	8 790,91		8 790,91	
Leczenie gangreny	4 476,72		4 356,95	
Owrzodzenia bez zakażenia (nowe i wyleczone)	121,50		121,50	
Owrzodzenia z zakażeniem i zgorzel	4 476,72		4 356,95	
Obserwacja po amputacji - proteza	339,89		339,89	
Leczenie statynami	186,72		61,53	
Leczenie aspiryną	-		-	

Parametr	PPP+P [zł]		PPP [zł]	
	1 rok	2+ rok	1 rok	2+ rok
Leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny		212,22		86,56

Tabela 204. Koszty bezpośrednie powikłań cukrzycy i prowadzenia pacjenta (wariant maksymalny).

Parametr	PPP+P [zł]		PPP [zł]	
	1 rok	2+ rok	1 rok	2+ rok
Zawał serca	14 282,87	3 378,05	14 143,02	3 238,19
Dusznicza bolesna	1 827,33	1 827,33	1 774,61	1 774,61
Choroba naczyń obwodowych	704,74	704,74	672,91	672,91
Niewydolność zastoinowa serca	8 531,69	8 531,69	8 514,94	8 514,94
Udar mózgu	21 416,75	962,17	21 400,26	945,68
Udar mózgu – zgon po 30 dniach		4 263,41		4 263,41
Hemodializa	78 167,94	75 154,31	78 167,94	75 154,31
Dializa otrzewnowa	95 111,36	92 097,73	95 111,36	92 097,73
Transplantacja nerki	67 511,60	15 810,44	67 167,16	15 466,00
Ciężka hipoglikemia		660,28		656,76
Kwasica ketonowa / mleczanowa		2 765,88		2 765,88
Obrzęk		4 570,06		4 570,06
Leczenie laserowe		1 965,15		1 965,15
Operacja zaćmy	3 648,25	69,30	3 644,34	69,30
Utrata wzroku	2 910,72	91,30	2 910,72	91,30
Neuropatia	1 709,07	1 081,95	1 709,07	1 081,95
Amputacja bez protezy		9 367,09		9 367,09
Amputacja - proteza		10 744,45		10 744,45
Leczenie gangreny		5 471,54		5 325,16
Owrzodzenia bez zakażenia (nowe i wyleczone)		148,50		148,50
Owrzodzenia z zakażeniem i zgorzel		5 471,54		5 325,16
Obserwacja po amputacji - proteza		415,42		415,42
Leczenie statynami		228,22		75,21

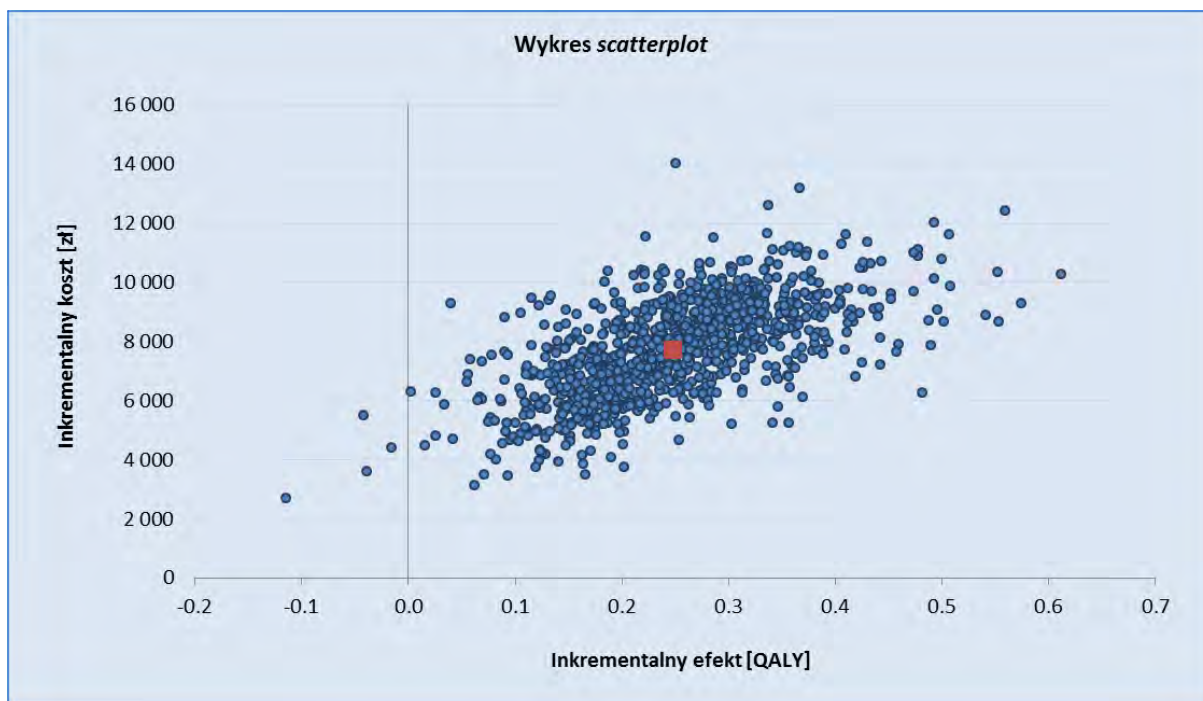
Parametr	PPP+P [zł]		PPP [zł]	
	1 rok	2+ rok	1 rok	2+ rok
Leczenie aspiryną	-	-	-	-
Leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny	259,38		105,80	

3.7 Probabilistyczna analiza wrażliwości – populacja nieleczona insuliną, pozostałe warianty

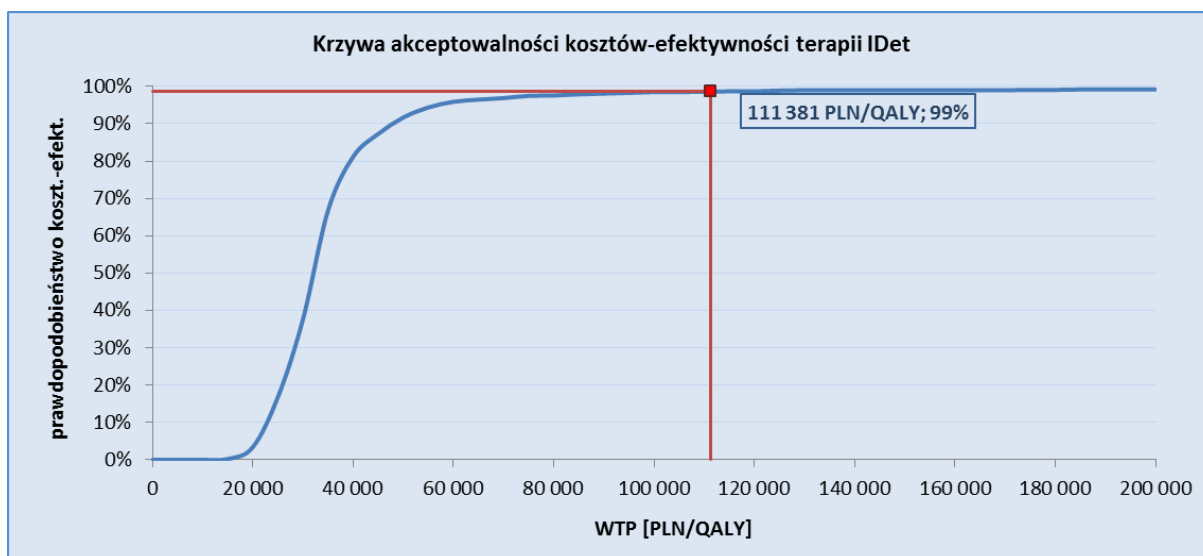
3.7.1 IDet + OAD vs NPH + OAD

3.7.1.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Wykres 37. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP; z uwzględnieniem RSS).

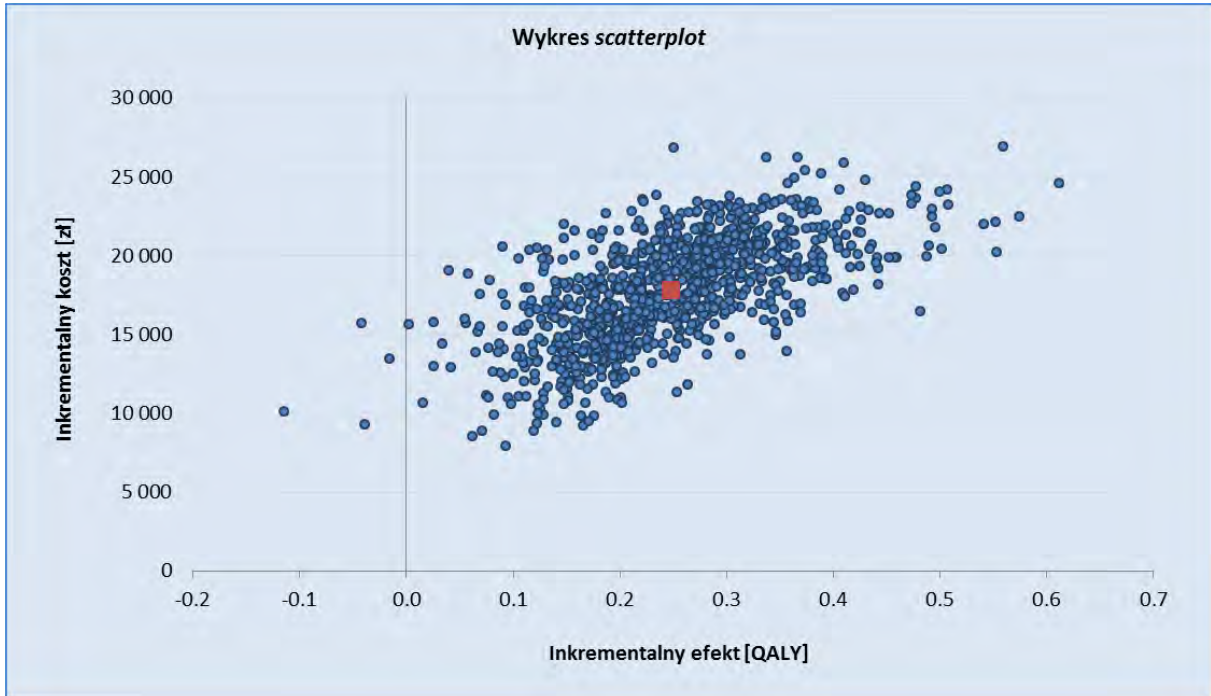


Wykres 38. Krzywa akceptowalności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP; z uwzględnieniem RSS).

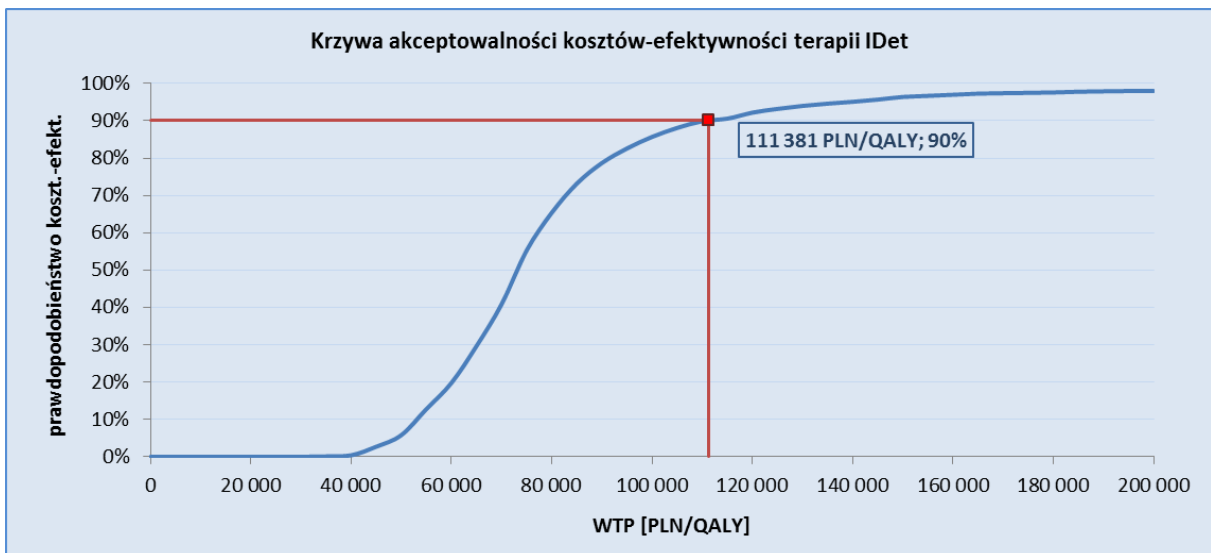


3.7.1.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wykres 39. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).



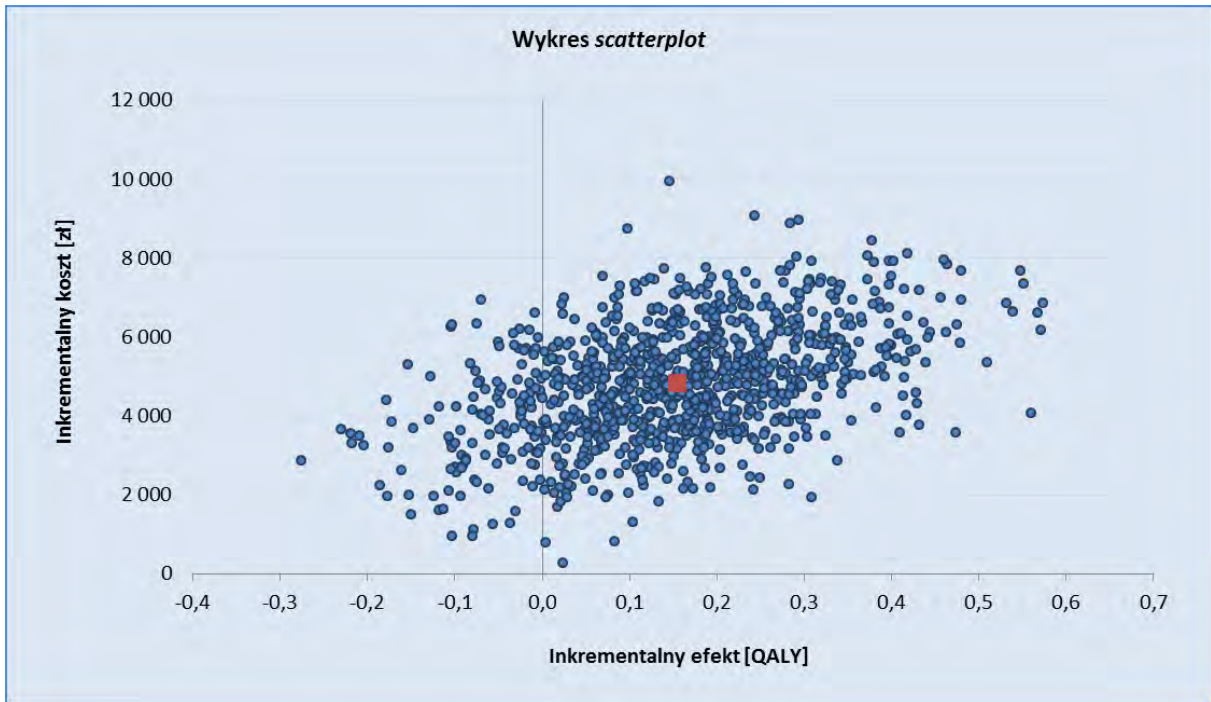
Wykres 40. Krzywa akceptowalności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).



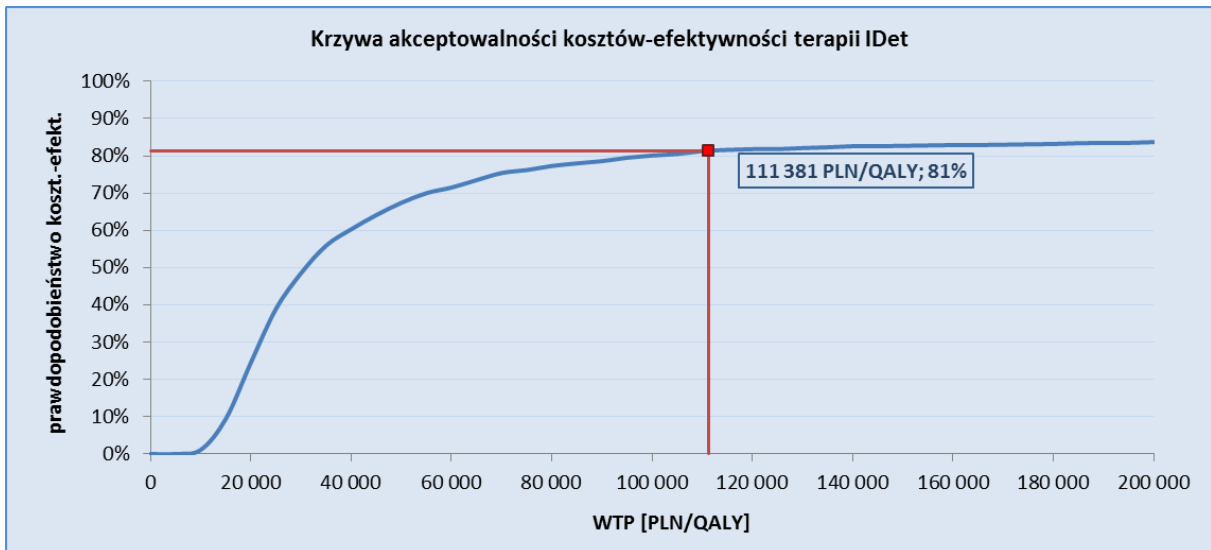
3.7.2 (IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD (badanie 4-T)

3.7.2.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Wykres 41. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (IDet vs MIX; PPP; z uwzględnieniem RSS).

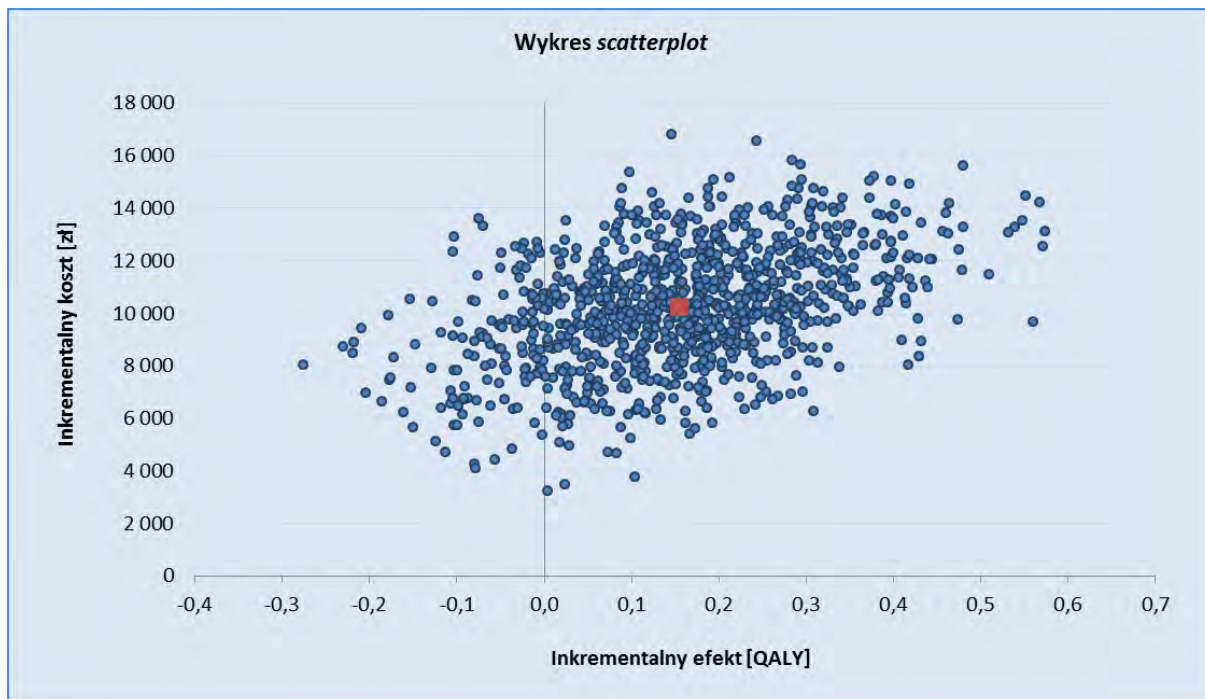


Wykres 42. Krzywa akceptowalności IDet vs MIX; PPP; z uwzględnieniem RSS).

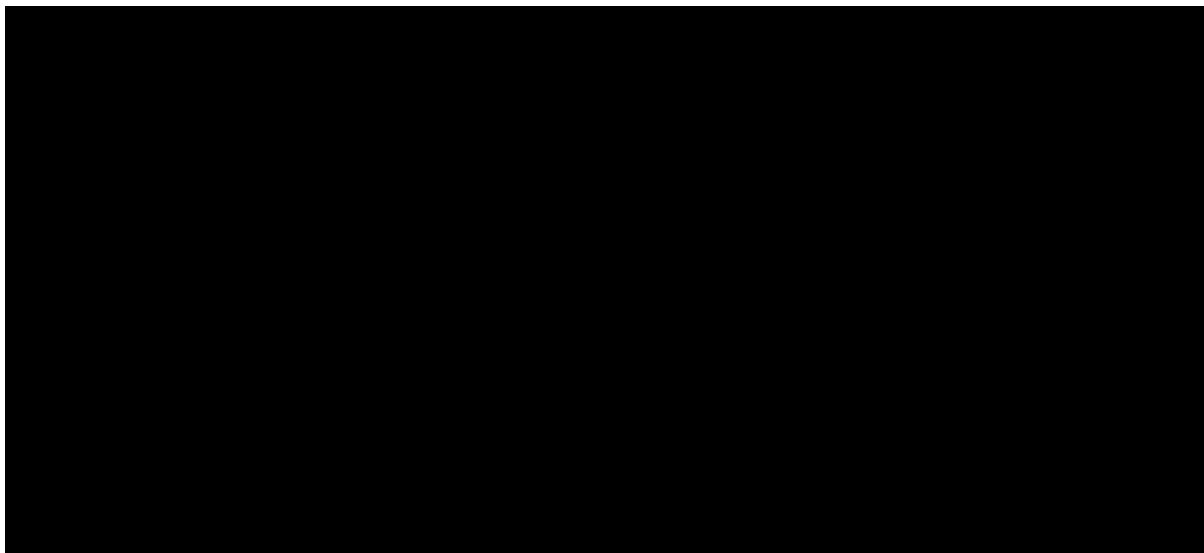


3.7.2.2 *Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)*

Wykres 43. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (IDet vs MIX; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).



Wykres 44. Krzywa akceptowalności (IDet vs MIX; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).



3.8 Parametry modelu wykorzystane w analizie dodatkowej (IDet + OAD vs NPH + OAD, populacja chorych nieleczonych wcześniej insuliną)

3.8.1 Analiza w oparciu o badanie SOLVE

3.8.1.1 Charakterystyka kohorty modelu

Tabela 205. Charakterystyka początkowa kohorty modelu (porównanie IDet vs NPH; analiza w oparciu o badanie SOLVE).

Parametr	Wartość: średnia (SE/SD)	Źródło
Charakterystyka demograficzno-kliniczna		
Wiek wyjściowy [lata]	60,3 (9,9)	
Czas od rozpoznania cukrzycy [lata]	8 (4,7)	SOLVE (subpopulacja polskich pacjentów; <i>Khunti 2012</i>)
Odsetek mężczyzn	57%	
Odsetek rasy białej	100%	
Czynniki ryzyka powikłań cukrzycy		
HbA1c [%]	8,4 (1,2)	SOLVE (subpopulacja polskich pacjentów; <i>Khunti 2012</i>)
Wskaźnik BMI [kg/m ²]	30,8 (5,1)	
Ciśnienie skurczowe krwi (SBP) [mmHg]	136 (17)	
Całkowity cholesterol (T-CHOL) [mg/dl]	197 (46)	
HDL [mg/dl]	46 (15)	SOLVE (całkowita populacja; <i>Yale 2013</i>)
LDL [mg/dl]	112 (39)	
Trójglicerydy (TRIG) [mg/dl]	186 (106)	
eGFR [ml/min/1.73m ²]	77,5	
Hemoglobina [gr/dl]	14,5	Wartości domyślne modelu CORE
WBC [10 ⁶ /ml]	6,8	
Tętno [uderzenia/min.]	72	
Odsetek palących	13,86%	<i>Badanie CODIP</i>
Ilość papierosów/dzień	3	Wartości domyślne modelu CORE
Spożycie alkoholu [Oz/tydzień]	3	Wartości domyślne modelu CORE
Historia powikłań makronaczyniowych		
Zawał serca	4,7% *	Częstość makroangiopatii ogółem: SOLVE (subpo-

Parametr	Wartość: średnia (SE/SD)	Źródło
Angina	14,2% *	pulacja polskich pacjentów; <i>Khunti 2012</i> Struktura występowania poszczególnych powikłań: na podstawie badania <i>CODIP (Kinalska 2004)</i>
Choroba naczyń obwodowych (PVD)	10,3% *	
Udar	2,1% *	
Niewydolność serca (HF)	5,1% *	
Migotanie przedsionków	1,1% *	

Historia powikłań mikronaczyniowych

Nefropatia **	6,0% *	Częstość mikroangiopatii ogółem: <i>SOLVE</i> (subpopulacja polskich pacjentów; <i>Khunti 2012</i>) Struktura występowania poszczególnych powikłań: na podstawie badania <i>CODIP (Kinalska 2004)</i>
Retinopatia **	11,1% *	
Neuropatia	13,1% *	

* w publikacjach z badania *SOLVE* przedstawiono jedynie częstość mikroangiopatii (30,2%) i makroangiopatii (37,6%) ogółem (podgrupa polskich pacjentów; *Khunti 2012*); rozkład występowania poszczególnych powikłań wyznaczono w oparciu o strukturę z badania *CODIP*, zakładając upraszczająco brak współwystępowania powikłań u chorego (tj. suma częstości powikłań mikronaczyniowych wynosi 30,2%, a makronaczyniowych – 37,6%)

** założono wyjściowe występowanie powikłań we wczesnej fazie zaawansowania (odpowiednio mikroalbuminuria i retinopatia nieproliferacyjna)

3.8.1.2 Zużycie i roczne koszty leków przeciwcukrzycowych

Tabela 206. Roczny koszt leków w porównywanych schematach prostej insulinoterapii (analiza w oparciu o badanie *SOLVE*).

Schemat leczenia	Lek	Średnia dawka dzienna / pacj.	Koszt dzienny		Koszt roczny	
			PPP+P	PPP	PPP+P	PPP
Detemir + OAD (bez RSS)	Insulina detemir	16,0 j. *	■	■	■	■
	sulfonilomocznik + metformina	w wysokości DDD	1,10	0,46	402,64	168,35
	łącznie	-	■	■	■	■
Detemir + OAD (z RSS)	Insulina detemir	16,0 j. *	■	■	■	■
	sulfonilomocznik + metformina	w wysokości DDD	1,10	0,46	402,64	168,35
	łącznie	-	■	■	■	■
NPH + OAD	Insulina ludzka, izofanowa (NPH)	16,0 j.m. **	1,07	1,00	391,40	364,81
	sulfonilomocznik + metformina	w wysokości DDD	1,10	0,46	402,64	168,35
	łącznie	-	2,17	1,46	794,04	533,16

* Średnia końcowa dawka IDet w subpopulacji polskich pacjentów badania SOLVE; obliczona jako iloczyn średniej końcowej dawki 0,27 j./kg mc. (wartość odczytana z wykresu z publikacji *Khunti 2012a*) oraz średniej masy ciała w subpopulacji polskiej badania SOLVE (87,3 kg; *Khunti 2012*)

** założono jak dla IDet

3.8.1.3 Parametry kliniczne

Tabela 207. Parametry skuteczności klinicznej – analiza w oparciu o badanie SOLVE.

Parametr kliniczny	Insulina detemir	Insulina NPH	źródło
Średnia zmiana HbA1c [%]	-1,12%		IDet: SOLVE, kohorta polska (obliczono na podstawie danych odczytanych z wykresu w <i>Khunti 2012a</i>); NPH: ze względu na wykazane <i>non-inferiority</i> IDet w RCT, założono jednakową wartość jak dla IDet
Średnia zmiana BMI [kg/m ²]	-0,2	0,26 (= -0,2 + 0,46)	IDet: SOLVE, populacja całkowita (<i>Khunti 2012a</i>); NPH: obliczono jako sumę zmiany BMI w IDet i różnicy zmian BMI z badań RCT (0,81 – 0,35 = 0,46; na podst. <i>Phillis-Tsimikas 2006</i> i <i>Hermansen 2006</i> ; zob. Tabela 9)
Średnia liczba łagodnych/objawowych epizodów hipoglikemii /100 pacjentów/rok *	183,2	352,8 (= (183,2 + 0,5) / 0,52 – 0,5)	IDet: SOLVE, populacja całkowita (<i>Khunti 2012a</i>); NPH: obliczono w oparciu o ryzyko względne hipoglikemii ogółem IDet vs NPH z metaanalizy RCT (0,52; na podst. <i>Phillis-Tsimikas 2006</i> i <i>Hermansen 2006</i> ; zob. Tabela 11)
Średnia liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii /100 pacjentów/rok		0,5	IDet: SOLVE, populacja całkowita (<i>Khunti 2012a</i>); NPH: ze względu na brak istotnych różnic w RCT, założono jednakową wartość jak dla IDet

* liczbę łagodnych/objawowych epizodów hipoglikemii obliczono następnie jako różnicę wszystkich i ciężkich epizodów (IDet: 183,2 – 0,5 = 182,7 epizodów/100 pacjentów/rok oraz NPH: 352,3 – 0,5 = 351,8 epizodów/100 pacjentów/rok)

3.8.2 Analiza w oparciu o badanie *PREDICTIVE*

3.8.2.1 Charakterystyka kohorty modelu

Tabela 208. Charakterystyka początkowa kohorty modelu (porównanie *IDet* vs *NPH*; analiza w oparciu o badanie *PREDICTIVE*).

Parametr	Wartość: średnia (SE/SD)	Źródło
Charakterystyka demograficzno-kliniczna		
Wiek wyjściowy [lata]	60,3 (10,9)	
Czas od rozpoznania cukrzycy [lata]	7,9 (5,8)	<i>PREDICTIVE</i> (subpopulacja chorych nieleczonych wcześniej insuliną; <i>Khunti 2012</i>)
Odsetek mężczyzn	48%	
Odsetek rasy białej	100%	Założenie
Czynniki ryzyka powikłań cukrzycy		
HbA1c [%]	8,9 (1,5)	<i>SOLVE</i> (subpopulacja polskich pacjentów; <i>Khunti 2012</i>)
Wskaźnik BMI [kg/m ²]	29,5 (4,9)	
Ciśnienie skurczowe krwi (SBP) [mmHg]	136 (17)	
Całkowity cholesterol (T-CHOL) [mg/dl]	197 (46)	
HDL [mg/dl]	46 (15)	<i>SOLVE</i> (całkowita populacja; <i>Yale 2013</i>)
LDL [mg/dl]	112 (39)	
Trójglicerydy (TRIG) [mg/dl]	186 (106)	
eGFR [ml/min/1.73m ²]	77,5	
Hemoglobina [gr/dl]	14,5	
WBC [10 ⁶ /ml]	6,8	Wartości domyślne modelu <i>CORE</i>
Tętno [uderzenia/min.]	72	
Odsetek palących	13,86%	<i>Badanie CODIP</i>
Ilość papierosów/dzień	3	Wartości domyślne modelu <i>CORE</i>
Spożycie alkoholu [Oz/tydzień]	3	Wartości domyślne modelu <i>CORE</i>
Historia powikłań makronaczyniowych		
Zawał serca	4,7% *	Częstość makroangiopatii ogółem: <i>SOLVE</i> (subpopulacja polskich pacjentów; <i>Khunti 2012</i>)
Angina	14,2% *	Struktura występowania poszczególnych powikłań: na podstawie badania <i>CODIP</i> (<i>Kinalska 2004</i>)
Choroba naczyń obwodowych (PVD)	10,3% *	

Parametr	Wartość: średnia (SE/SD)	Źródło
Udar	2,1% *	
Niewydolność serca (HF)	5,1% *	
Migotanie przedsionków	1,1% *	
Historia powikłań mikronaczyniowych		
Nefropatia **	6,0% *	Częstość mikroangiopatii ogółem: SOLVE (subpopulacja polskich pacjentów; <i>Khunti 2012</i>) Struktura występowania poszczególnych powikłań: na podstawie badania CODIP (<i>Kinalska 2004</i>)
Retinopatia **	11,1% *	
Neuropatia	13,1% *	

* brak danych odnośnie częstości powikłań w badaniu *PREDICTIVE* (dla populacji nieleczzonej wcześniej insuliną), z tego względu wykorzystano dane z *SOLVE*; w publikacjach z badania *SOLVE* przedstawiono jedynie częstość mikroangiopatii (30,2%) i makroangiopatii (37,6%) ogółem (podgrupa polskich pacjentów; *Khunti 2012*); rozkład występowania poszczególnych powikłań wyznaczono w oparciu o strukturę z badania *CODIP*, zakładając upraszczająco brak współwystępowania powikłań u chorego (tj. suma częstości powikłań mikronaczyniowych wynosi 30,2%, a makronaczyniowych – 37,6%)

** założono wyjściowe występowanie powikłań we wczesnej fazie zaawansowania (odpowiednio mikroalbuminuria i retinopatia nieproliferacyjna)

3.8.2.2 Zużycie i roczne koszty leków przeciwcukrzycowych

Tabela 209. Roczny koszt leków w porównywanych schematach prostej insulinoterapii (analiza w oparciu o badanie *PREDICTIVE*).

Schemat leczenia	Lek	Średnia dawka dzienna / pacj.	Koszt dzienny		Koszt roczny	
			PPP+P	PPP	PPP+P	PPP
Detemir + OAD (bez RSS)	Insulina detemir	22 j. *	■	■	■	■
	sulfonilomocznik + metformina	w wysokości DDD	1,10	0,46	402,64	168,35
	łącznie	-	■	■	■	■
Detemir + OAD (z RSS)	Insulina detemir	22 j. *	■	■	■	■
	sulfonilomocznik + metformina	w wysokości DDD	1,10	0,46	402,64	168,35
	łącznie	-	■	■	■	■
NPH + OAD	Insulina ludzka, izofanowa (NPH)	22 j.m. **	1,07	1,00	391,40	364,81
	sulfonilomocznik + metformina	w wysokości DDD	1,10	0,46	402,64	168,35
	łącznie	-	2,17	1,46	794,04	533,16

* Średnia dawka IDet w badaniu *PREDICTIVE* (populacja chorych nieleczonych wcześniej insuliną; *Dornhorst 2008*)

** założono jak dla IDet

3.8.2.3 Parametry kliniczne

Tabela 210. Parametry skuteczności klinicznej – analiza w oparciu o badanie PREDICTIVE.

Parametr kliniczny	Insulina detemir	Insulina NPH	źródło
Średnia zmiana HbA1c [%]	-1,3%		IDet: <i>Dornhorst 2008</i> ; NPH: ze względu na wykazane non-inferiority IDet w RCT, założono jednakową wartość jak dla IDet
Średnia zmiana BMI [kg/m ²]	-0,25 (= $-0,7 \times 29,5 / 84,1$)	0,21 (= $-0,25 + 0,46$)	IDet: <i>Dornhorst 2008</i> - obliczone na podstawie średniej zmiany masy ciała (-0,7 kg) oraz wyjściowych: BMI (29,5 kg/m ²) i mc. (84,1 kg); NPH: obliczono jako sumę zmiany BMI w IDet i różnicy zmian BMI z badań RCT (0,81 – 0,35 = 0,46; na podst. <i>Philis-Tsimikas 2006</i> i <i>Hermansen 2006</i> ; zob. Tabela 9)
Średnia liczba łagodnych/objawowych epizodów hipoglikemii /100 pacjentów/rok *	120	230,8 (= $120 / 0,52$)	IDet: <i>Dornhorst 2008</i> ; NPH: obliczono jako iloraz liczby epizodów w IDet i ryzyka względnego IDet vs NPH z metaanalizy RCT (0,52; na podst. <i>Philis-Tsimikas 2006</i> i <i>Hermansen 2006</i> ; zob. Tabela 11)
Średnia liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii /100 pacjentów/rok	0		IDet: <i>Dornhorst 2008</i> ; NPH: ze względu na brak istotnych różnic w RCT, założono jednakową wartość jak dla IDet

* liczbę łagodnych/objawowych epizodów hipoglikemii obliczono następnie jako różnicę wszystkich i ciężkich epizodów

3.9 Parametry modelu wykorzystane w analizie wrażliwości (populacja chorych wcześniej nieleczonych insuliną)

3.9.1 Efekt insuliny detemir – oszacowania skrajne w analizie wrażliwości

Tabela 211. Wartości przyjęte w analizie wrażliwości: efekt insuliny w zakresie BMI (IDet vs NPH).

Strategia leczenia	Zmiana BMI względem wartości wyjściowej		
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości – wariant minimalnego efektu IDet	Analiza wrażliwości – wariant maksymalnego efektu IDet
IDet + OAD vs NPH + OAD			
Insulina NPH + OAD	0,81	0,81	0,81
Insulina detemir + OAD	0,35	0,49 *	0,24 **
(IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD			
MIX + OAD	1,98	1,98	1,98
Insulina detemir + OAD	1,25	1,76 ^	0,74 ^^

* obliczono jako sumę zmiany BMI w ramieniu komparatora (0,81) oraz minimalnej różnicy zmian BMI (IDet vs NPH) z poszczególnych RCT (0,57-0,249=0,321 z *Philis-Tsimikas 2006*, zob. **Tabela 9**)

** obliczono jako sumę zmiany BMI w ramieniu komparatora (0,81) oraz maksymalnej różnicy zmian BMI (IDet vs NPH) z poszczególnych RCT (0,984-0,419=0,565 z *Hermansen 2006*, zob. **Tabela 9**)

^ obliczono analogicznie jak oszacowanie podstawowe, przy czym maksymalny wzrost masy ciała w grupie detemir przyjęto jako 5,7 kg – 0,63 kg = 5,07 kg, gdzie 5,7 kg – zmiana masy ciała w grupie MIX + OAD, a -0,63 – górna granica 95% CI dla różnicy zmian masy ciała w *badaniu 4-T*, obliczona w oparciu o średnią różnicę zmian MD=2,1 kg i publikowaną wartość p=0,005 (*Holman 2009*)

^^ obliczono analogicznie jak oszacowanie podstawowe, przy czym minimalny wzrost masy ciała w grupie detemir przyjęto jako 5,7 kg – 3,57 kg = 2,13 kg, gdzie 5,7 kg – zmiana masy ciała w grupie MIX + OAD, a -3,57 – dolna granica 95% CI dla różnicy zmian masy ciała w *badaniu 4-T*, obliczona w oparciu o średnią różnicę zmian MD=2,1 kg i publikowaną wartość p=0,005 (*Holman 2009*)

Tabela 212. Wartości przyjęte w analizie wrażliwości: efekt insuliny w zakresie redukcji liczby łagodnych/objawowych hipoglikemii.

Strategia leczenia	Liczba łagodnych / objawowych epizodów hipoglikemii / 100 pacjento-lat		
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości – wariant minimalnego efektu IDet	Analiza wrażliwości – wariant maksymalnego efektu IDet
IDet + OAD vs NPH + OAD			
Insulina NPH + OAD	1 115	1 115	1 115
Insulina detemir + OAD	578	724 *	467 **
(IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD			

Strategia leczenia	Liczba łagodnych / objawowych epizodów hipoglikemii / 100 pacjento-lat		
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości – wariant minimalnego efektu IDet	Analiza wrażliwości – wariant maksymalnego efektu IDet
MIX + OAD	300	300	300
Insulina detemir + OAD	170	200 ^	130 ^^

* obliczone jako $1\ 118 \times 0,65 - 3$, gdzie 1 118 – liczba hipoglikemii ogółem w ramieniu NPH (zob. **Tabela 12**), 0,65 – górna granica 95% CI dla ryzyka względnego (zob. **Tabela 11**), a 3 – liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii (zob. **Tabela 12**)

** obliczone jako $1\ 118 \times 0,42 - 3$, gdzie 1 118 – liczba hipoglikemii ogółem w ramieniu NPH (zob. **Tabela 12**), 0,42 – dolna granica 95% CI dla ryzyka względnego (zob. **Tabela 11**), a 3 – liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii (zob. **Tabela 12**)

^ 2×100 , gdzie 2 – górna granica 95% CI dla mediany liczby hipoglikemii/osoborok w ramieniu IDet + OAD (*Holman 2009*)

^^ $1,3 \times 100$, gdzie 1,3 – dolna 95% CI dla mediany liczby hipoglikemii/osoborok w ramieniu IDet + OAD (*Holman 2009*)

Tabela 213. Wartości przyjęte w analizie wrażliwości: efekt insuliny w zakresie kontroli glikemii.

Strategia leczenia	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości – wariant minimalnego efektu IDet	Analiza wrażliwości – wariant maksymalnego efektu IDet
(IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD			
odsetek pacjentów uzyskujących docelowe stężenie HbA1c ($\leq 7\%$)			
Insulina MIX + OAD	49,4%	49,4%	49,4%
Insulina detemir + OAD	63,2%	53,8% *	74,6% **

* obliczone jako $49,4\% \times 1,09$, gdzie 49,4% – odsetek pacjentów osiągających HbA1c ≤ 7 w grupie komparatora, a 1,09 – dolna granica 95% CI dla ryzyka względnego uzyskania HbA1c ≤ 7 (zob. *Levemir AK 2014*)

** obliczone jako $49,4\% \times 1,51$, gdzie 49,4% – odsetek pacjentów osiągających HbA1c ≤ 7 w grupie komparatora, a 1,51 – górna granica 95% CI dla ryzyka względnego uzyskania HbA1c ≤ 7 (zob. *Levemir AK 2014*)

3.9.2 Parametry kliniczne w modelu – dane z badania 4-T, horyzont 1-roczy

Tabela 214. Parametry skuteczności klinicznej w oparciu o badania RCT – IDet vs mieszanki insulin (4-T, horyzont 1-roczy).

Parametr kliniczny	Insulina detemir	Mieszanki insulin	Istotność różnicy; źródło
(IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD – badanie 4-T (horyzont 1 roku; <i>Holman 2007</i>)			
Odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c ($\leq 7\%$)	27,8%	41,7%	$p < 0,001$; <i>Holman 2007</i>
Średnia zmiana BMI [kg/m^2]	0,66	1,63	$p < 0,001$ (p-value dla zmiany masy ciała); <i>Holman 2007</i>
Średnia liczba epizodów łagodnej hipoglikemii /100 pacjentów/rok	230	570	$p = 0,01$; <i>Holman 2007</i>
Średnia liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii /100 pacjentów/rok		0	NS; <i>Holman 2007</i>

3.10 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, ocena jakości i ostateczna weryfikacja adaptacji raportu
[Redacted]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	metodyka, obliczenia, opis wyników, dyskusja
[Redacted]	przegląd badań ekonomicznych, przegląd użyteczności stanów zdrowia

3.11 Spis tabel

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir® w terapii cukrzycy typu 2.....	26
Tabela 2. Źródła danych wykorzystane w analizie dodatkowej.....	31
Tabela 3. Charakterystyka początkowa kohorty modelu (porównanie IDet vs NPH).....	39
Tabela 4. Charakterystyka początkowa kohorty modelu (porównanie IDet vs MIX).....	41
Tabela 5. Zestawienie charakterystyki kliniczno-demograficznej chorych leczonych insuliną detemir w badaniach klinicznych.....	43
Tabela 6. Zestawienie badań RCT, wykorzystanych jako źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym (populacja chorych nieleczonych wcześniej insuliną).....	43
Tabela 7. Średnie zmiany stężenia HbA1c w badaniach RCT (insulina detemir + OAD vs insulina NPH + OAD).....	45
Tabela 8. Zmiana masy ciała w schematach insulina bazowa + OAD w badaniach RCT.....	47
Tabela 9. Kalkulacja zmiany BMI w schematach insulinoterapii prostej w skojarzeniu z OAD.....	47
Tabela 10. Częstość występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii w badaniach RCT (insulina bazowa + OAD).....	48
Tabela 11. Częstość występowania epizodów hipoglikemii w badaniach RCT (insulina bazowa + OAD).....	50
Tabela 12. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – zestawienie (insulina bazowa + OAD).....	51
Tabela 13. Parametry skuteczności klinicznej w oparciu o badania RCT – IDet + OAD vs NPH + OAD.....	51
Tabela 14. Zmiana masy ciała w badaniach RCT: IDet vs MIX.....	53
Tabela 15. Kalkulacja zmiany BMI: IDet vs MIX.....	53
Tabela 16. Zmiana innych parametrów fizjologicznych: IDet vs MIX.....	54
Tabela 17. Parametry skuteczności klinicznej w oparciu o badania RCT – IDet vs mieszanki insulin.....	54
Tabela 18. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2.....	56
Tabela 19. Zestawienie użyteczności raportowanych w badaniach.....	58
Tabela 20. Preferowane wartości użyteczności związane z powikłaniami cukrzycy typu 2 na podstawie Beaudet 2014.....	65
Tabela 21. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu.....	66
Tabela 22. Wartości redukcji użyteczności związanej z hipoglikemią (analiza podstawowa).....	68
Tabela 23. Wartości redukcji użyteczności związanej z hipoglikemią (analiza wrażliwości).....	68
Tabela 24. Cena preparatu Levemir®.....	70
Tabela 25. Schemat współpłacenia za preparaty długodziałających analogów insuliny.....	70
Tabela 26. Koszty leków przeciwcukrzycowych w przeliczeniu na DDD.....	72
Tabela 27. Dawkowanie insulin bazowych stosowanych w skojarzeniu z OAD w badaniach RCT.....	74
Tabela 28. Roczny koszt leków w porównywanych schematach prostej insulinoterapii (analiza w oparciu o RCT).....	75
Tabela 29. Dawkowanie insulin dla porównania IDet vs mieszanki insulin.....	76
Tabela 30. Roczny koszt leków: (IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD.....	77
Tabela 31. Koszty bezpośrednie powikłań cukrzycy i prowadzenia pacjenta.....	78
Tabela 32. Parametry modelu związane z innym postępowaniem medycznym.....	80

Tabela 33. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów, przypadające w dożywnym horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP).....	83
Tabela 34. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów, przypadające w dożywnym horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP+P).....	85
Tabela 35. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów, przypadające w dożywnym horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP).....	86
Tabela 36. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów, przypadające w dożywnym horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP+P).....	86
Tabela 37. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości efektów zdrowotnych przypadające w dożywnym horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + OAD vs NPH + OAD).....	87
Tabela 38. Analiza kosztów-konsekwencji – skumulowana częstość powikłań cukrzycy oraz hipoglikemii w horyzoncie dożywnym (IDet + OAD vs NPH + OAD).....	89
Tabela 39. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości efektów zdrowotnych przypadające w dożywnym horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD).....	91
Tabela 40. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP; z uwzględnieniem RSS).....	93
Tabela 41. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP; bez uwzględnienia RSS).....	94
Tabela 42. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).....	95
Tabela 43. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).....	97
Tabela 44. Wyniki analizy kosztów-użyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP; z uwzględnieniem RSS).....	98
Tabela 45. Wyniki analizy kosztów-użyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP; bez uwzględnienia RSS).....	99
Tabela 46. Wyniki analizy kosztów-użyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).....	100
Tabela 47. Wyniki analizy kosztów-użyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).....	101
Tabela 48. Oszacowanie ceny progowej produktu Levemir® (IDet + OAD vs NPH + OAD).....	104
Tabela 49. Oszacowanie ceny progowej produktu Levemir® ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD).....	105
Tabela 50. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej (IDet + OAD vs NPH + OAD).....	106
Tabela 51. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej (IDet vs MIX).....	109
Tabela 52. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.....	114
Tabela 53. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; analiza oparta na badaniu SOLVE; PPP; z uwzględnieniem RSS).....	116

Tabela 54. Wyniki analizy kosztów-żyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; analiza oparta na badaniu SOLVE; PPP; bez uwzględnienia RSS).	116
Tabela 55. Wyniki analizy kosztów-żyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; analiza oparta na badaniu SOLVE; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	117
Tabela 56. Wyniki analizy kosztów-żyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; analiza oparta na badaniu SOLVE; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	117
Tabela 57. Wyniki analizy kosztów-żyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; analiza oparta na badaniu PREDICTIVE; PPP; z uwzględnieniem RSS).	118
Tabela 58. Wyniki analizy kosztów-żyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; analiza oparta na badaniu PREDICTIVE; PPP; bez uwzględnienia RSS).	118
Tabela 59. Wyniki analizy kosztów-żyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; analiza oparta na badaniu PREDICTIVE; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	119
Tabela 60. Wyniki analizy kosztów-żyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; analiza oparta na badaniu PREDICTIVE; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	119
Tabela 61. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.	121
Tabela 62. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP; z uwzględnieniem RSS).	126
Tabela 63. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP; bez uwzględnienia RSS).	131
Tabela 64. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	135
Tabela 65. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	140
Tabela 66. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP; z uwzględnieniem RSS).	145
Tabela 67. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP; bez uwzględnienia RSS).	149
Tabela 68. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).	153
Tabela 69. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	157
Tabela 70. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-żyteczności (IDet vs NPH; PPP; bez uwzględnienia RSS).	161
Tabela 71. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-żyteczności (IDet vs NPH; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	163
Tabela 72. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-żyteczności (IDet vs MIX; PPP; bez uwzględnienia RSS).	165
Tabela 73. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-żyteczności (IDet vs MIX; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	166
Tabela 74. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla insuliny detemir (Levemir®).	169
Tabela 75. Przegląd badań ekonomicznych dla insuliny detemir w cukrzycy typu 2.	174
Tabela 76. Charakterystyka początkowa kohorty modelu (porównanie IDet vs NPH).	198
Tabela 77. Charakterystyka początkowa kohorty modelu (porównanie IDet + bolus vs MIX).	199

Tabela 78. Zestawienie badań RCT, wykorzystanych jako źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym (populacja uprzednio leczona insulinią; schemat basal-bolus).	201
Tabela 79. Średnie zmiany stężenia HbA1c w badaniach RCT (insulina detemir + bolus vs insulina NPH + bolus).	203
Tabela 80. Średnia zmiana BMI w stosunku do wartości wyjściowej; IDet + bolus vs NPH + bolus (PREDICTIVE BMI).	204
Tabela 81. Częstość występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii w badaniach RCT (insulinoterapia intensywna).	205
Tabela 82. Częstość występowania epizodów hipoglikemii w badaniach RCT (insulinoterapia intensywna).	207
Tabela 83. Częstość występowania epizodów hipoglikemii – zestawienie.	208
Tabela 84. Parametry skuteczności klinicznej w oparciu o badania RCT – IDet vs NPH.	209
Tabela 85. Parametry skuteczności klinicznej w oparciu o badania RCT – IDet + bolus vs mieszanki insulin.	210
Tabela 86. Dawkowanie insulin bazowych stosowanych w schematach intensywnej insulinoterapii w badaniach RCT.	211
Tabela 87. Dawkowanie insulin krótko/szybko działających stosowanych w schematach intensywnej insulinoterapii w badaniach RCT.	211
Tabela 88. Roczny koszt leków w porównywanych schematach intensywnej insulinoterapii.	212
Tabela 89. Dawkowanie insulin dla porównania IDet vs mieszanki insulin.	213
Tabela 90. Roczny koszt leków: IDet + bolus vs MIX.	213
Tabela 91. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów, przypadające w dożywotnym horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP).	214
Tabela 92. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów, przypadające w dożywotnym horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP+P).	215
Tabela 93. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów, przypadające w dożywotnym horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + bolus vs MIX; PPP).	215
Tabela 94. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów, przypadające w dożywotnym horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + bolus vs MIX; PPP+P).	216
Tabela 95. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości efektów zdrowotnych przypadające w dożywotnym horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + bolus vs NPH + bolus).	217
Tabela 96. Analiza kosztów-konsekwencji – skumulowana częstość powikłań cukrzycy oraz hipoglikemii w horyzoncie dożywotnym (IDet + bolus vs NPH + bolus).	218
Tabela 97. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości efektów zdrowotnych przypadające w dożywotnym horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + bolus vs MIX).	221
Tabela 98. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP; z uwzględnieniem RSS).	222
Tabela 99. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP; bez uwzględnienia RSS).	222

Tabela 100. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).....	223
Tabela 101. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).....	223
Tabela 102. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs MIX; PPP; z uwzględnieniem RSS).....	224
Tabela 103. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs MIX; PPP; bez uwzględnienia RSS).....	224
Tabela 104. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs MIX; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).....	225
Tabela 105. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs MIX; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).....	225
Tabela 106. Oszacowanie ceny progowej produktu Levemir® (IDet + bolus vs NPH + bolus).	226
Tabela 107. Oszacowanie ceny progowej produktu Levemir® (IDet+bolus vs MIX).	227
Tabela 108. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej (IDet + bolus vs NPH + bolus).	228
Tabela 109. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej (IDet + bolus vs MIX).	232
Tabela 110. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.....	235
Tabela 111. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.....	237
Tabela 112. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP; z uwzględnieniem RSS).....	239
Tabela 113. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP; bez uwzględnienia RSS).....	240
Tabela 114. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).....	241
Tabela 115. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs NPH + bolus; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).....	242
Tabela 116. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs MIX; PPP; z uwzględnieniem RSS).....	243
Tabela 117. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs MIX; PPP; bez uwzględnienia RSS).....	244
Tabela 118. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs MIX; PPP+P; z uwzględnieniem RSS).....	245
Tabela 119. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + bolus vs MIX; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).....	246
Tabela 120. Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu 12 miesięcy (Szyguła-Jurkiewicz 2006).	255
Tabela 121. Hospitalizacje z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego w ciągu 12 miesięcy (Szyguła-Jurkiewicz 2006).....	255
Tabela 122. Częstość hospitalizacji z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (zawał) w ciągu 12 miesięcy (Szyguła-Jurkiewicz 2006).	255
Tabela 123. Średni koszt hospitalizacji związanych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi– Statystyki JGP (Katalog – 1a)	256
Tabela 124. Średni koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem zawału (Statystyki JGP, Szyguła-Jurkiewicz 2006).	258

Tabela 125. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna związane z wystąpieniem zawału (NFZ 82/2013/DSOZ).	258
Tabela 126. Farmakoterapia związana z wystąpieniem zawału (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).	258
Tabela 127. Farmakoterapia związana z wystąpieniem zawału– koszt roczny na pacjenta (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014, Hailer 2011).	259
Tabela 128. Częstość hospitalizacji z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (SA/UA) w ciągu 12 miesięcy (Szyguła-Jurkiewicz 2006).	260
Tabela 129. Średni roczny koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem SA/UA – Statystyki JGP (Katalog 1a).	260
Tabela 130. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna związane z wystąpieniem SA/UA (NFZ 82/2013/DSOZ).	261
Tabela 131. Farmakoterapia związana z wystąpieniem SA/UA (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).	261
Tabela 132. Farmakoterapia związana z wystąpieniem SA/UA – koszt roczny na pacjenta (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014, Pietrasik 2006).	261
Tabela 133. Średni koszt hospitalizacji i przyjęć ambulatoryjnych związanych z wystąpieniem niewydolności serca (Czech 2013).	262
Tabela 134. Farmakoterapia związana z wystąpieniem niewydolności serca (Czech 2013).	262
Tabela 135. Średni koszt hospitalizacji – Statystyki JGP (Katalog 1a).	263
Tabela 136. Średni koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem choroby naczyń obwodowych (Statystyki JGP, Golec 2007).	263
Tabela 137. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna związane z wystąpieniem choroby naczyń obwodowych (NFZ 82/2013/DSOZ).	263
Tabela 138. Farmakoterapia związana z wystąpieniem choroby naczyń obwodowych (NFZ 82/2013/DSOZ).	264
Tabela 139. Średni koszt hospitalizacji związany z wystąpieniem udaru mózgu– Statystyki JGP (Katalog 1a).	264
Tabela 140. Średni koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem udaru mózgu – Statystyki JGP (Katalog 1a).	264
Tabela 141. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna związane z wystąpieniem udaru mózgu (NFZ 82/2013/DSOZ).	264
Tabela 142. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza – rehabilitacja neurologiczna związana z wystąpieniem udaru mózgu (NFZ 80/2013/DSOZ).	264
Tabela 143. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza – rehabilitacja ogólnoustrojowa związana z wystąpieniem udaru mózgu (NFZ 80/2013/DSOZ).	265
Tabela 144. Koszty rehabilitacji (NFZ 80/2013/DSOZ, Skibicka 2010).	266
Tabela 145. Koszty rehabilitacji po wypisie ze szpitala (NFZ 80/2013/DSOZ, Grochulska 2012).	266
Tabela 146. Farmakoterapia związana z wystąpieniem udaru mózgu (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).	267
Tabela 147. Farmakoterapia związana z wystąpieniem udaru mózgu – koszt roczny na pacjenta (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014, Fudala 2008).	267
Tabela 148. Podsumowanie kosztów powikłań sercowo-naczyniowych.	267
Tabela 149. Dializoterapia otrzewnowa i hemodializoterapia – Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie (NFZ 88/2013/DSOZ).	270

Tabela 150. Średnia wartość punktu rozliczeniowego dla świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie.....	271
Tabela 151. Oszacowanie kosztu dializoterapii otrzewnowej i hemodializoterapii.	271
Tabela 152. Leczeni dializami w latach 2005-2007 oraz prognoza na lata 2008-2016 (Rutkowski 2009).	271
Tabela 153. Średni koszt hospitalizacji związanej z dializoterapią – Statystyki JGP (Katalog 1a).....	271
Tabela 154. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna związane z transplantacją nerki (NFZ 82/2013/DSOZ).....	271
Tabela 155. Warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne związane z transplantacją nerki (NFZ 89/2013/DSOZ).	272
Tabela 156. Kwalifikacja do przeszczepu nerki – średnia wycena.....	272
Tabela 157. Średni koszt hospitalizacji związanej z transplantacją nerki – Statystyki JGP (Katalog 1a).	272
Tabela 158. Średni koszt hospitalizacji związany z wystąpieniem schyłkowej niewydolności nerek– Statystyki JGP (Katalog 1a).....	273
Tabela 159. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne związane z leczeniem po transplantacji nerek– katalog świadczeń do sumowania (NFZ 89/2013/DSOZ, Biała 2012).	273
Tabela 160. Średni koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem powikłań po transplantacji nerki– Statystyki JGP (Katalog 1b) (NFZ 89/2013/DSOZ).	274
Tabela 161. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem powikłań po przeszczepie nerki – Statystyki JGP (Katalog świadczeń odrębnych - 1b) (NFZ 89/2013/DSOZ, Rutkowski 2009). .	275
Tabela 162. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna - powikłania po transplantacji nerki (NFZ 82/2013/DSOZ).	275
Tabela 163. Farmakoterapia po transplantacji nerek (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).	275
Tabela 164. Farmakoterapia po transplantacji nerek – koszt roczny na pacjenta (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).	275
Tabela 165. Podsumowanie kosztów powikłań nerkowych	277
Tabela 166. Średni koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem stanów ostrych – Statystyki JGP (Katalog 1a).	279
Tabela 167. Farmakoterapia ciężkiej hipoglikemii (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014). .	279
Tabela 168. Podsumowanie kosztów epizodów ostrych	279
Tabela 169. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna - laseroterapia(NFZ 82/2013/DSOZ).....	280
Tabela 170. Średni koszt hospitalizacji związany z wykonaniem zabiegu leczenia zaćmy– Statystyki JGP (Katalog 1a).	280
Tabela 171. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – zabieg leczenia zaćmy (NFZ 82/2013/DSOZ).	280
Tabela 172. Farmakoterapia związana z zabiegiem leczenia zaćmy (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).	280
Tabela 173. Średni koszt hospitalizacji związany z wykonaniem zabiegu leczenia zaćmy– Statystyki JGP (Katalog 1a).	281
Tabela 174. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – utrata wzroku (NFZ 82/2013/DSOZ).....	281

Tabela 175. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza – rehabilitacja ogólnoustrojowa związana z utratą wzroku (NFZ 80/2013/DSOZ).	281
Tabela 176. Świadczenia gwarantowane z zakresu zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze – utrata wzroku (MZ 24/01/2011).	281
Tabela 177. Podsumowanie kosztów retinopatii.	282
Tabela 178. Średni roczny koszt hospitalizacji związany z owrzodzeniami i zgorzelami– Statystyki JGP (Katalog 1a).	283
Tabela 179. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – owrzodzenia i zgorzele (NFZ 82/2013/DSOZ).	283
Tabela 180. Farmakoterapia związana z leczeniem owrzodzeń i zgorzeli (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).	283
Tabela 181. Koszt plastrów bioaktywnych w leczeniu owrzodzeń i zgorzeli (MZ 24/02/2014).	283
Tabela 182. Średni koszt hospitalizacji związany z amputacją z i bez protezowania– Statystyki JGP (Katalog 1a).	284
Tabela 183. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – amputacja z i bez protezowania (NFZ 82/2013/DSOZ).	284
Tabela 184. Świadczenia gwarantowane z zakresu zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze – amputacja z i bez protezowania (MZ 24/01/2011).	285
Tabela 185. Średni koszt roczny protez stałych oraz wyposażenia dodatkowego do protez - obserwacja.	285
Tabela 186. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza – rehabilitacja ogólnoustrojowa związana z amputacją (NFZ 80/2013/DSOZ).	286
Tabela 187. Średni koszt hospitalizacji związany z wystąpieniem neuropatii – Statystyki JGP (Katalog 1a).	286
Tabela 188. Warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna – neuropatia (NFZ 82/2013/DSOZ).	286
Tabela 189. Farmakoterapia związana z leczeniem neuropatii (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).	287
Tabela 190. Farmakoterapia związana z leczeniem neuropatii – koszt roczny na pacjenta (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).	287
Tabela 191. Podsumowanie kosztów powikłań neuropatii.	288
Tabela 192. Jednostkowe koszty prowadzenia pacjenta (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014).	290
Tabela 193. Roczne koszty prowadzenia pacjenta (MZ 24/02/2014, Komunikat DGL 26/03/2014). .	290
Tabela 194. Refundowane preparaty insuliny ludzkiej izofanowej (NPH).	291
Tabela 195. Refundowane preparaty insuliny krótko- i szybko działającej (bolus).	291
Tabela 196. Refundowane preparaty mieszanek insulin.	292
Tabela 197. Refundowane preparaty doustnych leków przeciwcukrzycowych – metforminy i pochodnych sulfonilomocznika.	293
Tabela 198. Udziały w sprzedaży preparatów insuliny ludzkiej izofanowej (NPH).	300
Tabela 199. Udziały w sprzedaży preparatów insuliny krótko- i szybko działającej (bolus).	300
Tabela 200. Udziały w sprzedaży mieszanek insulin.	301
Tabela 201. Udziały w sprzedaży preparatów metforminy.	302
Tabela 202. Udziały w sprzedaży preparatów pochodnych sulfonilomocznika.	305

<i>Tabela 203. Koszty bezpośrednie powikłań cukrzycy i prowadzenia pacjenta (wariant minimalny).</i>	308
<i>Tabela 204. Koszty bezpośrednie powikłań cukrzycy i prowadzenia pacjenta (wariant maksymalny).</i>	309
<i>Tabela 205. Charakterystyka początkowa kohorty modelu (porównanie IDet vs NPH; analiza w oparciu o badanie SOLVE).</i>	315
<i>Tabela 206. Roczny koszt leków w porównywanych schematach prostej insulinoterapii (analiza w oparciu o badanie SOLVE).</i>	316
<i>Tabela 207. Parametry skuteczności klinicznej – analiza w oparciu o badanie SOLVE.</i>	317
<i>Tabela 208. Charakterystyka początkowa kohorty modelu (porównanie IDet vs NPH; analiza w oparciu o badanie PREDICTIVE).</i>	318
<i>Tabela 209. Roczny koszt leków w porównywanych schematach prostej insulinoterapii (analiza w oparciu o badanie PREDICTIVE).</i>	319
<i>Tabela 210. Parametry skuteczności klinicznej – analiza w oparciu o badanie PREDICTIVE.</i>	320
<i>Tabela 211. Wartości przyjęte w analizie wrażliwości: efekt insuliny w zakresie BMI (IDet vs NPH).</i>	321
<i>Tabela 212. Wartości przyjęte w analizie wrażliwości: efekt insuliny w zakresie redukcji liczby łagodnych/objawowych hipoglikemii.</i>	321
<i>Tabela 213. Wartości przyjęte w analizie wrażliwości: efekt insuliny w zakresie kontroli glikemii. ...</i>	322
<i>Tabela 214. Parametry skuteczności klinicznej w oparciu o badania RCT – IDet vs mieszanki insuliny (4-T, horyzont 1-roczy).</i>	322

3.12 Spis wykresów

Wykres 1. Uproszczony schemat modelu cukrzycy CORE.....	36
Wykres 2. Ryzyko względne wystąpienia hipoglikemii (wszystkie epizody) - metaanaliza badań RCT (insulina detemir + OAD vs insulina NPH + OAD)	49
Wykres 3. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji z dnia 3 czerwca 2014 roku.	57
Wykres 4. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów przypadające w dożywotnym horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP, bez uwzględnienia RSS).	84
Wykres 5. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów przypadające w dożywotnym horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z cukrzycą typu 2 (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP+P, bez uwzględnienia RSS).	85
Wykres 6. Analiza kosztów-konsekwencji – przeżycie całkowite (LY) i skorygowane o jakość (QALY) (IDet + OAD vs NPH + OAD).	88
Wykres 7. Analiza kosztów-konsekwencji – liczba epizodów hipoglikemii, przypadająca na jednego chorego w horyzoncie dożywotnym (IDet + OAD vs NPH + OAD)	90
Wykres 8. Analiza kosztów-konsekwencji – średni czas przeżycia wolnego od powikłań cukrzycy (IDet + OAD vs NPH + OAD).	91
Wykres 9. [REDACTED]	94
Wykres 10. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP; bez uwzględnienia RSS).	95
Wykres 11. [REDACTED]	96
Wykres 12. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	97
Wykres 13. [REDACTED]	99
Wykres 14. Wyniki analizy kosztów-użyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP; z uwzględnieniem RSS).	100
Wykres 15. [REDACTED]	101
Wykres 16. Wyniki analizy kosztów-użyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	102
Wykres 17. [REDACTED]	128
Wykres 18. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP; bez uwzględnienia RSS).	133
Wykres 19. [REDACTED]	137
Wykres 20. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (IDet + OAD vs NPH + OAD; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	142
Wykres 21. [REDACTED]	147

Wykres 22. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP; bez uwzględnienia RSS).	151
Wykres 23. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	155
Wykres 24. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności ((IDet/IDet+bolus) + OAD vs MIX + OAD; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	159
Wykres 25. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (IDet vs NPH; PPP; bez uwzględnienia RSS).	161
Wykres 26. Krzywa akceptowalności (IDet vs NPH; PPP; bez uwzględnienia RSS).	162
Wykres 27. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (IDet vs NPH; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	163
Wykres 28. Krzywa akceptowalności (IDet vs NPH; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	164
Wykres 29. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (IDet vs MIX; PPP; bez uwzględnienia RSS).	165
Wykres 30. Krzywa akceptowalności (IDet vs MIX; PPP; bez uwzględnienia RSS).	166
Wykres 31. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości (IDet vs MIX; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	167
Wykres 32. Krzywa akceptowalności (IDet vs MIX; PPP+P; bez uwzględnienia RSS).	168
Wykres 33. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (6 czerwiec 2014 r.).	171
Wykres 34. Ryzyko względne wystąpienia hipoglikemii (wszystkie epizody) - metaanaliza badań RCT (insulina detemir + bolus vs insulina NPH + bolus).	206
Wykres 35. Analiza kosztów-konsekwencji – przeżycie całkowite (LY) i skorygowane o jakość (QALY) (IDet + bolus vs NPH + bolus).	218
Wykres 36. Analiza kosztów-konsekwencji – średni czas przeżycia wolnego od powikłań cukrzycy (IDet + bolus vs NPH + bolus).	220
Wykres 37. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	311
Wykres 38. [REDACTED]	311
Wykres 39. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	312
Wykres 40. [REDACTED]	312
Wykres 41. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	313
Wykres 42. [REDACTED]	313
Wykres 43. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	314
Wykres 44. [REDACTED]).	314