

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy

Analiza ekonomiczna



Warszawa

2016

Autorzy raportu:

[Redacted]

Wkład pracy:

- [Redacted] weryfikacja danych klinicznych, aktualizacja danych kosztowych, formułowanie wniosków, przeglądy systematyczne;
- [Redacted] opracowanie raportu, przeglądy systematyczne;
- [Redacted] opracowanie raportu, przeglądy systematyczne;
- [Redacted] przeglądy systematyczne;
- [Redacted] opracowanie raportu, przeglądy systematyczne;
- [Redacted] przeglądy systematyczne, weryfikacja poprawności, formułowanie wniosków;
- [Redacted] weryfikacja poprawności, formułowanie wniosków.

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[Redacted]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

Cytowanie:

[Redacted]
Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2016.

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy jest ocena ekonomicznej opłacalności stosowania insuliny degludec (Tresiba®; [Deg]) w leczeniu cukrzycy u dorosłych.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż objęta wskazaniem rejestrowanym opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego i obejmuje osoby dorosłe.

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego w ramach grupy limitowej 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny oraz o [REDACTED]

Metodyka

Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych. Jako komparatory dla insuliny degludec wybrano:

- w cukrzycy typu 1 insuliny długo działające (LAA) i insulinę izofanową (NPH);
- w cukrzycy typu 2 insuliny długo działające (LAA), insulinę izofanową (NPH) i mieszanki insulinowe (MX).

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia) jedynie w przypadku niewielkiego odsetka chorych leczonych obecnie insuliną (LAA, NPH i MX) podjęta zostanie decyzja o zmianie dotychczasowego leczenia na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus. W związku z tym w analizie podstawowej analizowano pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących insulinę bazową w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową (BOT). Pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący połączenie insuliny bazowej i insuliny bolus (BB) analizowani są dodatkowo w ramach analizy wrażliwości.

Model dostarczony przez Wnioskodawcę adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych – kosztów insuliny, igieł służących do podania terapii, lancetów i pasków diagnostycznych w ramach monitorowania stężenia glukozy oraz kosztów ciężkiej hipoglikemii. Zasada działania modelu opiera się na zliczaniu częstości poszczególnych zdarzeń klinicznych, zużytych zasobów i związanych z nimi kosztów oraz na zliczaniu użyteczności związanych z wybraną terapią. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w horyzoncie rocznym.

W modelu uwzględniono dwa podejścia do wyznaczania efektu klinicznego. W pierwszym z nich uwzględniono użyteczność zyskaną w wyniku leczenia i użyteczność zyskaną w związku z elastycznością dawkowania. Podejście to wykorzystano w ramach analizy podstawowej przyjmując założenie, że zagregowana informacja o użyteczności będzie w sposób kompleksowy obejmować korzyści związane z leczeniem insuliną degludec (elastyczność dawkowania, mniejsze ryzyko czy obawę przed wystąpieniem epizodu hipoglikemii). Drugie podejście oparte jest na szacowaniu liczby ciężkich i nieciężkich (dziennych i nocnych) epizodów hipoglikemii, które

wystąpią u danego pacjenta w zależności od stosowanej terapii oraz związanego z wystąpieniem danego epizodu hipoglikemii spadku użyteczności od wartości bazowej – podejście to analizowano w ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości.

W modelu uwzględniono dwa aspekty kliniczne leczenia cukrzycy: częstości występowania trzech rodzajów hipoglikemii (nieciężkiej dziennej, nieciężkiej nocnej, ciężkiej) oraz prawdopodobieństwo zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii (w analizie podstawowej przyjęto zerowe prawdopodobieństwo zgonu). Dane dotyczące epizodów hipoglikemii i dawkowania przyjęte w modelu ekonomicznym pochodzą z aktualnie dostępnych najdłuższych obserwacji klinicznych (nieopublikowana metaanaliza danych indywidualnych; dane Wnioskodawcy). W ramach analizy wrażliwości testowano parametry z opublikowanych w ostatnich latach metaanaliz randomizowanych badań klinicznych fazy III – Vora 2014 (hipoglikemia nieciężka dzienna i nieciężka nocna) oraz Ratner 2013 (hipoglikemia ciężka), których autorzy mieli dostęp do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych (dane z krótszego okresu obserwacji w porównaniu z danymi uwzględnionymi w analizie podstawowej).

Częstość monitorowania poziomu glukozy we krwi przyjęto w oparciu o zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z uwzględnieniem rzadszego monitorowania w grupie (Deg w oparciu o analizę Ericsson 2013).

Koszt insuliny degludec wyznaczono na podstawie deklarowanej przez Zamawiającego ceny zbytu netto. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Ceny dla produktów refundowanych przyjęto zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r., a dla produktów nieobjętych refundacją ceny apteczne. Koszty związane z leczeniem epizodu hipoglikemii przyjęto z publikacji Grzeszczak 2012.

W ramach kompleksowej deterministycznej analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany wartości poszczególnych parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej na ostateczny wynik analizy. Dla analizy podstawowej przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki

Wyniki analizy podstawowej wskazują we wszystkich porównaniach, tj. niezależnie od typu cukrzycy i komparatora, na [REDAKTOWANE]

Z perspektywy płatnika wykazano [REDAKTOWANE]

Z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta [REDAKTOWANE]

Podsumowanie i wnioski

Przy akceptacji założeń modelu ekonomicznego, niezależnie od wariantu analizy z perspektywy płatnika publicznego

Należy wskazać, że z perspektywy wspólnej

Podsumowując, dla warunków określonych w modelu,

Spis treści

Streszczenie	4
Skróty i akronimy.....	10
1 Cel opracowania.....	12
2 Zakres analizy ekonomicznej.....	13
2.1 Populacja.....	13
2.2 Perspektywa analizy.....	13
2.3 Interwencja	13
2.4 Komparatory.....	13
2.5 Horyzont czasowy analizy	15
2.6 Dyskontowanie	15
3 Metodyka analizy.....	16
3.1 Uzasadnienie grupy limitowej ceny	16
■ ■ ■ ■ ■	17
3.2 Strategia analityczna - model.....	18
3.3 Opis modelu	18
3.3.1 Struktura modelu.....	19
3.3.2 Parametry kliniczne.....	22
3.3.3 Zużycie zasobów.....	29
3.3.4 Koszty	32
3.3.5 Próg opłacalności.....	48
3.3.6 Użyteczności	48
3.4 Zestawienie wartości parametrów	53
3.5 Analiza wrażliwości.....	59
3.5.1 Deterministyczna analiza wrażliwości.....	59
3.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	65
3.6 Analiza progowa.....	65
3.7 Walidacja modelu.....	66
3.7.1 Walidacja konwergencji.....	66
3.7.2 Walidacja zewnętrzna.....	68

3.8	Analiza ilorazu kosztu i efektu.....	68
4	Wyniki.....	70
4.1	T1DM _{BB} : IDeg vs LAA.....	70
4.1.1	Wariant █████.....	70
4.1.2	Wariant █████.....	77
4.2	T1DM _{BB} : IDeg vs NPH.....	84
4.2.1	Wariant █████.....	84
4.2.2	Wariant █████.....	92
4.3	T2DM _{Bot} : IDeg vs LAA.....	100
4.3.1	Wariant █████.....	100
4.3.2	Wariant █████.....	107
4.4	T2DM _{Bot} : IDeg vs NPH.....	114
4.4.1	Wariant █████.....	114
4.4.2	Wariant █████.....	121
4.5	T2DM _{Bot} : IDeg vs MIX.....	128
4.5.1	Wariant █████.....	128
4.5.2	Wariant █████.....	135
5	Dyskusja i ograniczenia.....	142
6	Podsumowanie i wnioski.....	147
7	Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	150
8	Aneks 2. Przegląd systematyczny dot. użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu.....	156
9	Aneks 3. Przegląd systematyczny dot. prawdopodobieństwa zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii.....	173
10	Aneks 4. Wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu.....	178
10.1	Wariant █████.....	182
10.2	Wariant █████.....	193
11	Aneks 5. Wykaz refundowanych preparatów [26].....	203
12	Aneks 6. Informacja nt. spełnienia minimalnych wymagań stawianych analizom ekonomicznym.....	209
	Spis tabel.....	212

Spis rycin	218
Piśmiennictwo	220

Skróty i akronimy

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
CH	cena hurtowa
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CZN	cena zbytu netto
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health related quality of life</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IDeg	insulina degludec
IDet	insulina detemir
IGlar	insulina glargine
IRR	względna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate ratio</i>)
LAA	długodziałające analogi insuliny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPH	izofanowa insulina ludzka (ang. <i>Neutral Protamine Hagedorn</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
<hr/>	
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SMBG	samokontrola stężenia glukozy we krwi (ang. <i>Self-monitoring of Blood Glucose</i>)
T1DM _{ms}	cukrzyca typu 1, w której stosowane jest połączenie insuliny bazowej i insuliny bolus

T2DM _{IB}	cukrzyca typu 2, w której stosowane jest połączenie insuliny bazowej i insuliny bolus
T2DM _{IBOT}	cukrzyca typu 2, w której stosowana jest insulina bazowa w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową
TTT	badanie ukierunkowane na cel (ang. <i>treat-to-target</i>)
UCZ	urzędowa cena z bytu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena ekonomicznej opłacalności stosowania insuliny degludec (Tresiba®; IDeg) w leczeniu cukrzycy u dorosłych.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż objęta wskazaniem rejestracyjnym opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego i obejmuje osoby dorosłe [7].

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Tresiba® w ramach grupy limitowej 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny.

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

Tabela 1. Kontekst analizy ekonomicznej wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	osoby dorosłe chore na cukrzycę
interwencja (I)	insulina degludec (Tresiba®): <ul style="list-style-type: none"> o Tresiba® Penfill® 100 IU/ml 5x3 ml o Tresiba® Flextouch® 100 IU/ml 5x3 ml o Tresiba® Flextouch® 200 IU/ml 3x3 ml
komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w cukrzycy typu 1: insulina NPH, LAA ▪ w cukrzycy typu 2: insulina NPH, LAA i MIX*
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); ▪ połączona perspektywa płatnika publicznego i chorego.
horyzont czasowy	1 rok
parametry	skuteczność i bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ na podstawie metaanaliz randomizowanych badań klinicznych fazy III – dane nieopublikowane z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji; użyteczności: <ul style="list-style-type: none"> ▪ użyteczność uzyskana w wyniku leczenia, ▪ użyteczność uzyskana w związku z elastycznością dawkowania, ▪ utrata użyteczności związana z epizodem hipoglikemii (analiza wrażliwości) koszty: <ul style="list-style-type: none"> ▪ bezpośrednie koszty medyczne: zakupu terapii, monitorowania poziomu glikemii, leczenia epizodów hipoglikemii.
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)

*komparator główny: schemat z insuliną w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową; komparator dodatkowy: schemat z insuliną bazową w połączeniu z insuliną bolus.

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

2 Zakres analizy ekonomicznej

2.1 Populacja

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Tresiba® (insulina degludec) w populacji dorosłych chorych z cukrzycą,

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) jedynie w przypadku niewielkiego odsetka chorych leczonych obecnie insuliną (LAA, NPH i MIX) podjęta zostanie decyzja o zamianie dotychczasowe leczenia na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus (patrz *Analiza problemu decyzyjnego* [58]). W związku z tym w analizie podstawowej analizowano pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących insulinę bazową w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową (ang. *basal supported oral therapy*, BOT). Pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący połączenie insuliny bazowej i insuliny bolus (ang. *basal-bolus therapy*, BB) analizowani są w ramach analizy wrażliwości (scenariusz nr 11).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymogami ustawowymi analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach [34]: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i z perspektywy wspólnej (połączonej) podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenta).

2.3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest insulina degludec stosowana zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego Tresiba®, tj. raz dziennie o dowolnej porze dnia, najlepiej o tej samej porze każdego dnia [7].

2.4 Komparatory

Mając na uwadze pozycję insulin w wytycznych klinicznych jako leków które nie są alternatywą dla leków doustnych, a wyłączenie kolejnym etapem leczenia w niniejszej analizie nie rozważano doustnych leków przeciwcukrzycowych jako technologii alternatywnych.

Insulina degludec jest insuliną bazową przeznaczoną do podskórnego podawania raz na dobę. Wśród innych insulin bazowych dostępnych w Polsce dla diabetyków (i refundowanych) są zarówno analogi insulin długo działających (insulina detemir [IDet] oraz insulina glargine [IGlar]), jak i insulina ludzka izofanowa [NPH]. Ponadto refundowane są insuliny ludzkie o krótkim działaniu oraz mieszanki insulinowe. Ze względu na to, że szybko działające analogi insulin są preparatami, które podaje się pacjentowi, aby obniżyć wzrastający po posiłku poziom cukru we krwi (najczęściej jako terapia dodana do insuliny bazowej) nie stanowią one komparatora w niniejszej analizie

Mając na uwadze typy insulin, które są uznane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne jako bazowe, komparatorami dla insuliny degludec w cukrzycy typu 1 są:

- insulina izofanowa NPH (insulina bazowa);
- insuliny długo działające (insulina bazowa; insulina detemir oraz insulina glargine).

Mieszanki insulinowe nie są uznawane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne za insuliny bazowe. Ponadto, z danych uzyskanych w pilotażowym projekcie Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce (lata 2006-2009; N=7 606, w tym 15,0% pacjentów z cukrzycą typu 1) wynika, że większość pacjentów z cukrzycą typu 1 stosuje insuliny bazowe tj. insuliny NPH (53,6% pacjentów) lub długo działające analogi insulin (24,6% pacjentów). Zdecydowanie mniej pacjentów stosuje mieszanki insulin ludzkich (10,1% pacjentów) lub mieszanki analogów insulin (8,8% pacjentów) [49]. W związku z powyższym, mieszanki insulinowe nie stanowią odpowiedniego komparatora dla insuliny degludec we wskazaniu: cukrzyca typu 1.

Mając na uwadze typy insulin, które są uznane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne jako bazowe, komparatorami dla insuliny degludec w cukrzycy typu 2 są:

- insulina izofanowa NPH (insulina bazowa);
- insuliny długo działające (insulina bazowa; insulina detemir oraz insulina glargine), które zgodnie z ograniczeniami refundacyjnymi mogą być stosowane u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Na dalszym etapie leczenia, zgodnie z wytycznymi klinicznymi, są włączane mieszanki insulinowe. Z danych uzyskanych w pilotażowym projekcie Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce (lata 2006-2009; N=7 606, w tym 80,9% pacjentów z cukrzycą typu 2) wynika, że mieszanki insulinowe stanowią najczęściej stosowane insuliny w analizowanym wskazaniu. Mieszanki insulinowe przyjmowało ok. 37,9% pacjentów z cukrzycą typu 2 (21,6% pacjentów przyjmowało mieszanki insulin ludzkich, a 16,3% mieszanki analogów insulin) [49]. Stąd również zostały uznane za komparator w ramach niniejszej analizy.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów patrz APD [31].

2.5 Horyzont czasowy analizy

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych w rocznym horyzoncie czasowym.

Wytyczne FDA i EMA dotyczące projektowania badań klinicznych [11,16] w przypadku nowych analogów insuliny wymagają uwzględnienia w randomizowanych badaniach klinicznych uzyskania podobnego poziomu kontroli glikemii (ocenianego poprzez HbA_{1c}) w porównywanych grupach. Istotnym elementem oceny analizowanych interwencji w takich badaniach stają się zatem punkty końcowe związane z epizodami hipoglikemii, w szczególności ciężkiej hipoglikemii.

Wymóg podobnej kontroli glikemii w porównywanych grupach oznacza, że dawka insuliny dostosowywana jest u pacjentów do uzyskania wartości z założonego uprzednio przedziału. Kontrola ta utrzymywana jest przez cały okres trwania badania a przewaga w zakresie kontroli glikemii (HbA_{1c}) nie jest oczekiwana - kontrola glikemii jest testowana za pomocą testów typu *non-inferiority*. Tym samym wyniki takich badań nie dostarczają danych do przeprowadzenia długoterminowego modelowania różnic wynikających ze stosowaniu porównywanych insulin w oparciu o kontrolę glikemii. Stosowanie badań TTT (ang. *treat-to-target*) uzasadnione jest brakiem maksymalnej dawki dla insuliny oraz tym, że skuteczna kontrola glikemii może być zapewniona z wykorzystaniem różnych typów insuliny (zwierzęca, ludzka, analog).

Analogiczne podejście stosowane jest przez lekarzy w codziennej praktyce klinicznej, tzn. stosowana terapia ma na celu uzyskanie odpowiedniej kontroli glikemii u pacjenta. Tym samym również w tym przypadku należy szukać różnic pomiędzy terapiami w zakresie innych elementów, w tym częstości występowania epizodów hipoglikemii (głównie ciężkich) oraz różnic w wielkości zastosowanych dawek leku.

Z uwagi na powyższe uzasadnionym jest przeprowadzenie oceny ekonomicznej w krótszym horyzoncie czasu, ponieważ powala on na wiarygodne oszacowanie zarówno efektów zastosowanego leczenia, jak i konsekwencji ekonomicznych z nim związanych. Częstość występowania hipoglikemii (liczba epizodów w przeliczeniu na pacjenta-lata) uzależniona jest od stosowanej terapii i nie zmienia się w czasie, tzn. nie należy oczekiwać większej liczby epizodów hipoglikemii wraz ze wzrostem czasu stosowania danej terapii.

W niniejszej analizie efektywność kosztowa dla insuliny degludec analizowana jest w rocznym horyzoncie czasowym w oparciu o wyniki pochodzące z badań klinicznych. Niemniej, wyniki otrzymane w modelu można odnosić nie tylko do pierwszego roku leczenia, ale także do kolejnych lat, bez zmiany parametrów samego modelu (zgodnie z tym, co wykazano powyżej).

2.6 Dyskontowanie

Z uwagi na roczny horyzont czasowy modelu dyskontowanie kosztów i efektów nie było zasadne.

3 Metodyka analizy

3.1 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Insulina degludec nie jest aktualnie refundowana w Polsce.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania insuliny degludec (produkt leczniczy Tresiba®) ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych we wskazaniu węższym niż wskazanie rejestracyjne, tj. w leczeniu cukrzycy u dorosłych.

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

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności [38].

Insulina degludec spełnia powyższe kryteria względem długo działających analogów insulin (insulina glargine i insulina detemir), tym samym może kwalifikować się do istniejącej grupy limitowej: 14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insulin.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują [REDACTED]

Wnioskowana cena producenta [REDACTED]

[Redacted Table]

[Redacted Text]

[Redacted Table]

[Redacted Text]

[Redacted Text]

3.2 Strategia analityczna - model

W niniejszym opracowaniu przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności stosowania insuliny degludec w porównaniu do insuliny o długim czasie działania, insuliny NPH oraz mieszanek insulinowych, tj. określono koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu mierzonego jako lata życia skorygowane o jakość (QALY), czyli oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). W tym celu wykorzystano model analizy ekonomicznej otrzymany od Wnioskodawcy. Model ten wykorzystany był uprzednio do oceny opłacalności stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w Wielkiej Brytanii [13, 14], Szwecji [10], Belgii [26] oraz Hiszpanii [27].

3.3 Opis modelu

Adaptowany model (zaimplementowany w programie Microsoft Excel 2010) porównuje stosowanie insuliny degludec z komparatorem w trzech schematach leczenia, tj. u pacjentów z:

- cukrzycą typu 1 stosujących połączenie insuliny bazowej i insuliny bolus (T1DM_{BB}),
- cukrzycą typu 2 stosujących insulinę bazową w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową (T2DM_{BOOT}),
- cukrzycą typu 2 stosujących połączenie insuliny bazowej i insuliny bolus (T2DM_{BB}; rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości).

W niniejszym raporcie analizowana jest oddzielnie opłacalność insuliny degludec w cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia) jedynie w przypadku niewielkiego odsetka chorych leczonych obecnie insuliną (LAA, NPH i MIX) podjęta zostanie decyzja o zamianie dotychczasowego leczenia na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus.

W związku z tym w analizie podstawowej analizowano pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących insulinę bazową w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową (BOT). Pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący połączenie insuliny bazowej i insuliny bolus (BB) analizowani są w ramach analizy wrażliwości.

Wyniki dla poszczególnych schematów insulinoterapii są analizowane oddzielnie, a zatem stanowią oddzielne analizy ekonomiczne. Jednak zarówno metodyka, założenia, jak i obliczenia dla poszczególnych schematów są podobne i dlatego zaprezentowane zostały wspólnie.

3.3.1 Struktura modelu

Zasada działania modelu opiera się na zliczaniu częstości poszczególnych zdarzeń klinicznych, zużytych zasobów i związanych z nimi kosztów oraz na zliczaniu użyteczności związanych z wybraną terapią.

W modelu uwzględniono dwa aspekty kliniczne leczenia cukrzycy: częstości występowania trzech rodzajów hipoglikemii (nieciężkiej dziennej, nieciężkiej nocnej, ciężkiej) oraz prawdopodobieństwo zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii (w analizie podstawowej przyjęto zerowe prawdopodobieństwo zgonu). Dane dotyczące epizodów hipoglikemii przyjęte w modelu ekonomicznym w scenariuszu podstawowym pochodzą z danych nieopublikowanych dostarczonych przez Wnioskodawcę, a w analizie wrażliwości z opublikowanych w ostatnich latach metaanaliz randomizowanych badań klinicznych fazy III - Vora 2014 (hipoglikemia nieciężka dzienna i nieciężka nocna) oraz Ratner 2013 (hipoglikemia ciężka), których autorzy mieli dostęp do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych (patrz rozdz. 3.3.2.1) [40, 2]. Dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę wykorzystują to samo podejście analityczne co w publikacji Vora 2014 i Ratner 2013, przy czym zawierają dane z dłuższego okresu obserwacji, tym samym zostały uwzględnione w ramach analizy podstawowej.

Wyniki opublikowanych metaanaliz zostały również wykorzystane przez autorów publikacji Evans 2015a i Ericsson 2013 [15, 10]. Metaanaliza danych indywidualnych pacjentów daje wiele potencjalnych korzyści w porównaniu z metaanalizą danych zagregowanych z badań, np. mogą zostać zastosowane spójne kryteria włączenia i wykluczenia we wszystkich badaniach, co oznacza możliwość uzyskania bardziej homogenicznej populacji [42]. Tym samym wydaje się, że przyjęcie danych dot. częstości występowania epizodów hipoglikemii na podstawie wyników wymienionych opublikowanych metaanaliz [15] jest podejściem zasadnym i wiąże się z mniejszym błędem oszacowania niż wykorzystanie zmodyfikowanych wyników z przeprowadzonej analizy klinicznej [32].

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [32], siła dowodów dla porównania insuliny degludec z insuliną detemir jest umiarkowana i wynika z dostępności wyłącznie jednego badania bezpośrednio porównującego IDeg i IDet w cukrzycy typu 1 w populacji

dorostych - brak odpowiednich badań w cukrzycy typu 2. Co więcej, udział insuliny detemir w sprzedaży insulin o długim czasie działania jest dużo mniejszy od insuliny glargine (stanowi ok. ¼ całkowitej sprzedaży tych insulin). W związku z tym nie rozpatrywano osobno porównania z insuliną detemir, ale razem z insuliną glargine w ramach długodziałających analogów insulin - parametry kliniczne przyjęto jak dla insuliny glargine uznając efekt klasy dla tych leków, a koszty insulin ważono udziałem w rynku insuliny glargine i detemir. W przypadku pozostałych komparatorów brak jest badań bezpośrednio porównujących insulinę NPH z insuliną degludec w cukrzycy typu 1 i 2 oraz mieszanek insulinowych w cukrzycy typu 2. W związku z tym założono, że wyższość kliniczna insuliny degludec nad insuliną glargine wykazana w ramach *Analizy klinicznej* wskazuje na wyższość również względem insuliny NPH i mieszanek insulinowych [32].

Z uwagi na ograniczenia porównania pośredniego insuliny degludec i insuliny NPH/mieszanek insulinowych uznano, że wyniki takiego porównania nie podniosą wiarygodności analizy, dlatego skuteczność w modelu dla NPH i MIX przyjęto również w oparciu o metaanalizy Vora 2014 i Ratner 2013, dotyczące porównania insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 1 i 2, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH/mieszanek insulinowych [40, 2]. Jest to założenie skrajnie konserwatywne, biorąc pod uwagę rekomendacje Prezesa AOTMiT dla insuliny glargine, w której stwierdzono, że charakteryzuje się ona większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu z insuliną NPH i mieszanekami insulinowymi [4, 9]. Również w przypadku porównania z insuliną detemir insulina glargine charakteryzuje się większą skutecznością (istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu HbA_{1c} bez hipoglikemii) [4].

Koszt związany z wystąpieniem ciężkich epizodów hipoglikemii przyjęto w oparciu o opublikowane dane.

Zużycie zasobów obejmuje dawkę insuliny bazowej oraz bolus w grupie komparatora. Względną dawkę w grupie insuliny degludec, przyjęto na podstawie danych nieopublikowanych (metaanaliza danych indywidualnych chorych z uwzględnieniem danych z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji). Alternatywnie przyjęto dane ze źródeł opublikowanych.

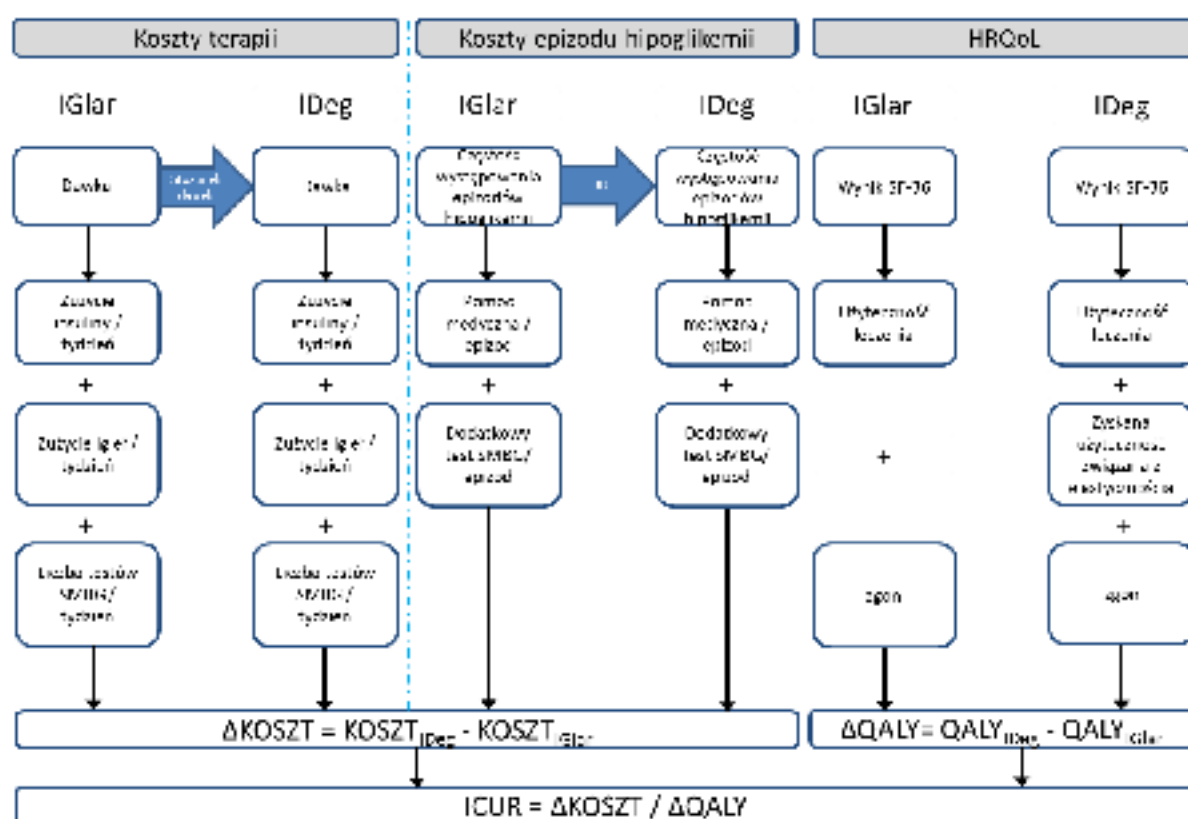
Model uwzględnia tygodniowe zużycie igieł (podanie terapii), lancetów, testów paskowych SMBG (monitorowanie poziomu glukozy) oraz liczbę dodatkowych testów paskowych wykonanych po wystąpieniu epizodu hipoglikemii. Wszystkie te elementy uwzględniono w kosztach analizowanych w modelu.

W modelu rozważono dwa podejścia do wyznaczania efektu. W pierwszym z nich całkowita wartość QALY stanowi sumę bazowej użyteczności oraz dodatkowych użyteczności wynikających z zastosowanego leczenia. W podejściu tym szacowanie efektu koncentruje się na wpływie klinicznych korzyści wynikających ze stosowania insuliny degludec w porównaniu z komparatorem. Drugie podejście (klasyczne) oparte jest na

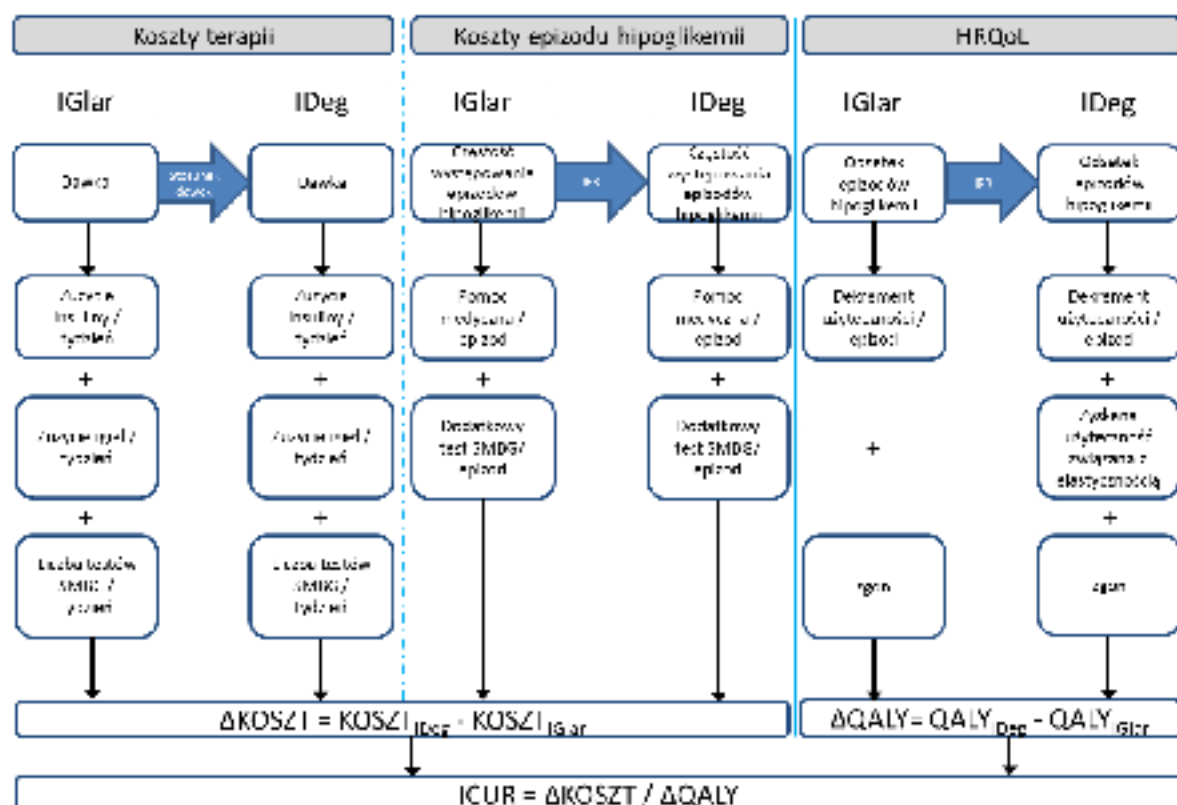
szacowaniu liczby ciężkich i nieciężkich (dziennych i nocnych) epizodów hipoglikemii, które wystąpią u danego pacjenta w zależności od stosowanej terapii oraz związanego z wystąpieniem danego epizodu hipoglikemii spadku użyteczności od wartości bazowej. W niniejszej analizie pierwsze podejście do wyznaczania efektu wykorzystano w wariancie podstawowym, a drugie podejście analizowano w ramach analizy wrażliwości. Należy podkreślić, że oba podejścia do modelowania efektu są równorzędne pod względem metodologicznym, jednakże należy zaznaczyć, że podejście przyjęte w analizie podstawowej jest podejściem szerszym - na użyteczność zyskaną w wyniku leczenia może wpływać m.in. zmniejszona częstość epizodów hipoglikemii, ale również i inne istotne aspekty mające wpływ na jakość życia chorego.

Strukturę i oceniane elementy modelu, dla obu rozważanych podejść, przedstawiono poniżej (Ryc. 1 i Ryc. 2). Charakterystykę poszczególnych parametrów przedstawiono w dalszych rozdziałach.

Ryc. 1. Struktura modelu (analiza podstawowa, efekt wyznaczany w oparciu o wartości użyteczności związanej z leczeniem), IRR – względna częstość zdarzeń.



Ryc. 2. Struktura modelu (analiza wrażliwości, efekt wyznaczany w oparciu o dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii), IRR – względna częstość zdarzeń.



3.3.2 Parametry kliniczne

Parametry kliniczne analizowanego modelu obejmują częstość występowania epizodów hipoglikemii (liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat) oraz prawdopodobieństwo zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii.

3.3.2.1 Epizody hipoglikemii

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [32], siła dowodów dla porównania insuliny degludec z insuliną detemir jest umiarkowana i wynika z dostępności wyłącznie jednego badania bezpośrednio porównującego IDEg i IDet w cukrzycy typu 1 w populacji dorosłych - brak odpowiednich badań w cukrzycy typu 2. Co więcej, udział insuliny detemir w sprzedaży insulin o długim czasie działania jest dużo mniejszy od insuliny glargine (stanowi ok. ¼ całkowitej sprzedaży tych insulin). W związku z tym nie rozpatrywano osobno porównania z insuliną detemir, ale razem z insuliną glargine w ramach długodziałających analogów insulin (parametry kliniczne przyjęto jak dla insuliny glargine uznając efekt klasy dla tych leków, a koszty insulin ważono udziałem w rynku insuliny glargine i detemir). W przypadku pozostałych komparatorów brak jest badań bezpośrednio porównujących insulinę NPH z insuliną degludec w cukrzycy typu 1.

i 2 oraz mieszanek insulinowych w cukrzycy typu 2. W związku z tym założono, że wyższość kliniczna insuliny degludec nad insuliną glargine wykazana w ramach *Analizy klinicznej* wskazuje na wyższość również względem insuliny NPH i mieszanek insulinowych [32]. Z uwagi na ograniczenia porównania pośredniego insuliny degludec i insuliny NPH/mieszanek insulinowych uznano, że wyniki takiego porównania nie podnoszą wiarygodności analizy, dlatego skuteczność w modelu dla NPH i MIX przyjęto taką jak dla porównania insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 1 i 2 jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH/mieszanek insulinowych [40, 2]. **Jest to założenie skrajnie konserwatywne**, biorąc również pod uwagę rekomendacje Prezesa AOTMiT dla insuliny glargine, w których stwierdzono, że charakteryzuje się ona większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu z insuliną NPH i mieszanekami insulinowymi [4, 9]. Również w przypadku porównania z insuliną detemir insulina glargine charakteryzuje się większą skutecznością (istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu HbA1c bez hipoglikemii) [4].

Względne częstości epizodów hipoglikemii (dziennych i nocnych oraz ciężkich) w grupie insuliny degludec przyjęto w oparciu o wyniki metaanalizy danych indywidualnych chorych z badań klinicznych dla IDeg vs IGLar zestawionych poniżej dostarczone przez Wnioskodawcę (dane nieopublikowane) - patrz Tab. 4. Należy podkreślić, że istotną przewagą uzyskanych danych jest, że metaanaliza ta uwzględnia wyniki przedłużonej obserwacji z badania BEGIN Flex T1, podczas gdy wyniki wykorzystane we wcześniej opublikowanych analizach klinicznych (patrz opis niżej) nie uwzględniają wyników z przedłużonej obserwacji z tego badania. Tym samym wybrane do analizy podstawowej parametry dotyczące częstości epizodów hipoglikemii stanowią zbiorczą informację z aktualnie dostępnych najdłuższych obserwacji klinicznych.

Analiza trzech podgrup chorych (T1DM, T2DM_{BB} i T2DM_{BOL}) została wcześniej zaplanowana, podczas gdy podział hipoglikemii na nieciężkie dzienne i noce oraz ciężkie został przeprowadzony specyficznie na potrzeby analizy ekonomicznej. Liczby epizodów hipoglikemii/pacjento-rok w grupie IDeg i komparatora przyjęte w analizie podstawowej zestawiono w Tab. 5.

Tab. 4. Badania uwzględnione w metaanalizie.*

Nr badania	Nazwa badania	Typ cukrzycy	Referencja
3583/3644	BEGIN BB T1 Long	T1DM	Heller S, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. <i>Lancet</i> . 2012;379:1489-97.

Nr badania	Nazwa badania	Typ cukrzycy	Referencja
3770+przedłużenie	BEGIN Flex T1	T1DM	Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2013;98:1154–62.
3582/3667	BEGIN BB	T2DM _{ss}	Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. <i>Lancet.</i> 2012;379:1498–507.
3579/3643	BEGIN Once Long	T2DM _{sort}	Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). <i>Diabetes Care.</i> 2012;35:2464–71.
3672	BEGIN Low Volume	T2DM _{sort}	Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-Volume Insulin Degludec 200 Units/mL once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: The BEGIN Low Volume trial. <i>Diabetes Care.</i> 2013;36:2536–42.
3586	BEGIN Once Asia	T2DM _{sort}	Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo SJ, Clauson P, Tamer SC, Park S. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial. <i>J Diabetes Invest.</i> 2013;4:605–12.
* w analizie wykluczono badanie 3668 (BEGIN Flex; Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in people with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care.</i> 2013;36:858–64.), ponieważ populacja w badaniu składała się z chorych nie leczonych wcześniej insuliną i z chorych leczonych insuliną bazową.			

Tab. 5. Liczby epizodów hipoglikemii/pacjento-rok w grupie IDeg i komparatora przyjęte w analizie podstawowej (dane Wnioskodawcy).

	Nieciężka hipoglikemia		Ciężka hipoglikemia
	dzienna	nocna	
T1DM_{ca}			
Liczba epizodów/100 pacjento-lat w grupie IGlar	4462**	723**	35**
IRR (SE)	1* (na)	0,74 (0,09)	1* (na)
Wyznaczona liczba epizodów/100 pacjento-lat w grupie IDeg	4462	535	35
T2DM_{ca}			
Liczba epizodów/100 pacjento-lat w grupie IGlar	154**	51**	2**
IRR (SE)	1* (na)	0,60 (0,14)	0,30 (0,51)
Wyznaczona liczba epizodów/100 pacjento-lat w grupie IDeg	154	31	0,6
T2DM_{ca} (analiza wrażliwości)			
Liczba epizodów/100 pacjento-lat w grupie IGlar	1175**	183**	5**
IRR (SE)	1* (na)	0,76 (0,14)	1* (na)
Wyznaczona liczba epizodów/100 pacjento-lat w grupie IDeg	1175	139	5
na – nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>); * wynik nieistotny statystycznie; źródło danych w tabeli stanowią wyniki metaanalizy dostarczonej przez Wnioskodawcę; ** przyjęto brak SE; zróżnicowanie w ramach analizy probabilistycznej osiągnięte jest zróżnicowaniem efektu IRR.			

W ramach analizy wrażliwości dane dotyczące epizodów hipoglikemii (dziennych i nocnych oraz ciężkich) przyjęto z opublikowanych w ostatnich latach metaanaliz randomizowanych badań klinicznych fazy III - Vora 2014 (hipoglikemia nieciężka dzienna i nieciężka nocna) oraz Ratner 2013 (hipoglikemia ciężka), których autorzy mieli dostęp do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych [40, 2]. Należy zauważyć, że w opublikowanych analizach ekonomicznych (publikacje Evans 2015a i Ericsson 2013 [15, 10]) wykorzystano dane z powyższych metaanaliz.

Tym samym wydaje się, że przyjęcie danych dot. częstości występowania epizodów hipoglikemii na podstawie wyników wymienionych opublikowanych metaanaliz jest podejściem zasadnym i wiąże się z mniejszym błędem oszacowania niż wykorzystanie zmodyfikowanych wyników z przeprowadzonej analizy klinicznej, które obejmowała dane tylko w postaci zagregowanej, publicznie dostępne [32].

W ramach analizy klinicznej [32] odnaleziono również inne metaanalizy randomizowanych badań klinicznych fazy III dla insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine przeprowadzonych w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badań

klinicznych [45, 46, 47, 48], jednakże nie zostały one wykorzystane w analizie - przyczyny wykluczenia patrz tabela poniżej.

Tab. 6. Metaanalizy nie uwzględnione w modelu.

Metaanaliza	Powód wykluczenia
Einhorn 2015 [45]	wyniki dla subpopulacji chorych (chorych osiągających kontrolę glikemii)
Heller 2015 [46]	raportowanie wyników dla hipoglikemii potwierdzonej, a więc uwzględniającej również hipoglikemię ciężką*
Russell-Jones 2015 [47]	raportowanie wyników dla hipoglikemii potwierdzonej, a więc uwzględniającej również hipoglikemię ciężką*
Sorli 2013 [48]	wyniki dla subpopulacji chorych (chorzy starsi, tj. ≥65 r.ż.)

* brak podziału na hipoglikemię ciężką i inną.

W ramach analizy wrażliwości, względne częstości epizodów hipoglikemii w grupie insuliny degludec oraz bazowe częstości występowania nieciężkich oraz ciężkich epizodów hipoglikemii w grupie insuliny glargine przyjęte w oparciu o metaanalizy Vora 2014 (epizody nieciężkie) i Ratner 2013 (epizody ciężkie) - patrz Tab. 7. Częstości występowania ciężkich epizodów hipoglikemii w zależności od typu cukrzycy stanowią średnią ważoną obliczoną w oparciu o tabelę 2 w publikacji Ratner 2013 i tabelę 1 w publikacji Vora 2014 [40, 2]. W metaanalizach Vora 2014 i Ratner 2013 względne częstości oszacowano za pomocą modeli regresji, kontrolując wpływ takich czynników jak typ cukrzycy, stosowane leczenie, terapia przeciwcukrzycowa w badaniu przesiewowym, płeć, region i wiek. Dla wyników nieistotnych statystycznie w analizie przyjęto wartość współczynnika IDeg/IGlar równą 1. Podobne założenie przyjęli autorzy analizy opublikowanych analiz ekonomicznych (Evans 2015a i Ericsson 2013 [15, 10]).

W ramach analizy wrażliwości analizowano odmienne wartości parametrów klinicznych w odniesieniu do epizodów klinicznych w oparciu o inne opublikowane analizy ekonomiczne. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 4 opublikowane analizy ekonomiczne (patrz rozdz. 7):

- Evans 2015 [15] - bazowe częstości występowania nieciężkich oraz ciężkich epizodów hipoglikemii w grupie insuliny glargine przyjęte w analizie Evans 2015 (patrz tabela 2 w publikacji) są bardzo zbliżone do parametrów użytych w niniejszej analizie (względne częstości epizodów hipoglikemii w grupie insuliny degludec pokrywają się z wartościami użytymi w niniejszej analizie), w związku z czym nie wpłynęłyby istotnie na wyniki analizy i nie uwzględniono ich w analizie;
- Evans 2014 [14] - dostępne w analizie Evans 2014 parametry kliniczne (patrz tabela 1 w publikacji) dotyczą jedynie cukrzycy typu 2 - nie podano, czy odnoszą się do T2DM_{BB}, czy T2DM_{BOT}, stąd nie uwzględniono ich w analizie;

- Evans 2015b [13] - do analizy wykorzystano model IMS CORE Diabetes Model, brak jest parametrów potrzebnych do sparametryzowania zastosowanego w niniejszej analizie;
- Ericsson 2013 [10] - w analizie tej dostępne są parametry kliniczne dla wszystkich rozpatrywanych w niniejszej analizie typów cukrzycy; względne częstości epizodów hipoglikemii w grupie insuliny degludec pokrywają się z wartościami użytymi w niniejszej analizie, jednakże bazowe częstości występowania nieciężkich oraz ciężkich epizodów hipoglikemii w grupie insuliny glargine różnią się znacznie, stąd analizowano je w ramach analizy wrażliwości.

Praca Ericsson 2013 [10] przedstawia wyniki rocznej analizy kosztów-użyteczności stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji pacjentów z: cukrzycą typu 1, cukrzycą typu 2 stosujących terapię bazową oraz cukrzycą typu 2 stosujących terapię 'basal-bolus' w Szwecji. Bazowe częstości hipoglikemii w grupie insuliny glargine autorzy opracowania Ericsson 2013 przyjęli na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 w Szwecji.

Zestaw alternatywnych parametrów klinicznych, które wykorzystano w analizie wrażliwości zestawiano w Tab. 7 (podobnie jak w analizie podstawowej założono ten sam efekt niezależnie od komparatora jak dla porównania z insuliną glargine).

Tab. 7. Zestawienie wartości parametrów klinicznych wykorzystanych w analizie wrażliwości.

Parametr		Wartość		
T1DM _{ss}	Liczba epizodów nieciężkiej dziennej hipoglikemii (liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat)	wartość podstawowa	4462*/8528**	
		IRR (SE)	IDeg	1,00*;**
			Komparator	1,00
	Liczba epizodów nieciężkiej nocnej hipoglikemii (liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat)	wartość podstawowa	723*/2080**	
		IRR (SE)	IDeg	0,83*;**
			Komparator	1,00
Liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii (liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat)	wartość podstawowa	35*/86**		
	IRR (SE)	IDeg	1,00*;**	
		Komparator	1,00	
T2DM _{sort}	Liczba epizodów nieciężkiej dziennej hipoglikemii (liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat)	wartość podstawowa	154*/1404**	
		IRR (SE)	IDeg	1,00*;**
			Komparator	1,00
	Liczba epizodów nieciężkiej nocnej hipoglikemii (liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat)	wartość podstawowa	51*/884**	
		IRR (SE)	IDeg	0,64*;**
			Komparator	1,00
	Liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii (liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat)	wartość podstawowa	2*/31**	
		IRR (SE)	IDeg	0,14*;**
			Komparator	1,00
pominięto wartości SE ponieważ mają znaczenie jedynie w analizie probabilistycznej wykonywanej dla analizy podstawowej; * wyniki metaanaliz Vora 2014 (hipoglikemia nieciężka) i Ratner 2013 (hipoglikemia ciężka) [40, 2]; ** w oparciu o publikację Ericsson 2013 [10].				

3.3.2.2 Prawdopodobieństwo zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii

Na podstawie wyników uzyskanych w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej [32] nie było możliwości oszacowania prawdopodobieństwa zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii ze względu na brak odpowiednich danych. W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto zerowe prawdopodobieństwo zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii.

W ramach analizy wrażliwości przyjęto wartości odnalezione w ramach przeglądu systematycznego dot. prawdopodobieństwa zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii w badaniach obserwacyjnych - patrz rozdz. 9.

Założono, że prawdopodobieństwo zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii uwzględniane jest w modelu w połowie cyklu, tzn. zgon pacjenta następuje w połowie roku i reprezentuje tym samym średnią zgonów występujących w ciągu roku. Oznacza to, że w przypadku zgonu pacjenta w rocznym horyzoncie modelu zarówno koszty jak i QALY liczone są tylko przez pół roku.

Należy zauważyć, że przy niewielkich wartościach wyjściowych epizodów ciężkich hipoglikemii na 100 pacjentolat (patrz rozdz. 3.3.2.1), niskim prawdopodobieństwie zgonu (patrz Tab. 8) i krótkim horyzoncie czasowym analizy parametr ten ma pomijalny wpływ na wyniki analizy.

Tab. 8. Prawdopodobieństwo zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii.

Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
0% (założenie)	0,62% w T1DM* [51]/0,32% w T2DM [50]
* ze względu na odnalezione specyficzne badanie dla chorych z cukrzycą typu 1; ** ze względu na brak odpowiedniego badania dla chorych z cukrzycą typu 2 przyjęto wartości z badania bez podziału na typ cukrzycy.	

3.3.3 Zużycie zasobów

3.3.3.1 Dawka insuliny

W badaniach pierwotnych zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej wyniki dot. średniej dawki insuliny stosowanej na koniec badania raportowane były jako liczba jednostek insuliny w przeliczeniu na kilogram masy ciała (U/kg) [32]. Wyniki uzyskane poprzez pomnożenie tych wartości przez średnią masę ciała pacjentów w danej grupie nie zawsze są zgodne z wartościami wyznaczonymi w postaci liczby jednostek insuliny (może być to spowodowane np. przyjmowaniem wyższych dawek insuliny w grupie pacjentów o większej masie ciała). Tym samym wykorzystanie tak raportowych danych, szczególnie przy ich metaanalizie jest związane z ograniczeniami.

Podobnie jak w przypadku częstości epizodów hipoglikemii, w analizie podstawowej w odniesieniu do dawek dane Wnioskodawcy, które stanowią zbiorczą informację z aktualnie dostępnych najdłuższych obserwacji klinicznych (metaanaliza danych indywidualnych; patrz rozdz. 3.3.2.1.)

Wartości przyjęte w niniejszej analizie przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Tab. 9. Dawka dobową insuliny glargine (U) oraz stosunek dawek IDeg/IGlar przyjęte w ramach analizy podstawowej.

Grupa	IGlar (U)	Stosunek dawki IDeg/IGlar
T1DM_{ca}		
insulina bazowa	33,90 (SE=1,21)	0,91 (SE=0,02)
insulina bolus	35,70 (SE=1,74)	0,91 (SE=0,03)
T2DM_{ca}		
insulina bazowa	52,80 (SE=1,42)	0,91 (SE=0,03)
insulina bolus	-	-
T2DM_{ca} (analiza wrażliwości)		
insulina bazowa	69,10 (SE=2,86)	1,00 (SE=na)*
insulina bolus	77,10 (SE=4,57)	1,00 (SE=na)*

wartości z metaanalizy dostarczonej przez Wnioskodawcę; * wynik nieistotny statystycznie.

W analizie wrażliwości analizowano wartości opublikowane w analizie Ericsson 2013 [10]. Wartości przyjęte w analizie wrażliwości przedstawione zostały w tabeli poniżej (Tab 10).

Tab. 10. Dawka dobową insuliny glargine (U) oraz stosunek dawek IDeg/IGlar [10].

Grupa	IGlar (U)*	Stosunek dawki IDeg/IGlar*
T1DM_{ca}		
insulina bazowa	33,10	0,87
insulina bolus	35,00	0,88
T2DM_{ca}		
insulina bazowa	51,70	0,90
insulina bolus	-	-

wartości przyjęto za autorami oryginalnego modelu, zgodnie z wartościami opublikowanymi w analizie Ericsson 2013 [10]; pominięto wartości SE ponieważ mają znaczenie jedynie w analizie probabilistycznej wykonywanej dla analizy podstawowej.

Dla insuliny NPH i mieszanek insulinowych przyjęto konserwatywnie takie dawki jak dla insuliny glargine.

3.3.3.2 Zużycie igieł

Przyjęto, że zgodnie z zaleceniami każde wstrzyknięcie insuliny wiąże się zgodnie z zaleceniami ze zużyciem jednej igły (igły stosowane w urządzeniach do wstrzykiwania są jednorazowego użytku). Insulina degludec i glargine zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego stosowane są raz dziennie [7, 6]. Insulina NPH może być podawana raz lub dwa razy na dzień zgodnie z Charakterystyką Produktów Leczniczych [21], a mieszanki insulinowe od 1 do 3 razy na dzień [36, 37]. Przyjęto założenie konserwatywne o takim samym zużyciu igieł w obu przypadkach jak w przypadku insulin o długim czasie

działania. Założono stosowanie insuliny bolus z każdym większym posiłkiem w ciągu dnia, tj. trzy razy dziennie.

W tabeli poniżej przedstawiono szacowane dzienne zużycie igieł (Tab. 11).

Tab. 11. Zużycie igieł.

Grupa	Liczba wstrzyknień/dzień		Dzienne zużycie igieł	
	IDeg	Komparator	IDeg	Komparator
T1DM_{SS}				
Insulina bazowa	1	1	4	4
Insulina bolus	3	3		
T2DM_{SOT}				
Insulina bazowa	1	1	1	1
Insulina bolus	-	-		
T2DM_{SS} (analiza wrażliwości)				
Insulina bazowa	1	1	4	4
Insulina bolus	3	3		
zużycie igieł w przypadku insuliny bazowej przyjęto jako minimalne wskazane w ChPL [7, 6, 36]; założono stosowanie insuliny bolus z każdym większym posiłkiem w ciągu dnia, tj. trzy razy dziennie.				

3.3.3.3 Testy SMBG

Stosowanie testów SMBG (i lancetów potrzebnych do wykonania testu) jest związane zarówno ze wstrzyknięciami insuliny bazowej jak i insuliny bolus. W niniejszej analizie założono, że pacjent wykonuje test paskowy przy okazji każdego podania insuliny bolus, tj. z każdym większym posiłkiem. Zakładając trzy główne posiłki dziennie daje to łącznie 21 testów tygodniowo związanych ze stosowaniem insuliny bolus. W przypadku stosowania insuliny bazowej i insuliny bolus chorzy wykonują pomiar 4 razy dziennie (28 razy na tydzień), co jest zgodne z zalecaną częstością samokontroli w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na 2015 rok [19].

W przypadku chorych z cukrzycą typu 2 stosujących insulinę bazową w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową zużycie testów SMBG (i lancetów potrzebnych do wykonania testu) jest niższe. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na 2015 rok zalecana częstość samokontroli u tych chorych jest następująca: „Codziennie 1-2 pomiary glikemii, dodatkowo raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i po głównych posiłkach) oraz raz w miesiącu dobowy profil glikemii”, co odpowiada 13,92 pomiarom na tydzień [19].

W analizie Ericsson 2013 założono, że zużycie testów SMBG w ciągu tygodnia wynosi: 28 w cukrzycy typu 1, 1 dla IDeg i 7 dla IGLar w T2DM_{SOT} oraz 22 dla IDeg i 28 dla IGLar w T2DM_{SS} [10]. Insulina degludec ma dłuższy okres półtrwania w osoczu niż insulina

glargine, co skutkuje mniejszą zmiennością glikemii z dnia na dzień, stąd pomiary glikemii można przeprowadzać rzadziej [52].

W związku z powyższym w analizie podstawowej zużycie testów SMBG dla insuliny glargine (oraz konserwatywnie dla NPH i MIX) przyjęto tak jak w wytycznych, a dla insuliny degludec proporcjonalnie mniej zgodnie z analizą Ericsson 2013. W ramach analizy wrażliwości przyjęto, że zużycie testów SMBG dla IDeg jest takie same jak w przypadku pozostałych leków.

Szczegółowe dane dotyczące tygodniowej liczby testów SMBG przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 12).

W analizie przyjęto również, że wystąpienie epizodu hipoglikemii związane jest z wykonaniem jednego dodatkowego testu SMBG.

Tab. 12. Zużycie testów SMBG.

Grupa	Tygodniowe zużycie testów SMBG i lancetów*
T1DM _{ca}	28
T2DM _{ca}	1,99 (IDeg**) (13,92 w analizie wrażliwej)/13,92 komparatory
T2DM _{ca} (analiza wrażliwości)	22 (IDeg**/28 komparatory)
wystąpienie epizodu hipoglikemii	1 (założenie)***
* zgodnie z zalecaną częstością samokontroli w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na 2015 rok [19]; ** w oparciu o analizę Ericsson 2013 [10]; *** Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca pomiary doraźne w sytuacji wystąpienia złego samopoczucia, nagłego pogorszenia stanu zdrowia itp. (przyjęto brak SE).	

3.3.4 Koszty

3.3.4.1 Koszt insulinoterapii

Wyznaczono koszt insulinoterapii w przeliczeniu na opakowanie (najczęściej występująca liczba jednostek w opak.) insuliny dla insuliny degludec, długodziałających analogów insuliny oraz insuliny bolus dla obu rozważanych perspektyw. Część insuliny sprzedawana jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu, podczas gdy inne insuliny sprzedawane są we wkładach, tj. konieczny jest osobny zakup wstrzykiwacza do nich. Kosztów zakupu wstrzykiwacza nie uwzględniono w analizie zakładając, że jest to zakup jednorazowy na dłuższy okres czasu (założenie upraszczające). W analizie uwzględniono jedynie koszt igieł (patrz rozdz. 3.3.4.2) oraz koszty monitorowania glikemii, tj. pasków testowych do oznaczania stężenia glukozy we krwi i lancetów (do nakłuwaczy; koszty nakłuwaczy również pominięto jako koszt niezależny od liczby stosowanych lancetów na dzień - założenie upraszczające i konserwatywne) potrzebnych do dokonania pomiaru (odpowiednio patrz rozdz. 3.3.4.4 i 3.3.4.3).

Insulina degludec

Koszt dla insuliny degludec wyznaczono w oparciu o cenę zbytu netto zadeklarowaną przez producenta, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Długodziałające analogi insuliny

Średni koszt opakowania (zawierającego 1500 j. insuliny) długodziałających analogów insuliny oszacowano w oparciu o ceny refundowanych preparatów LAA zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (marzec-kwiecień 2016) [26] oraz wzięto udziałem w rynku insuliny glargine i detemir (liczbą sprzedanych jednostek) w 2015 roku (styczeń-listopad 2015) zgodnie z danymi sprzedażowymi NFZ [29] - patrz Tab. 15.

Insulina NPH

Koszt insuliny NPH oszacowano jako średni koszt obecnie refundowanych preparatów (Obwieszczenie MZ aktualne na marzec - kwiecień 2016) insuliny izofanowej (nazwy handlowe preparatów insuliny izofanowej przyjęto zgodnie z Indekssem Leków Medycyny Praktycznej [43]) wzięty średnim udziałem sprzedaży tych preparatów w 2015 roku (styczeń - listopad 2015) - patrz Tab. 16.

Mieszanki insulinowe

Koszt mieszanek insulinowych oszacowano jako średni koszt obecnie refundowanych preparatów (Obwieszczenie MZ aktualne na marzec-kwiecień 2016) mieszanek insulinowych (nazwy handlowe preparatów przyjęte zgodnie z Indekssem Leków Medycyny Praktycznej [43]) wzięty średnim udziałem sprzedaży tych preparatów w 2015 roku (styczeń - listopad 2015) - patrz Tab. 17.

Insulina bolus

Koszt insuliny bolus oszacowano jako średni koszt obecnie refundowanych insuliny (Obwieszczenie MZ aktualne na marzec-kwiecień 2016), które mogą być stosowane jako insulina bolus, wzięty średnim udziałem sprzedaży tych preparatów w 2015 roku (styczeń-listopad 2015). Jako bolus może być stosowana insulina krótko- lub szybko działająca. Do analogów insuliny szybko działających zaliczana jest insulina: aspart, glulizyna, lispro, zaś do insuliny krótko działających zaliczana jest insulina ludzka [23]. Nie uwzględniano ww. insuliny w gotowych mieszankach. W Tab. 18 przedstawiono wykaz refundowanych preparatów insuliny, które mogą być stosowane jako insuliny bolus i oszacowany dla nich średni koszt wzięty liczbą sprzedanych jednostek.

Tab. 15. Koszt stosowania długo działających analogów insuliny.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność wg MZ [26], PLN		Liczba sprzedanych opakowań wg NFZ [29]	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólnota		
Insulinum detemir	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990005741	125,20	236,08	62815,3	25,2%
Insulinum glargine	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.a 3 ml	5909991201982	250,40	357,72	4752,5	3,8%
	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wstrzykiwaczy Solostar po 3 ml	5909990617555	125,20	198,15	173915,4	69,7%
	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990895717	125,20	198,15	3147,0	1,3%
Średnia wartość**	-	1500 j.	-	125,20	206,97	-	100%

* oszacowany przy uwzględnieniu liczby jednostek insuliny w sprzedanych opakowaniach; ** oszacowana w przeliczeniu na opak. standardowe zawierające 1500 j. insuliny.

Tab. 16. Koszt stosowania insuliny NPH.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność wg MZ [26], PLN		Liczba sprzedanych opakowań wg NFZ [29]	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólnota		
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fioła 10 ml	5909990852314	61,91	66,78	122	0,01%
	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852413	93,66	97,66	169529,6	20,1%
	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246717	93,66	99,67	203637,4	24,2%

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność wg MZ [26], PLN		Liczba sprzedanych opakowań wg NFZ [29]	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		
	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawieszina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672448	93,23	97,23	57238,0	6,8%
	Polhumir N, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909991022525	93,23	97,23	57579	6,8%
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909990348923	93,66	102,92	351711,8	41,7%
	Insuman Basal, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909990915019	93,66	102,71	2782,8	0,3%
Średnia ważona**	-	1500 j.	-	93,60	100,30	-	100%

* oszacowany przy uwzględnieniu liczby jednostek insuliny w sprzedanych opakowaniach; ** oszacowana w przeliczeniu na opak. standardowe zawierające 1500 j. insuliny.

Tab. 17. Koszt stosowania mieszanek insulinowych.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność wg MZ [26], PLN		Liczba sprzedanych opakowań wg NFZ [29]	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909990915613	93,66	102,71	3497,6	0,12%
	Mixtard 30 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909990238323	93,66	106,92	516662,4	17,77%
	Mixtard 40 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909990347124	93,66	108,24	69207	2,38%

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza ekonomiczna.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność wg MZ [26], PLN		Liczba sprzedanych opakowań wg NFZ [29]	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		
	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909990348121	93,66	108,24	90077,6	3,10%
	Polhumir Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909991022921	93,23	97,23	4764,2	0,16%
	Polhumir Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909991023027	93,23	97,23	152824,3	5,26%
	Polhumir Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909991023126	93,23	97,23	9303,8	0,32%
	Polhumir Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909991023324	93,23	97,23	31126,6	1,07%
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiola 10 ml	5909990853014	61,91	66,78	57	0,00%
	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909990853113	93,66	97,66	510970,2	17,58%
	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909990853311	93,66	97,66	46636,4	1,60%
	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909990853519	93,66	97,66	102879,9	3,54%
	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909990246014	93,66	99,67	281318,8	9,68%
	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	5909990672585	93,23	97,23	57612	1,98%

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność wg MZ [26], PLN		Liczba sprzedanych opakowań wg NFZ [29]	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml	5909990879915	93,66	136,41	570215,3	19,62%
	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml	5 wkł. po 3ml	5909990614981	93,66	136,41	138755,2	4,77%
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909990455010	93,66	133,87	183672,6	6,32%
	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909990455614	93,66	133,87	137367,6	4,73%
Średnia ważona**	-	1500 j.	-	93,62	113,50	-	100%

* oszacowany przy uwzględnieniu liczby jednostek insuliny w sprzedanych opakowaniach; ** oszacowana w przeliczeniu na opak. standardowe zawierające 1500 j. insuliny.

Tab. 1B. Koszt stosowania insuliny bolus.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność wg MZ [26], PLN		Liczba sprzedanych opakowań wg NFZ [29]	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		
Insulini injectio neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909990237920	93,66	101,53	257246,8	13,1%
	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909990914715	93,66	102,71	1912,6	0,1%
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml	5909990451814	93,66	136,41	641858,9	32,6%
	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiola 10 ml	5909990008483	61,91	85,87	644	0,02%

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza ekonomiczna.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność wg MZ [26], PLN		Liczba sprzedanych opakowań wg NFZ [29]	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		
Insulinum gulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml OPTIPEN	5909990008575	93,66	126,31	2991,4	0,2%
	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz. a 3 ml	5909990617197	93,66	126,31	167391,8	3,5%
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol. po 10 ml	5909990852017	61,91	66,78	145	0,0%
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909990852116	93,66	97,66	268847,2	13,7%
	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909990247011	93,66	99,67	172094	8,7%
	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	5909990672363	93,23	97,23	37794,6	1,9%
	Polhumlin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909991022822	93,23	97,23	75535	3,8%
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	5909990692422	93,66	133,87	341221,2	17,3%
Średnia ważona**	-	1500 j.	-	93,64	119,73	-	100%

* oszacowany przy uwzględnieniu liczby jednostek insuliny w sprzedanych opakowaniach; ** oszacowana w przeliczeniu na opak. standardowe zawierające 1500 j. insuliny.

3.3.4.2 Koszt igieł

Igły nie są objęte refundacją, a zatem ich koszt pokrywany jest przez pacjenta. W niniejszej analizie założono, że pacjenci stosujący insulinę degludec będą korzystali z igieł do penów NovoFine (7 sztuk w opak.; igły wskazane w Charakterystyce Produktu Leczniczego), zaś pacjenci stosujący insuliny LAA, NPH, MIX lub bolus będą korzystali z igieł do penów INSUPEN, BD Micro-Fine Plus lub Droplet (100 sztuk w opak.; założenie konserwatywne, ponieważ w przypadku części z preparatów można stosować również igły NovoFine, których koszt jednostkowy jest wyższy od pozostałych igieł stosowanych z wstrzykiwaczami innych producentów). Koszt jednej igły wyznaczono w oparciu o średnią z cen poszczególnych produktów dostępnych na stronach: <http://diabetyk24.pl/>, <https://www.doz.pl>, <http://www.aptekagemini.pl/>, <http://www.aptekaeskulap.com/>, <http://www.droptima.pl/>, <http://www.swiatleku.pl/> [30, 53, 54, 55, 56, 57] - patrz Tab. 20). Koszty za standardowe opakowanie uwzględnione w modelu przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 19. Koszty jednostkowe igieł (na podstawie aptek internetowych).

Produkt	Liczba igieł w opakowaniu	Cena za opakowanie [PLN]	Koszt 1 igły [PLN]*
http://diabetyk24.pl/			
NovoFine 30G, 0,30 x 8mm	7	6,40	0,91
NovoFine 31G, 0,25 x 6mm	7	6,20	0,89
http://www.apteka.gemini.pl/			
NovoFine 30G, 0,30 x 8mm	7	5,39	0,77
NovoFine 31G, 0,25 x 6mm	7	5,69	0,81
http://www.apteka.eskulap.com/			
NovoFine 30G, 0,30 x 8mm	7	5,38	0,77
NovoFine 31G, 0,25 x 6mm	7	5,69	0,81
https://www.doz.pl			
NovoFine 30G, 0,30 x 8mm	7	6,99	1,00
NovoFine 31G, 0,25 x 6mm	7	5,49	0,78
http://www.droptima.pl/			
NovoFine 30G, 0,30 x 8mm	7	5,40	0,77
NovoFine 31G, 0,25 x 6mm	7	5,46	0,78
http://www.swiatleku.pl/			
NovoFine 30G, 0,30 x 8mm	7	5,42	0,77
NovoFine 31G, 0,25 x 6mm	7	5,30	0,76
średni koszt igły NovoFine**			0,82
http://diabetyk24.pl/			
INSUPEN 31G 0,25mm x 5mm	100	55,00	0,55
INSUPEN 32G 0,23mm x 4mm	100	65,00	0,65
INSUPEN 32G 0,23mm x 6mm	100	65,00	0,65

Produkt	Liczba igieł w opakowaniu	Cena za opakowanie [PLN]	Koszt 1 igły [PLN]*
INSUPEN 32G 0,23mm x 8mm	100	65	0,65
INSUPEN 31G 0,25mm x 6mm	100	55,00	0,55
INSUPEN 31G 0,25mm x 8mm	100	55,00	0,55
INSUPEN 29G 0,33mm x 12mm	100	60,00	0,60
INSUPEN 33G 0,20mm x 4mm	100	85,00	0,85
INSUPEN 30G 0,30mm x 8mm	100	55,00	0,55
BD Micro-Fine Plus 31G 0,25 x 5 mm	100	68,00	0,68
BD Micro-Fine Plus 30G 0,30 x 8 mm	100	52,00	0,52
Droplet® 31G 6mm x 0,25mm	100	39,00	0,39
Droplet® 31G 8mm x 0,25mm	100	39,00	0,39
https://www.doz.pl			
Insupen, 31G x 5mm, 100 szt.	100	52,49	0,52
Insupen, 32G x 4mm, 100 szt.	100	57,99	0,58
Insupen, 32G x 6mm, 100 szt.	100	57,99	0,58
Insupen, 32G x 8mm, 100 szt.	100	57,99	0,58
Insupen, 31G x 6mm, 100 szt.	100	52,49	0,52
Insupen, 31G x 8mm, 100 szt.	100	52,49	0,52
Insupen, 29G x 12mm, 100 szt.	100	52,49	0,52
Insupen, 33G x 4mm, 100 szt.	100	79,49	0,79
BD PEN igły, (micro-fine), (0,25 x 5 mm), 100 szt	100	66,99	0,67
BD PEN igły, (micro-fine), (0,30 x 8 mm), 100 szt	100	49,99	0,50
NID Pen, igły, 31 G (0,25 x 4mm), 100 szt	100	56,49	0,56
NID Pen, igły, 31 G (0,25 x 5mm), 100 szt	100	44,99	0,45
NID Pen, igły, 30 G (0,30 x 8mm), 100 szt	100	47,99	0,48
NID Pen Needle, igły, 31 G (0,25 x 6 mm), 100 szt	100	42,99	0,43
Średni koszt pozostałych igieł			0,57
ceny bez zniżki; * koszt jedynie z perspektywy wspólnej; ** brak danych w przypadku pozostałych źródeł, tj.: http://www.aptekageminipol.pl/ , http://www.aptekaeskolap.com/ , http://www.dr-optima.pl/ , http://www.swiatleku.pl/ .			

Tab. 20. Kosz opakowania igieł* (na podstawie aptek internetowych).

Insuliny	Liczba igieł w opakowaniu	Koszt z perspektywy NFZ [PLN]	Koszt z perspektywy wspólnej [PLN]
insulina degludec	7	0	5,73
LAA, NPH, MIX, balus	100	0	56,70

Insuliny	Liczba igieł w opakowaniu	Koszt z perspektywy NFZ (PLN)	Koszt z perspektywy wspólnej (PLN)
* Średnik koszt jednostkowy z Tab. 1.9 pomnożony przez liczbę igieł w standardowym opak.			

3.3.4.3 Koszt lancetów

Lancety do nakłuwaczy nie są objęte refundacją, a zatem ich koszt pokrywany jest przez pacjentów. W niniejszej analizie przyjęto średni koszt lancetów w oparciu o dostępne ceny na stronie <http://diabetyk24.pl/> [30] - patrz Tab. 21 (dotyczy jedynie perspektywy wspólnej).

Tab. 21. Koszty jednostkowe lancetów (na podstawie aptek internetowych).

Produkt	Liczba lancetów w opakowaniu	Cena za opakowanie (PLN)	Koszt 1 lancetu (PLN)*
Lancety CoaguChek Softclix Lancet 50 sztuk	50	32,0	0,64
Lancety MICROLET 25 sztuk	25	19,0	0,76
Lancety OPTILETS 100 sztuk	100	24,0	0,24
Lancety OPTILETS 50 sztuk	50	17,0	0,34
Lancety MICROLET 200 sztuk	200	40,0	0,20
Lancety OPTILETS 200 sztuk	200	42,0	0,21
Lancety Digitest 200 sztuk w opakowaniu	200	24,0	0,12
Lancety Droplet 100 sztuk - uniwersalne	100	11,0	0,11
Lancety do nakłuwacza Multilet 50 sztuk	50	28,0	0,56
Lancety Accu-Chek Softclix 25 sztuk	25	10,6	0,42
Lancety OneTouch® Ultra soft 100 sztuk	100	13	0,13
Lancety Droplet 200 sztuk - uniwersalne	200	15,9	0,08
Lancety Accu-Chek Softclix 200 sztuk	200	60	0,30
Lancety Accu-Chek FastClix 24 sztuki	24	9,5	0,40
Lancety OneTouch® Delica® 100 sztuk	100	20	0,20
Lancety Accu Chek Multiclix 24 sztuki	24	11,2	0,47
Lancety uniwersalne Nanolet 200 sztuk	200	40	0,20
Lancety Thin (Optium Xido) 50 sztuk	50	19,9	0,40
Lancety Accu-Chek FastClix 204 sztuki	204	65	0,32
Lancety Glucosense - iXell 100 sztuk	100	25,5	0,26
Lancety Thin (Optium Xido) 200 sztuk	200	62,5	0,31
Lancety Accu Chek Multiclix 204 sztuki	204	74	0,36
Lancety Accu Chek Multiclix 102 sztuki	102	41	0,40
Lancety Evolution(Greenlan) uniwersalne 50 sztuk	50	10	0,20
Lancety Pronto Digitest 25 sztuk + waciki	25	7,5	0,30

Produkt	Liczba lancetów w opakowaniu	Cena za opakowanie [PLN]	Koszt 1 lancetu [PLN]*
Nakłuwacze jednorazowe Accu-Chek Safe-T-Pro Uno 200 sztuk	200	91,0	0,46
średni koszt			0,31**

* koszt jedynie z perspektywy wspólnej; ** koszt przyjęty w modelu.

3.3.4.4 Koszt testów SMBG

Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi refundowane są w ramach grupy limitowej 219.2. W zależności od zakresu wskazań każdy produkt sprzedawany jest z odpłatnością 30% (dla pacjentów z cukrzycą) lub odpłatnością ryczałtową (cukrzyca typu I; pozostałe typy cukrzycy wymagające co najmniej 3 wstrzyknięć insuliny na dobę oraz terapia cukrzycy za pomocą pompy insulinowej). Z tego względu w niniejszej analizie wyznaczono osobno koszt testów SMBG dla grupy T1DM_{BB} i T2DM_{BB} (paski refundowane na ryczałt) oraz grupy T2DM_{30%} (paski refundowane z odpłatnością 30%).

Dane sprzedażowe NFZ nie zawierają informacji o sprzedaży danego produktu w zależności od odpowiadającej mu kategorii odpłatności - w przypadku obu odpłatności kod EAN jest jednakowy [29]. W związku z tym oszacowany średni udział sprzedaży poszczególnych produktów w 2015 roku (styczeń - listopad 2015) jest jednakowy we wszystkich analizowanych grupach. Ceny poszczególnych produktów przyjęto zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (marzec-kwiecień 2016) [26].

Koszty jednostkowe testów SMBG oraz oszacowany średni koszt jednego opakowania zawierającego 50 pasków diagnostycznych w zależności od analizowanego wskazania przedstawiono w Tab. 22

Tab. 2.2. Koszt testu SMBG.

Odpłatność	Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność (PLN) wg MZ [26], PLN		Liczba sprzedanych opakowań wg NFZ [29]	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		
30%	Keto-Diastix, test paskowy,	50 szt.	5016003288302	12,29	17,56	23132	0,18%
	Abra, test paskowy,	50 pasków	5907581253625	27,08	38,86	224642	1,79%
	Accu-Chek Active, test paskowy,	50 pasków	4015630056316	27,08	38,97	2321328	19,37%
	Accu-Chek Performa, test paskowy,	50 pasków	4015630980987	27,08	38,97	1494529	11,75%
	Ascensia Entrust pasłki testowe, test paskowy,	50 szt.	5016003746208	27,08	39,54	394199	3,04%
	BTM SuperCheck 1, test paskowy,	50 pasków (2 fiol. po 25 szt.)	4719932588185	26,49	37,84	3268	0,03%
	CareSense N, test paskowy,	50 pasków	8809126640358	27,08	39,54	95972	0,69%
	Cera-Chek 1 Code, test paskowy,	50 pasków	8809242521845	27,08	38,86	52095	0,41%
	Contour Link pasłki testowe, test paskowy,	100 pasków	5016003707100	54,17	78,81	120961	1,91%
	Contour Plus, test paskowy,	50 szt.	5016003763403	27,08	39,54	959799	7,60%
	Contour TS pasłki testowe, test paskowy,	50 szt.	5016003183904	27,08	39,54	1659027	13,13%
	Diagnostic Gold Strip, test paskowy,	50 szt.	5906881862681	26,89	38,41	443290	3,51%
	DiagoCheck, test paskowy,	50 szt.	5907467581514	26,89	38,41	0	0,00%
	Diagomat Strip, test paskowy,	50 szt.	5906881862957	26,89	38,41	207993	1,65%
	Eusure Test Paskowy, test paskowy,	50 szt.	5907814464033	26,49	37,84	56709	0,45%
	Evercare, test paskowy,	50 pasków	5904378480035	27,08	38,97	306978	2,43%
	Evolution, test paskowy,	50 szt. (2 fiol. po 25 szt.)	8809115901385	26,01	37,16	34309	0,27%
	GlucoDr. auto, test paskowy,	50 szt.	8806128327010	26,84	38,35	4566	0,04%
	GlucoCard 01 Sensor, test paskowy,	50 szt.	4987486785590	26,64	38,06	149599	1,19%
	GlucoCard Vital Test Strip, test paskowy,	50 pasków	5028939000101	27,08	38,75	16199	0,13%
Glucomaxx, null,	50 szt.	5903111882327	27,08	38,96	0	0,00%	

Insulina dagludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza ekonomiczna.

Odpłatność	Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność (PLN) wg MZ [26], PLN		Liczba sprzedanych opakowań wg NFZ [29]	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		
	Glucosense, test paskowy,	50 szt.	5908222562274	27,08	38,97	505999	4,00%
	Gmate, test paskowy,	50 szt.	8809301161012	26,89	38,41	1949	0,02%
	Microdot, test paskowy,	50 szt.	5060141250035	25,69	36,7	95924	0,76%
	One Touch Select, test paskowy,	50 szt.	4030841213921	27,08	38,97	1293072	10,23%
	One Touch Select Plus, test paskowy,	50 pasków	4030841005427	27,08	39,31	123228	0,98%
	Optium Xido, test paskowy,	50 szt.	5021791707249	27,08	38,69	1204469	9,53%
	Rightest GS100, test paskowy,	50 szt. (2 opak. po 25 szt.)	4710627333462	24,90	35,57	35941	0,28%
	Superior, test paskowy,	50 szt.	4713072980519	26,49	37,84	624	0,00%
	Wellion SymPhar, test paskowy,	50 pasków	9120015788258	26,49	37,84	7359	0,06%
	iXell, test paskowy, test paskowy,	50 szt.	5908222562632	27,08	39,54	709461	5,61%
Średnia ważona w T2DMBOT**		50	-	27,02	39,01	-	1,00%
ryczałt	Abra, test paskowy,	50 pasków	5907581253625	35,49	38,86	224642	1,78%
	Accu-Chek Active, test paskowy,	50 pasków	4015630056316	35,49	38,97	2321328	18,40%
	Accu-Chek Performa, test paskowy,	50 pasków	4015630980987	35,49	38,97	1484529	11,77%
	Ascensia Entrust pasłki testowe, test paskowy,	50 szt.	5016003746208	35,49	39,54	384188	3,05%
	BTM SuperCheck 1, test paskowy,	50 pasków (2 fiol. po 25 szt.)	4719932588185	34,64	37,84	3268	0,03%
	CareSens N, test paskowy,	50 pasków	8809126640358	35,49	39,54	85872	0,68%
	Cera-Chek 1 Code, test paskowy,	50 pasków	8809242521845	35,49	38,86	52085	0,41%
	Contour Link pasłki testowe, test paskowy,	100 pasków	5016003707100	70,98	78,81	120961	1,92%
	Contour Plus, test paskowy,	50 szt.	5016003763403	35,49	39,54	959798	7,61%
	Contour TS pasłki testowe, test paskowy,	50 szt.	5016003183904	35,49	39,54	1659027	13,15%
	Diagnostic Gold Strip, test paskowy,	50 szt.	5906881862681	35,21	38,41	443290	3,51%
	DiagoCheck, test paskowy,	50 szt.	5907467581514	35,21	38,41	0	0,00%

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza ekonomiczna.

Odpłatność	Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność (PLN) wg MZ [26], PLN		Liczba sprzedanych opakowań wg NFZ [29]	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		
	Diagomat Strip, test paskowy,	50 szt.	5906881862957	35,21	38,41	207993	1,65%
	Eusure Test Paskowy, test paskowy,	50 szt.	5907814464033	34,64	37,84	56709	0,45%
	Evercare, test paskowy,	50 pasków	5904378480035	35,49	38,97	306978	2,43%
	Evolution, test paskowy,	50 szt. (2 fiole po 25 szt.)	8809115901385	33,96	37,16	34309	0,27%
	GlucoDr. auto, test paskowy,	50 szt.	8806128327010	35,15	38,35	4566	0,04%
	Glucocard 01 Sensor, test paskowy,	50 szt.	4987486785590	34,86	38,06	148599	1,18%
	Glucocard Vital Test Strip, test paskowy,	50 pasków	5028939000101	35,49	38,75	16188	0,13%
	Glucocomax, null,	50 szt.	5903111882327	35,49	38,96	0	0,00%
	Glucosense, test paskowy,	50 szt.	5908222562274	35,49	38,97	505989	4,01%
	Gmate, test paskowy,	50 szt.	8809301161012	35,21	38,41	1949	0,02%
	Microdot, test paskowy,	50 szt.	5060141250035	33,50	36,7	95924	0,76%
	One Touch Select, test paskowy,	50 szt.	4030841213921	35,49	38,97	1293072	10,25%
	One Touch Select Plus, test paskowy,	50 pasków	4030841005427	35,49	39,31	123228	0,98%
	Optium Xido, test paskowy,	50 szt.	5021791707249	35,49	38,69	1204469	9,55%
	Rightest GS100, test paskowy,	50 szt.	4710627333462	32,37	35,57	35941	0,28%
	Superior, test paskowy,	50 szt.	4713072980519	34,64	37,84	624	0,00%
	Wellion SymPhar, test paskowy,	50 pasków	9120015788258	34,64	37,84	7359	0,06%
	iXell, test paskowy, test paskowy,	50 szt.	5908222562632	35,49	39,54	709461	5,625%
Średnia ważona w T1DMBB i T2DMBB**		50	-	35,44	39,01	-	100%

* oszacowany przy uwzględnieniu liczby pasków w sprzedanych opakowaniach; ** oszacowana w przeliczeniu na opak. standardowe zawierające 50 pasków.

3.3.4.5 Koszt związany z epizodami hipoglikemii

W modelu wyróżniono trzy rodzaje hipoglikemii: nieciężką hipoglikemię dzienną, nieciężką hipoglikemię nocną oraz ciężką hipoglikemię.

Nieciężka hipoglikemia (dzienna i nocna) nie wymaga pomocy osoby trzeciej, w związku z czym w niniejszym modelu przyjęto, że nie jest związana z ponoszeniem kosztów ze strony płatnika publicznego oraz pacjenta.

Ciężka hipoglikemia powoduje konieczność pomocy osób trzecich. Koszt jednego epizodu ciężkiej hipoglikemii przyjęto na podstawie analizy efektywności kosztowej w leczeniu cukrzycy typu 2 w Polsce, praca Grzeszczak 2012 [20]. Założono, że koszt z perspektywy płatnika jest tożsamy z kosztem z perspektywy wspólnej. Zgodnie z publikacją Grzeszczak 2012 wynosi on 597,00 PLN - stan na 2009 rok. Przy wyznaczaniu powyższego kosztu autorzy publikacji Grzeszczak 2012 uwzględnili rozkład kosztów związanych z hospitalizacją, oddziałem ratunkowym oraz wizytami lekarskimi. Przyjęto, że koszt ten nie zależy od typu cukrzycy, a zatem może być wykorzystany również w przypadku cukrzycy typu 1. W niniejszym modelu w analizie podstawowej przyjęto koszt z publikacji Grzeszczak 2012 skorygowany o współczynniki inflacji/deflacji (3,5% w 2009 r., 2,6% w 2010 r., 4,3% w 2011 r., 3,7% w 2012 r., 0,9% w 2013 r., 0,0% w 2014 r. i -0,9% w 2015 r. - dane wg Głównego Urzędu Statystycznego, GUS [8]), a w ramach analizy wrażliwości pierwotny koszt z publikacji Grzeszczak 2012.

Koszty związane z epizodami hipoglikemii przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 23).

Tab. 23. Koszt związany z epizodami hipoglikemii.

Epizod hipoglikemii	Koszt z perspektywy NFZ (PLN)	Koszt z perspektywy wspólnej (PLN)	Źródło
nieciężki dzienny	0	0	założenie
nieciężki nocny	0	0	
ciężki	685,63*	685,63*	Grzeszczak 2012 [20] skorygowany o inflację/deflację [8]
* brak wartości SE w publikacji Grzeszczak 2012 [20]; w analizie wrażliwości przyjęto pierwotny koszt z publikacji Grzeszczak 2012, tj. 597,00 PLN (z obu perspektyw).			

3.3.4.6 Inne koszty

Założono, że inne koszty terapii (np. koszt terapii wspomagającej leczenie cukrzycy) oraz inne koszty wynikające z specyfiki schorzenia (np. koszty związane z powikłaniami) są jednakowe w obu porównywanych grupach. Koszty te nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie, jako że nie wpływają na różnicę kosztu dla interwencji i komparatora, a zatem na współczynnik koszty-użyteczność.

3.3.5 Próg opłacalności

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [38], wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość, ustalona jest jako równowartość trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [39], korzystając z wartości PKB per capita z Obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. Zgodnie z powyższym wyznaczono próg opłacalności dla ICER (PLN/QALY) [18]: $3 * 41\,985 \text{ PLN} = 125\,955 \text{ PLN/QALY}$. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia została również opublikowana w komunikacie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [25].

3.3.6 Użyteczności

W modelu uwzględniono dwa podejścia do wyznaczenia efektu - w oparciu o wartości użyteczności związanej z leczeniem (analiza podstawowa) oraz w oparciu o dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii (analiza wrażliwości, patrz rozdz. 3.3.1).

Podejście do modelowania oparte o wartości użyteczności związanej z leczeniem obejmuje następujące elementy:

- użyteczność zyskana w wyniku leczenia,
- użyteczność zyskana w związku z elastycznością dawkowania.

W analizie wrażliwości zastosowano alternatywne podejście w modelu - w oparciu o dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii. W tym przypadku na QALY ma wpływ przyjęta skuteczność w odniesieniu do częstości występowania hipoglikemii (patrz rozdz. 3.3.2.1). Należy zaznaczyć, że w przypadku podejścia podstawowego, tj. w oparciu o użyteczność zyskaną w wyniku leczenia, na ocenę stanu zdrowia w kwestionariuszu SF-36 w publikacji Freemantle 2013 [17] (w postaci ogólnych agregatów, jak np. lęk) może wpływać m.in. ze zmniejszona częstość epizodów hipoglikemii.

Szczegółowy opis poszczególnych elementów oraz wartości przyjęte w niniejszej analizie przedstawiono poniżej. W celu odnalezienia parametrów alternatywnych przeprowadzono przegląd systematyczny dot. użyteczności zyskanej w wyniku leczenia, użyteczności zyskanej w związku z elastycznością dawkowania oraz dekrementu użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii - patrz rozdz. 8.

Użyteczność bazową w modelu przyjęto jako równą 1 (założenie) i nie przeprowadzono przeglądu systematycznego dla tych użyteczności, ponieważ wartości bazowe użyteczności nie mają wpływu na wyniki analizy (na wyniki wpływ mają jedynie dekrementy użyteczności).

Wartość bazowa użyteczności ma wpływ na wartość ilorazu kosztu i efektu, a tym samym na ceny progowe oszacowane na ich podstawie. Przyjęcie wartości 1 (wartości maksymalnej) zmniejsza względny wpływ dodatkowej użyteczności. Skutkuje to przeszacowaniem cen progowych i jest podejście konserwatywnym.

3.3.6.1 Użyteczność zyskana w wyniku leczenia

Wartość użyteczności zyskanej w wyniku leczenia przyjęto za autorami oryginalnego modelu. Dane te pochodzą z publikacji Freemantle 2013 [17], która stanowi metaanalizę wyników dot. jakości życia pochodzących z sześciu badań porównujących insulinę degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 1 i 2. Do metaanalizy włączono sześć randomizowanych badań klinicznych (zidentyfikowanych w ramach przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej), w których pacjenci wypełniali kwestionariusz SF-36 na początku i na końcu badania. Uzyskane wyniki przekształcano na skalę kwestionariusza oceny jakości życia EuroQol-5D zgodnie z metodyką zaproponowaną w pracy Rowen 2009 [33]. W celu uniknięcia zaktócenia wyniku przez uwzględnienie w niej wyników z ramienia badania, w którym pacjenci stosowali insulinę degludec w odstępach 8- i 40-godzinnych (grupa IDeg Flex), grupa ta została wykluczona z meta-analizy. Tym samym oszacowana wartość użyteczności zyskanej w wyniku zastosowanego leczenia nie uwzględnia korzyści wynikających z możliwości elastycznego dawkowania insuliny degludec i koncentruje się na wpływie innych klinicznych korzyści stosowania tej insuliny. Wyniki metaanalizy wskazują, że stosowanie insuliny degludec w populacji chorych z cukrzycą typu 1 i 2 wiąże się z istotnie statystycznie większą jakością życia niż terapia insuliną glargine.

W ramach publikacji Freemantle 2013 oszacowane wyniki były różne w zależności od typu cukrzycy i metody szacowania (mapowanie indywidualnych danych pacjentów z kwestionariusza SF-36 do EQ-5D; mapowanie średnich wartości użyteczności z kwestionariusza SF-36 do EQ-5D; mapowanie do kwestionariusza SF-6D). W analizie podstawowej przyjęto wartości różne w zależności od typu cukrzycy uzyskane w metodzie mapowania średnich wartości użyteczności z kwestionariusza SF-36 do EQ-5D.

Ze względu na różnice w wartościach otrzymanych przez mapowanie indywidualnych i zagregowanych danych pacjentów z cukrzycą typu 2 w analizie wrażliwości testowano wartości alternatywne uzyskane w metodzie mapowania indywidualnych danych pacjentów z kwestionariusza SF-36 do EQ-5D (przyjęto najniższą wartość użyteczności uzyskane w publikacji dla T2DM_{Bot}). W cukrzycy typu 1 testowano dane z algorytmu SF-6D (pozwalający na transformację wyników jakości życia uzyskanych przy pomocy profilu zdrowotnego SF-36 [4]), które podobnie jak dla cukrzycy typu 2 odpowiadały najniższej wartości użyteczności uzyskanej w publikacji - patrz tabela poniżej.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla użyteczności zyskanej w wyniku leczenia insuliną degludec nie odnaleziono innych badań poza Freemantle 2013 [patrz rozdz. 8].

Ze względu na brak danych dla porównania insuliny degludec z innymi komparatorami niż insulina glargine przyjęto taki sam efekt niezależnie od komparatora (wyjaśnienie patrz rozdz. 3.3.1, 3.3.2.1).

Tab. 24. Użyteczność zyskana w wyniku leczenia.

	T1DM	T2DM _{Major}
analiza podstawowa [17]	0,007*	0,015**
analiza wrażliwości – wartości alternatywne [17]	0,005	0,004
* SE=0,002 przyjęto jak dla wartości średniej z badania; ** 0,014 w T2DM _{ss} (analiza wrażliwości).		

3.3.6.2 Użyteczność zyskana w związku z elastycznością dawkowania

Stabilny profil działania insuliny degludec w połączeniu z niewielką zmiennością efektu obniżenia stężenia glukozy pozwala chorym na przyspieszenie lub odłożenie w czasie podania IDeg jeżeli to konieczne, bez narażania krótkoterminowego efektu kontroli glikemii oraz ryzyka hipoglikemii [14, 15, 7]. Tym samym stosowanie insuliny degludec daje pacjentowi możliwość elastycznego dawkowania insuliny bazowej, co wiąże się z dodatkowymi korzyściami uwzględnionymi w modelu w ramach użyteczności.

Wartość użyteczności zyskanej w związku z elastycznością dawkowania przyjęto za autorami oryginalnego modelu [14] na podstawie badania Boye 2011 [3]. W badaniu tym oceniano użyteczności oraz spadki użyteczności dla trzech atrybutów związanych z terapiami wymagającymi wstrzyknięć: częstość dawkowania, elastyczność dawkowania, reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Badanie przeprowadzono w grupie 151 pacjentów z cukrzycą typu 2 w Szkocji.

Przyjęto wartość użyteczności oszacowaną jako różnica użyteczności dwóch stanów:

- brak reakcji w miejscu podania, wstrzyknięcia każdego dnia, elastyczność dawkowania,
- brak reakcji w miejscu podania, wstrzyknięcia każdego dnia, brak elastyczności dawkowania.

Oszacowana wartość użyteczności zyskanej w związku z elastycznością dawkowania (na podstawie 604 porównań) wyniosła 0,006 (SD=0,163), $p < 0,05$ [3].

Zidentyfikowano również pracę Evans 2013 [44], z której przyjęto w ramach analizy wrażliwości wartości maksymalne (scenariusz skrajny; wartości dla wstrzyknięcia raz dziennie). W ramach analizy wrażliwości analizowano również założenie konserwatywne

polegające na wyzerowaniu jakichkolwiek korzyści zyskanych w związku z elastycznością dawkowania insuliny degludec.

Tab. 25. Użyteczność zyskana w związku z elastycznością dawkowania.

	T1DM	T2DM _{g07}
analiza podstawowa [3]	0,006*	0,006***
analiza wrażliwości – wartości maksymalne [44]	0,013	0,016
analiza wrażliwości – założenie konserwatywne o braku zyskanej użyteczności w związku z elastycznością dawkowania insuliny degludec	0	0
* SE=0,007; ** również w T2DM _{g07} (analiza wrażliwości).		

3.3.6.3 Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii (analiza wrażliwości)

Dekrement użyteczności dla nieciężkiej dziennej i nocnej hipoglikemii oraz dla ciężkiej hipoglikemii przyjęto za autorami oryginalnego modelu na podstawie publikacji Evans 2013 [12]. Badanie Evans 2013 miało na celu oszacowanie dekrementu użyteczności związanego z wystąpieniem pojedynczego zdarzenia dziennej i nocnej ciężkiej lub nieciężkiej hipoglikemii. Przeprowadzone zostało na reprezentatywnej próbie pacjentów w pięciu krajach (Kanada, Niemcy, Szwecja, USA, Wielka Brytania). Poszczególne osoby biorące udział w badaniu wypełniały kwestionariusz internetowy zaprojektowany do pomiaru wartości HRQoL związanej z różnymi stanami w cukrzycy i hipoglikemii. Pomiar prowadzony był metodą handlowania czasem (ang. *time trade-off*, TTO). W badaniu analizowano trzy grupy pacjentów: 8286 pacjentów z populacji ogólnej, 551 pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz 1603 pacjentów z cukrzycą typu 2.

W badaniu Evans 2013 przedstawiono osobno wyniki dla nieciężkiej dziennej i nocnej hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii - w niniejszej analizie przyjęto średnią z tych wartości. Wartości dekrementu użyteczności przyjęte w oparciu o tę pracę wynoszą odpowiednio:

- dzienna nieciężka hipoglikemia:
 - o w T1DM, dekrement użyteczności wynosi 0,004,
 - o w T2DM, dekrement użyteczności wynosi 0,005,
- nocna nieciężka hipoglikemia:
 - o w T1DM, dekrement użyteczności wynosi 0,008,
 - o w T2DM, dekrement użyteczności wynosi 0,007,
- ciężka hipoglikemia:
 - o w T1DM, dekrement użyteczności wynosi 0,049 (średnia z dziennej i nocnej, odpowiednio 0,047 i 0,051),
 - o w T2DM, dekrement użyteczności wynosi 0,069 (średnia z dziennej i nocnej, odpowiednio 0,060 i 0,078).

W przypadku podejście do wyznaczania efektu w oparciu o dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii istotny wpływ mają przyjęte parametry kliniczne (względne częstości epizodów hipoglikemii, patrz rozdz. 3.3.2.1), stąd wpływ parametrów alternatywnych w odniesieniu do względnych częstości epizodów hipoglikemii na wyniki analizy badano również w tym przypadku.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu użyteczności poza badaniem Evans 2013 [12] odnaleziono badania: Harris 2014, Currie 2006, Marrett 2009 i Shingler 2014 (patrz rozdz. 8). W publikacji Harris 2014 przedstawiono wyniki dotyczące populacji kanadyjskiej z badania Evans 2013, w związku z czym nie wykorzystano ich w niniejszej analizie. W badaniach Currie 2006, Marrett 2009 i Shingler 2014 przedstawiono wartości użyteczności dla stanu bez hipoglikemii oraz dla stanów z ciężką lub bardzo ciężką hipoglikemią. W żadnym spośród powyższych badań nie przedstawiono wyników w postaci spadku użyteczności w przeliczeniu na epizod hipoglikemii, jak również nie przedstawiono danych, na podstawie których wartość ta mogłaby zostać wyznaczona. A zatem wykorzystanie wyników z tych badań w analizie wrażliwości nie było możliwe. Tym samym nie przeprowadzono analizy z wykorzystaniem alternatywnych wartości spadku użyteczności związanego z wystąpieniem epizodów hipoglikemii.

Tab. 26. Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii (analiza wrażliwości).

Parametr		Wartość	Źródło
T1DM ₂₅	epizod nieciężkiej dziennej hipoglikemii	0,004 (SE=0,0013)	[12]
	epizod nieciężkiej nocnej hipoglikemii	0,008 (SE=0,0015)	
	epizod ciężkiej hipoglikemii	0,049 (SE=0,0073)	
T2DM _{30r}	epizod nieciężkiej dziennej hipoglikemii	0,005 (SE=0,0008)	
	epizod nieciężkiej nocnej hipoglikemii	0,007 (SE=0,0013)	
	epizod ciężkiej hipoglikemii	0,069 (SE=0,0051)	

3.4 Zestawienie wartości parametrów

Poniżej zestawiono wartości parametrów wykorzystanych w modelu do przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności stosowania insuliny degludec (analiza podstawowa).

Tab. 27. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – parametry kliniczne, grupa T1DM_{EG}.

Parametr modelu	Wartość		Rozdz.	
Liczba epizodów nieciężkiej dziennej hipoglikemii (liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat)	wartość podstawowa	4462	3.3.2.1	
	(RR (SE))	(Deg		1,00 (0,00)
		Komparator		1,00 (0,00)
Liczba epizodów nieciężkiej nocnej hipoglikemii (liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat)	wartość podstawowa	723		
	(RR (SE))	(Deg		0,74 (0,09)
		Komparator		1,00 (0,00)
Liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii (liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat)	wartość podstawowa	35,00		
	(RR (SE))	(Deg		1,00 (0,00)
		Komparator		1,00 (0,00)
Prawdopodobieństwo zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii		0%	3.3.2.2	

Tab. 28. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – parametry kliniczne, grupa T2DM_{EG}.

Parametr modelu	Wartość		Rozdz.	
Liczba epizodów nieciężkiej dziennej hipoglikemii (liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat)	wartość podstawowa	154	3.3.2.1	
	(RR (SE))	(Deg		1,00 (0,00)
		Komparator		1,00 (0,00)
Liczba epizodów nieciężkiej nocnej hipoglikemii (liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat)	wartość podstawowa	51		
	(RR (SE))	(Deg		0,60 (0,14)
		Komparator		1,00 (0,00)
Liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii (liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat)	wartość podstawowa	2		
	(RR (SE))	(Deg		0,3 (0,51)
		Komparator		1,00 (0,00)
Prawdopodobieństwo zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii		0%	3.3.2.2	

Tab. 29. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – parametry kliniczne, grupa T2DM_{GG} (analiza wrażliwości).

Parametr modelu		Wartość	Rozdz.	
Liczba epizodów nieciężkiej dziennej hipoglikemii (liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat)	wartość podstawowa	1175	3.3.2.1	
	[RR (SE)]	IDeg		1,00 (0,00)
		Komparator		1,00 (0,00)
Liczba epizodów nieciężkiej nocnej hipoglikemii (liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat)	wartość podstawowa	183		
	[RR (SE)]	IDeg		0,76 (0,14)
		Komparator		1,00 (0,00)
Liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii (liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat)	wartość podstawowa	5		
	[RR (SE)]	IDeg		1,00 (0,00)
		Komparator		1,00 (0,00)
Prawdopodobieństwo zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii		0%	3.3.2.2	

Tab. 30. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – zużycie zasobów, grupa T1DM_{GG}.

Parametr modelu		Wartość	Rozdz.	
Dawka insuliny bazowej (IU/dzień)	Komparator	wartość bazowa	33,90 (1,21)	3.3.3.1
		[RR (SE)]	1,00 (0,00)	
	IDeg	[RR (SE)]	0,91 (0,02)	
Dawka insuliny bolus (IU/dzień)	Komparator	wartość bazowa	35,70 (1,74)	
		[RR (SE)]	1,00 (0,00)	
	IDeg	[RR (SE)]	0,91 (0,03)	
Igły (liczba sztuk/dzień)	stosowane do wstrzyknięć insuliny bazowej	Komparator	1	3.3.3.2
		IDeg	1	
	stosowane do wstrzyknięć insuliny bolus	Komparator	3	
		IDeg	3	
Testy SMBG (liczba sztuk/tydzień)	liczba testów	Komparator	28	3.3.3.3
		IDeg	28	
Liczba dodatkowych testów SMBG*	nieciężka dzienna hipoglikemia	1		
	nieciężka nocna hipoglikemia			
	ciężka hipoglikemia			

* po epizodzie hipoglikemii.

Tab. 31. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – zużycie zasobów, grupa T2DM_{GG}.

Parametr modelu		Wartość	Rozdz.
Dawka insuliny bazowej (IU/dzień)	Komparator	wartość bazowa	52,80 (1,42)
		IRR (SE)	1,00 (0,00)
	IDeg	IRR (SE)	0,91 (0,03)
Igt (liczba sztuk/dzień)	stosowane do wstrzyknięć insuliny bazowej	Komparator	1
		IDeg	1
Testy SMBG (liczba sztuk/tydzień)	liczba testów	Komparator	13,92
		IDeg	1,99
Liczba dodatkowych testów SMBG*	nieciężka dzienna hipoglikemia		1
	nieciężka nocna hipoglikemia		
	ciężka hipoglikemia		

* po epizodzie hipoglikemii.

Tab. 32. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – zużycie zasobów, grupa T2DM_{GG} (w ramach analizy wrażliwości).

Parametr modelu		Wartość	Rozdz.
Dawka insuliny bazowej (IU/dzień)	Komparator	wartość bazowa	69,10 (2,86)
		IRR (SE)	1,00 (0,00)
	IDeg	IRR (SE)	1,00 (0,00)
Dawka insuliny bolus (IU/dzień)	Komparator	wartość bazowa	77,10 (4,57)
		IRR (SE)	1,00 (0,00)
	IDeg	IRR (SE)	1,00 (0,00)
Igt (liczba sztuk/dzień)	stosowane do wstrzyknięć insuliny bazowej	Komparator	1
		IDeg	1
	stosowane do wstrzyknięć insuliny bolus	Komparator	3
		IDeg	3
Testy SMBG (liczba sztuk/tydzień)	liczba testów	Komparator	28
		IDeg	22
Liczba dodatkowych testów SMBG*	nieciężka dzienna hipoglikemia		1
	nieciężka nocna hipoglikemia		
	ciężka hipoglikemia		

* po epizodzie hipoglikemii.

Tab. 33. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – koszty, grupa T1DM_{GG}.

Parametr modelu		Wartość	Rozdz.
Koszt insuliny bazowej (za opakowanie)	LAA (1500 IU)	perspektywa NFZ	125,20
		perspektywa wspólna	206,97
	NPH (1500 IU)	perspektywa NFZ	93,60
		perspektywa wspólna	

Parametr modelu			Wartość	Rozdz.	
		perspektywa wspólna	100,30		
Koszt insuliny bolus (za opakowanie, 1500 IU)*	perspektywa NFZ		93,64		
	perspektywa wspólna		119,73		
Koszt igieł (za opakowanie)	IDeg	opakowanie zaw. 7 sztuk	perspektywa NFZ	-	3.3.4.2
			perspektywa wspólna	5,73	
	komparator	opakowanie zaw. 100 sztuk	perspektywa NFZ	-	
			perspektywa wspólna	56,70	
	insulina bolus	opakowanie zaw. 100 sztuk	perspektywa NFZ	-	
			perspektywa wspólna	56,70	
Koszt lancetów	1 sztuka	perspektywa NFZ	-	3.3.4.3	
		perspektywa wspólna	0,31		
Koszt testu SMBG	opakowanie zaw. 50 sztuk*	perspektywa NFZ	35,44	3.3.4.4	
		perspektywa wspólna	39,05		
Koszt epizodu hipoglikemii	nieciężka dzienna hipoglikemia	perspektywa NFZ		3.3.4.5	
		perspektywa wspólna			0,00
	nieciężka nocna hipoglikemia	perspektywa NFZ			0,00
		perspektywa wspólna			
	ciężka hipoglikemia	perspektywa NFZ			685,63
		perspektywa wspólna			
Próg opłacalności w Polsce			125 955 PLN/QALY	3.3.5	

* opakowanie przyjęte na potrzeby modelu.

Tab. 34. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – koszty, grupa T2DM_{bez}.

Parametr modelu			Wartość	Rozdz.
Koszt insuliny bazowej (za opakowanie)	LAA (1500 IU)	perspektywa NFZ	125,20	3.3.4.1
		perspektywa wspólna	206,97	
	NPH (1500 IU)	perspektywa NFZ	93,60	
		perspektywa wspólna	100,30	
	MIX (1500 IU)	perspektywa NFZ	93,62	
		perspektywa wspólna	113,50	
IDeg	opakowanie zaw. 7 sztuk	perspektywa NFZ	-	3.3.4.2

Parametr modelu			Wartość	Rozdz.	
Koszt igieł (za opakowanie)	komparator	opakowanie zaw. 100 sztuk	perspektywa wspólna	5,73	
			perspektywa NFZ	-	
			perspektywa wspólna	56,70	
Koszt lancetów	1 sztuka	perspektywa NFZ	-	3.3.4.3	
		perspektywa wspólna	0,31		
Koszt testu SMBG	opakowanie zaw. 50 sztuk*	perspektywa NFZ	27,02	3.3.4.4	
		perspektywa wspólna	39,01		
Koszt epizodu hipoglikemii	nie ciężka dzienna hipoglikemia	perspektywa NFZ	0,00	3.3.4.5	
		perspektywa wspólna			
	nie ciężka nocna hipoglikemia	perspektywa NFZ	0,00		
		perspektywa wspólna			
	ciężka hipoglikemia	perspektywa NFZ	685,63		
		perspektywa wspólna			
Próg opłacalności w Polsce			125 955 PLN/QALY	3.3.5	

* opakowanie przyjęte na potrzeby modelu.

Tab. 35. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – koszty, grupa T2DM_{GG} (analiza wrażliwości).

Parametr modelu			Wartość	Rozdz.	
Koszt insuliny bazowej (za opakowanie)	LAA (1500 IU)	perspektywa NFZ	125,20	3.3.4.1	
		perspektywa wspólna	206,97		
	NPH (1500 IU)	perspektywa NFZ	93,60		
		perspektywa wspólna	100,30		
	MIX (1500 IU)	perspektywa NFZ	93,62		
		perspektywa wspólna	113,50		
Koszt insuliny bolus (za opakowanie, 1500 IU)*	perspektywa NFZ	93,64			
	perspektywa wspólna	119,73			
Koszt igieł (za opakowanie)	IDeg	opakowanie zaw. 7 sztuk	perspektywa NFZ	-	3.3.4.2
			perspektywa wspólna	5,73	
	komparator	opakowanie zaw. 100 sztuk	perspektywa NFZ	-	
			perspektywa wspólna	56,70	

Parametr modelu			Wartość	Rozdz.
	insulina bolus	opakowanie	perspektywa NFZ	
		zaw. 100 sztuk	perspektywa wspólna	
			-	
Koszt lancetów	1 sztuka	perspektywa NFZ	-	3.3.4.3
		perspektywa wspólna	0,31	
Koszt testu SMBG	opakowanie zaw. 50 sztuk*	perspektywa NFZ	35,44	3.3.4.4
		perspektywa wspólna	39,05	
Koszt epizodu hipoglikemii	nieciężka dzienna hipoglikemia	perspektywa NFZ	0,00	3.3.4.5
		perspektywa wspólna		
	nieciężka nocna hipoglikemia	perspektywa NFZ	0,00	
		perspektywa wspólna		
	ciężka hipoglikemia	perspektywa NFZ	685,63	
		perspektywa wspólna		
Próg opłacalności w Polsce			125 955 PLN/QALY	3.3.5
* opakowanie przyjęte na potrzeby modelu.				

Tab. 36. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – użyteczność, grupa T1DM_{BB}.

Parametr modelu			Wartość	Rozdz.
Użyteczność związana z leczeniem (analiza podstawowa)	wartość podstawowa		1	3.3.6
	użyteczność zyskana w wyniku leczenia	IDeg	0,007 (0,002)	3.3.6.1
		Komparator	0,000 (0,000)	
	użyteczność zyskana w związku z elastycznością dawkowania	IDeg	0,006 (0,007)	3.3.6.2
		Komparator	0,000 (0,000)	

Tab. 37. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – użyteczność, grupa T2DM_{B07}.

Parametr modelu			Wartość	Rozdz.
Użyteczność związana z leczeniem (analiza podstawowa)	wartość podstawowa		1	3.3.6
	użyteczność zyskana w wyniku leczenia	IDeg	0,015 (0,002)	3.3.6.1
		Komparator	0,000 (0,000)	
	użyteczność zyskana w związku z elastycznością dawkowania	IDeg	0,006 (0,007)	3.3.6.2
		Komparator	0,000 (0,000)	

Tab. 38. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – użyteczność, grupa T2DM_{BB} (analiza wrażliwości).

Parametr modelu			Wartość	Rozdz.
Użyteczność związana z leczeniem (analiza podstawowa)	wartość podstawowa		1	3.3.6
	użyteczność zyskana w wyniku leczenia	IDeg	0,014 (0,002)	3.3.6.1
		Komparator	0,000 (0,000)	
	użyteczność zyskana w związku z elastycznością dawkowania	IDeg	0,006 (0,007)	3.3.6.2
		Komparator	0,000 (0,000)	

3.5 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTM i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej [1, 34].

Stabilność wyników scenariuszy analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 3.5.1), i probabilistyczną analizę (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu tęższej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 3.5.2).

3.5.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

W ramach analizy wrażliwości testowano m.in. alternatywne podejście do wyznaczania efektu, tj. w oparciu o dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii. Największą niepewnością obciążone są parametry dotyczące wartości użyteczności, a zatem w ramach analizy wrażliwości testowano przede wszystkim wpływ opcjonalnych wartości tych parametrów na końcowy wynik analizy.

Wszystkie badane scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli, a skrócony opis przedstawiono poniżej (bardziej dokładne opisy dostępne są w odpowiednich rozdziałach dotyczących zmienianych parametrów). W każdym ze scenariuszy w odniesieniu do analizy podstawowej zostały zmienione jedynie parametry opisane dla danego scenariusza.

Epizody hipoglikemii (SA 1, SA 1A)

W analizie podstawowej względne częstości epizodów hipoglikemii w grupie insuliny degludec przyjęto w oparciu o nieopublikowane dane Wnioskodawcy. W ramach analizy wrażliwości testowano wyniki z publikacji Vora 2014 i Ratner 2013 (istotnie statystycznie; zakładano brak różnic w przypadku wyników nieistotnych) [40, 2] - patrz Tab. 7 w rozdz. 3.3.2.1. W ramach analiz wrażliwości analizowano również wartości parametrów klinicznych w odniesieniu do epizodów klinicznych w oparciu o opublikowaną analizę ekonomiczną Ericsson 2013 [10] odnaniezoną w ramach przeglądu systematycznego 4 (patrz rozdz. 3.3.2.1 i 7). Różnice dotyczą bazowych częstości występowania epizodów hipoglikemii w grupie insuliny glargine przyjętych w opracowaniu Ericsson 2013 na podstawie wyników badania ankietowego

przeprowadzonego w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 w Szwecji - patrz Tab. 7 w rozdz. 3.3.2.1.

Użyteczności - alternatywne podejście do wyznaczenia efektu [SA 2]

W modelu uwzględniono dwa podejścia do wyznaczenia efektu. W analizie podstawowej zastosowano podejście do wyznaczania efektu w oparciu o użyteczność zyskaną w wyniku leczenia (patrz Tab. 24 w rozdz. 3.3.6.1), podczas gdy w analizie wrażliwości w oparciu o dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii (patrz Tab. 26 w rozdz. 3.3.6.3). Podejście przyjęte w analizie podstawowej jest podejściem szerszym, obejmującym różne aspekty życia chorego, nie tylko epizody hipoglikemii, stąd stanowi podejście podstawowe. W scenariuszu tym względne częstości epizodów hipoglikemii w grupie insuliny degludec pozostawiono jak w analizie podstawowej.

Względne częstości epizodów hipoglikemii w grupie insuliny degludec w przypadku alternatywnego podejście do wyznaczenia efektu [SA 3, SA 3A]

W przypadku podejścia do wyznaczania efektu w oparciu o dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii (patrz rozdz. 3.3.6.1 i rozdz. 3.3.6.3) istotny wpływ mają przyjęte parametry kliniczne (względne częstości epizodów hipoglikemii, patrz rozdz. 3.3.2.1), stąd wpływ parametrów alternatywnych w odniesieniu do względnych częstości epizodów hipoglikemii na wyniki analizy badano również w tym przypadku, w oparciu o alternatywne wartości przyjęte w oparciu o publikację Vora 2014 i Ratner 2013 [40, 2] oraz analizę ekonomiczną Ericsson 2013 [10] - patrz Tab. 7 w rozdz. 3.3.2.1.

Dawki insulin [SA 4]

W analizie podstawowej dawki insulin przyjęto w oparciu o nieopublikowane dane Wnioskodawcy. W ramach analizy wrażliwości testowano wyniki z opublikowanej analizy ekonomicznej Ericsson 2013 [10].

Horyzont czasowy [SA 5]

W ramach analizy podstawowej przeprowadzono oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych w rocznym horyzoncie czasowym (z uwagi na roczny horyzont czasowy modelu dyskontowanie kosztów i efektów nie było zasadne, patrz rozdz. 2.6) wystarczającym do wykazania różnic między kosztami i efektami zdrowotnymi analizowanych terapii. Roczny horyzont czasowy przyjęto również w opublikowanych analizach ekonomicznych [10, 14, 15] (patrz rozdz. 2.5). W ramach analizy wrażliwości rozważono dłuższy, 5-letni horyzont czasowy analizy (założenie arbitralne). W tym przypadku, z uwagi na dłuższy niż roczny horyzont czasowy, niezbędne było uwzględnienie również dyskontowania. Przyjęto (na podstawie wytycznych AOTM) 5% stopę dyskontową dla kosztów oraz 3,5% stopę dyskontową dla wyników zdrowotnych [1].

Koszty ciężkiej hipoglikemii (SA 6)

W analizie podstawowej przyjęto koszt ciężkiej hipoglikemii z publikacji Grzeszczak 2012 [20] powiększony o współczynniki inflacji wg GUS [8] (685,63 PLN), a w ramach analizy wrażliwości przyjęto pierwotny (tj. niepowiększony o inflację) koszt z publikacji Grzeszczak 2012 (597,00 PLN) - patrz Tab. 23 w rozdz. 3.3.4.5.

Pozostałe koszty (tj. leków, igieł, lancetów, pasków) zostały przyjęte w oparciu o aktualne wyceny i nie zostały poddane analizie wrażliwości (patrz rozdz. 3.3.4).

Prawdopodobieństwo zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii (SA 7)

W ramach analizy wrażliwości przyjęto wartości odnalezione w ramach przeglądu systematycznego dot. prawdopodobieństwa zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii w badaniach obserwacyjnych (patrz rozdz. 9), tj. 0,62% w T1DM [51]/0,32% w T2DM [50].

Użyteczność zyskana w związku z elastycznością dawkowania (SA 8, SA 8A)

Wartość użyteczności zyskanej w związku z elastycznością dawkowania przyjęto za autorami oryginalnego modelu na podstawie badania Boye 2011 [14, 3], tj. 0,006 w grupie insuliny degludec. W ramach analizy wrażliwości przyjęto założenie konserwatywne polegające na wyzerowaniu jakichkolwiek korzyści zyskanych w związku z elastycznością dawkowania insuliną degludec oraz analizowano również skrajny scenariusz w odniesieniu do maksymalnych do osiągnięcia korzyści w związku z elastycznością dawkowania insuliną degludec. Wartości maksymalne przyjęto w oparciu o publikacje zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 8) - patrz Tab. 25 w rozdz. 3.3.6.2.

Użyteczność związana z zastosowanym leczeniem (SA 9)

Wartość użyteczności zyskanej w wyniku leczenia przyjęto w oparciu o publikację Freemantle 2013 [17], która stanowi metaanalizę wyników dot. jakości życia pochodzących z sześciu badań porównujących insuliną degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 1 i 2 - patrz Tab. 24 w rozdz. 3.3.6.1. W ramach publikacji Freemantle 2013 oszacowane wyniki były różne w zależności od typu cukrzycy i metody szacowania, w związku z czym w analizie podstawowej przyjęto wartości różne w zależności od typu cukrzycy uzyskane w metodzie mapowania średnich wartości użyteczności z kwestionariusza SF-36 do EQ-5D, a w analizie wrażliwości testowano wartości alternatywne różne w zależności od typu cukrzycy uzyskane w metodzie mapowania indywidualnych danych pacjentów z kwestionariusza SF-36 do EQ-5D oraz algorytmem SF-6D.

Zużycie testów SMBG w cukrzycy typu 2 (SA 10)

W analizie podstawowej zużycie testów SMBG dla insuliny glargine (oraz konserwatywnie dla NPH i MIX) przyjęto na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, a dla insuliny degludec proporcjonalnie mniej, zgodnie

z analizą Ericsson 2013 (patrz rozdz. 3.3.3.3). W ramach analizy wrażliwości przyjęto, że zużycie testów SMBG dla IDeg jest takie same jak w przypadku pozostałych leków.

Cukrzyca typu 2 (SA 11)

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia) jedynie niewielki odsetek chorych leczonych obecnie insuliną (LAA, NPH i MIX) będzie skłonnych zamienić dotychczasowe leczenie na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus. W związku z tym w analizie podstawowej analizowano pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących insulinę bazową w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową (BOT). Pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący połączenie insuliny bazowej i insuliny bolus (BB) analizowani są w ramach analizy wrażliwości, co jest związane jest z przyjęciem odmiennych parametrów w odniesieniu do:

epizodów hipoglikemii - wartości bazowe i względne (patrz Tab 5 w rozdz. 3.3.2.1);

- zużycia zasobów - patrz rozdz. 3.3.3: dawka insuliny (patrz Tab. 10 w rozdz. 3.3.3.1), zużycie igieł (patrz Tab. 11 w rozdz. 3.3.3.2), testy SMBG (patrz Tab. 12 w rozdz. 3.3.3.3);
- kosztów - testy SMBG (patrz Tab 22 w rozdz. 3.3.4.4).

Tab. 39. Scenariusze rozważane w ramach analizy wrażliwości.

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość parametru w analizie podstawowej – BC (źródło)	Wartość parametru w analizie wrażliwości – SA (źródło)	Oznaczenie scenariuszy
epizody hipoglikemii	w oparciu o wyniki metaanalizy badań klinicznych dla IDeg vs Glar dostarczone przez Wnioskodawcę - patrz Tab. 5 w rozdz. 3.3.2.1	wyniki istotnie statystycznie z publikacji Vora 2014 i Ratner 2013 (1 w przypadku wyników nieistotnych) [40, 2] – patrz Tab. 7 w rozdz. 3.3.2.1 alternatywne wartości przyjęte w oparciu o analizę ekonomiczną Ericsson 2013 [10] – patrz Tab. 7 w rozdz. 3.3.2.1	SA 1 SA 1A
użyteczności - alternatywne podejście do wyznaczenia efektu	w oparciu o użyteczność zyskaną w wyniku leczenia (podejście szerokie; wartości wg Freemantle 2013 [17]) - patrz Tab. 24 w rozdz. 3.3.6.1	w oparciu o dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii (podejście węższe; wartości wg Evans 2013 [12]) - patrz Tab. 26 w rozdz. 3.3.6.3	SA 2
epizody hipoglikemii i dawka insuliny w przypadku alternatywnego podejście do wyznaczenia efektu	w oparciu o wyniki metaanalizy badań klinicznych dla IDeg vs Glar dostarczone przez Wnioskodawcę - patrz Tab. 5 w rozdz. 3.3.2.1	w oparciu o wyniki metaanalizy badań klinicznych dla IDeg vs Glar dostarczone przez Wnioskodawcę - patrz Tab. 5 w rozdz. 3.3.2.1	SA 3 SA 3A
dawki insuliny	w oparciu o wyniki metaanalizy badań klinicznych dla IDeg vs Glar dostarczone przez Wnioskodawcę - patrz Tab. 9 w rozdz. 3.3.3.1	wartości opublikowane w analizach kosztów-użyteczności [10, 15, 14] – patrz Tab. 10 w rozdz. 3.3.3.1	SA 4
horyzont czasowy	1-roczy [10, 14, 15] (brak dyskontowania)	dłuższy, 5-letni horyzont czasowy analizy (założenie arbitralne; dyskontowanie 5% dla i oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1])	SA 5
koszty ciężkiej hipoglikemii	685,63 PLN – koszt z publikacji Grzeszczak 2012 [20] powiększony o współczynniki inflacji/deflacji wg GUS [8]	597,00 PLN - koszt z publikacji Grzeszczak 2012 [20] niepowiększony o inflację	SA 6
prawdopodobieństwo zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii	0% - założenie (patrz rozdz. 3.3.2.2)	0,62% w T1DM* [51]/0,32% w T2DM [50] (patrz rozdz. 3.3.2.2)	SA 7

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość parametru w analizie podstawowej – BC (źródło)	Wartość parametru w analizie wrażliwości – SA (źródło)	Oznaczenie scenariuszy
użyteczność zyskana w związku z elastycznością dawkowania	0,006 w grupie insuliny degludec – wartość przyjęta za autorami oryginalnego modelu na podstawie badania Boye 2011 [14, 3]	0 - założenie konserwatywne polegające na wyzerowaniu jakichkolwiek korzyści zyskanych w związku z elastycznością dawkowania insuliny degludec – patrz rozdz. 3.3.6.2	SA 8
		0,013 w T1DM _{aa} /0,016 w T2DM _{aaor} - wartości maksymalne w oparciu o publikacje zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego [15, 14, 44] - patrz rozdz. 3.3.6.2	SA 8A
użyteczność związana z zastosowanym leczeniem	0,007 i 0,015 w grupie insuliny degludec odpowiednio w T1DM i T2DM _{aaor} – wartości przyjęte w oparciu o publikację Freeman et al 2013 [17] - patrz Tab. 24 w rozdz. 3.3.6.1	0,005 i 0,004 w grupie insuliny degludec odpowiednio w T1DM i T2DM _{aaor} – wartości przyjęte w oparciu o publikację Freeman et al 2013 [17] – patrz rozdz. 3.3.6.1	SA 9
zużycie testów SMBG w cukrzycy typu 2 (monitorowanie poziomu glikemii)	w oparciu o analizę Ericsson 2013 [10] (IDeg) i wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [19] (komparatory; patrz Tab. 12 w rozdz. 3.3.3.3)	w oparciu o wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [19] (niezależnie od rodzaju terapii; patrz Tab. 12 w rozdz. 3.3.3.3)	SA 10
cukrzyca typu 2 BB*	T2DM _{aaor} (zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych)	T2DM _{aa} (zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych)	SA 11
* scenariusz ten związany jest z przyjęciem odmiennych parametrów w odniesieniu do: epizodów hipoglikemii - wartości bazowe i względne (patrz Tab. 5 w rozdz. 3.3.2.1); zużycia zasobów - patrz rozdz. 3.3.3; dawka insuliny (patrz Tab. 10 w rozdz. 3.3.3.1); zużycie igieł (patrz Tab. 11 w rozdz. 3.3.3.2); testy SMBG (patrz Tab. 12 w rozdz. 3.3.3.3); kosztów - testy SMBG (patrz Tab. 22 w rozdz. 3.3.4.4).			

3.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników spowodowanej niepewnością statystyczną wejściowych parametrów analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości z wykorzystaniem 1 000 iteracji. Rozkłady prawdopodobieństw przyjęte dla poszczególnych parametrów wykorzystanych w modelu przedstawiono w tabeli poniżej. Parametry pokazujące niepewność oszacowań przedstawiono w rozdz. 3.4.

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu, na którym zaznaczono 1 000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych w drodze symulacji. Dodatkowo, wyniki przedstawiono w postaci krzywej akceptowalności, która ukazuje prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności terapii insuliną degludec w zależności od przyjętego progu opłacalności (krzywych nie wyznaczano w przypadku, gdy stosowanie interwencji było tańsze i bardziej skuteczne - terapia dominująca).

Tab. 40. Rozkłady prawdopodobieństw przyjęte w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Rozkład	Parametr
normalny	<ul style="list-style-type: none"> • dobową dawkę insuliny bazowej i bolus, • użyteczność zyskana w związku z elastycznością dawkowania, • użyteczność związana z zastosowanym leczeniem
lognormalny	<ul style="list-style-type: none"> • względną dobową dawkę insuliny bazowej i bolus, • względną częstość występowania epizodów hipoglikemii
deterministyczny	<ul style="list-style-type: none"> • koszt epizodu hipoglikemii, • zużycie dodatkowego testu SMBG (dla każdego rodzaju hipoglikemii)

Kalkulacje dla poszczególnych rozkładów znajdują się w zakładce „Calculations”, „Calculations Clinical”, „Calculations QoL” (patrz arkusz Excel dołączony do analizy, zakładki ukryte). W standardowych funkcjach dla poszczególnych rozkładów wykorzystano średnie i błędy standardowe parametrów z analizy deterministycznej.

3.6 Analiza progowa

Celem analizy progowej jest wyznaczenie takich poziomów cen z bytu netto, dla których współczynnik ICUR zrównuje się z obowiązującym progiem kosztowej efektywności, tj. przyjmuje wartość 125 955 PLN/QALY.

Przyjęto niezmiennie 5000 godzin limitu refundacyjnego w czasie,

3.7 Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów związanych z wprowadzeniem danych oraz strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych parametrów, w szczególności przeprowadzono następujące testy:

- wszystkie koszty jednostkowe przyrównano do zera, aby sprawdzić czy całkowite koszty będą zerowe,
- zużycie zasobów przyrównano do zera oraz przyjęto zerową częstość występowania poszczególnych typów hipoglikemii w porównywanych grupach, aby sprawdzić czy całkowite koszty będą zerowe,
- wartości użyteczności przyrównano do zera, aby sprawdzić czy oszacowane QALY będzie zerowe.

Wszystkie testy wykazały zgodność z oczekiwanymi rezultatami, a zatem model przeszedł pozytywnie walidację.

3.7.1 Walidacja konwergencji

Podjęto próbę walidacji konwergencji poprzez porównanie wyników przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (strategię wyszukiwania, wyniki przeszukania oraz opis procesu selekcji badań) przedstawiono w rozdz. 7.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono cztery pełnotekstowe analizy ekonomiczne dotyczące pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2 leczonych insuliną degludec. Spośród odnalezionych analiz trzy zostały przeprowadzone z wykorzystaniem modelu zbliżonego do zastosowanego w niniejszej analizie zaś jedna analiza została przeprowadzona z wykorzystaniem IMS CORE Diabetes Model. Publikacje pełnotekstowe przeanalizowano pod kątem zgodności porównywanych interwencji oraz sposobu prezentacji wyników.

W analizie Evans 2015 [15] przedstawiono wyniki rocznej analizy kosztów użyteczności stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine stosowanych w schemacie 'basal-bolus' w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych w Wielkiej Brytanii. Analiza przeprowadzona została z perspektywy płatnika publicznego. Struktura zastosowanego modelu jest podobna do modelu wykorzystanego w niniejszej analizie w ramach analizy wrażliwości, w którym testowano alternatywne podejście do wyznaczania efektu, tj. w oparciu o dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii. Wartości dot. liczby epizodów hipoglikemii autorzy opracowania Evans 2015 [15] przyjęli na podstawie metaanalizy wyników z badania BEGIN Basal-Bolus Type 1 oraz BEGIN Flex T1 przedstawionych w publikacji Vora 2014 [40]. Również pozostałe parametry kliniczne zostały w większości przyjęte na podstawie wyników badań klinicznych. Oszacowana różnica kosztu pomiędzy terapią IDeg a IGlar wynosi 138,44£, zaś różnica efektu wynosi 0,0082 QALY. Daje to ICER równy 16 895 £/QALY co

odpowiada ok. 98 131 PLN/QALY (1 GBP = 5,8083 PLN wg kursu średniego NBP z dnia 04.01.2015). Wynik wskazuje na kosztową opłacalność stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine. W ramach niniejszej analizy IDeg stanowi terapię dominującą w porównaniu z LAA (perspektywa NFZ) - patrz rozdz. 4.

Praca Evans 2014 [14] przedstawia wyniki rocznej analizy kosztów-użyteczności stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową w Wielkiej Brytanii. Analiza prowadzona była z perspektywy płatnika publicznego. Struktura zastosowanego modelu jest taka sama jak w modelu wykorzystanym w niniejszej analizie (patrz rozdz. 3.3.1). Wartości dot. liczby epizodów hipoglikemii autorzy opracowania Evans 2014 przyjęli na podstawie wyników badania UKHSG (wykorzystanych również w ramach niniejszej analizy ekonomicznej). Pozostałe parametry kliniczne przyjęto na podstawie metaanalizy wyników trzech randomizowanych badań klinicznych typu TTT. Analizowano 2 warianty - w pierwszym wykorzystano użyteczności wyznaczone w oparciu o kwestionariusz SF-36, a w drugim - użyteczności związane z epizodami hipoglikemii. Koszty łączne oszacowano na 1 005,57 GBP w przypadku insuliny degludec i 831,83 GBP w przypadku insuliny glargine - różnica 173,75 GBP. Uzysk kliniczny w przypadku stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine wyniósł 0,011 QALY w wariancie 1 i 0,013 QALY w wariancie 2, co odpowiada 15 795 £/QALY (91 744 PLN/QALY dla 1 GBP = 5,8083 PLN wg kursu średniego NBP z dnia 04.01.2015) i 13 078 £/QALY (75 959 PLN/QALY dla 1 GBP = 5,8083 PLN wg kursu średniego NBP z dnia 04.01.2015). Przeprowadzona analiza wskazuje na kosztową opłacalność stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową. W ramach niniejszej analizy IDeg stanowi terapię dominującą w porównaniu z LAA (perspektywa NFZ) - patrz rozdz. 4.

W analizie Evans 2015b [13] przedstawiono wyniki kosztowej efektywności stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine i insuliną detemir w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1, którzy zmienili terapię z IGLar lub IDet na terapię insuliną degludec (głównie z powodu nawracających hipoglikemii - ok. 76,5% pacjentów) w Wielkiej Brytanii. Do analizy wykorzystano model IMS CORE Diabetes Model, a dane dotyczące skuteczności przyjęto na podstawie indywidualnych wyników 35 pacjentów z cukrzycą typu 1, którzy rozpoczęli terapię insuliną degludec po niepowodzeniu terapii inną insuliną bazową (IGlar lub IDet). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy analizy oraz 3,5% dyskontowanie wyników zdrowotnych i kosztów. Średni roczny koszt stosowania insuliny wyniósł 821,6 £ w przypadku insuliny glargine lub insuliny detemir oraz 1148,9 £ w przypadku insuliny degludec. Przeprowadzona analiza wykazała dominację (oszczędności przy jednocześnie większych korzyściach zdrowotnych) insuliny degludec w porównaniu do IGLar i IDet. W przypadku uwzględnienia wyłącznie efektu redukcji hipoglikemii oszacowana wartość ICER wyniosła 10 754 £/QALY. Przy założeniu, że 1 £ = 5,8083 PLN na podstawie kursu NBP z dnia 04.01.2015, wartość ta odpowiada wartości ICER = 62 462 PLN/QALY. A zatem również w przypadku wykorzystania alternatywnego

modelu uzyskane wyniki wskazują na kosztową optycalność stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine. W ramach niniejszej analizy IDeg stanowi terapię dominującą w porównaniu z LAA z perspektywy NFZ, a w przypadku perspektywy wspólnej wyniki znajdują się poniżej progu optycalności wskazując na optycalność terapii IDeg - patrz rozdz. 4

W analizie Ericsson 2013 [10] przedstawiono m.in. wyniki rocznej analizy kosztów-żyteczności stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 w Szwecji z perspektywy społecznej. Struktura wykorzystanego modelu jest zbliżona do modelu rozważanego w niniejszej analizie w ramach analizy wrażliwości, w którym testowano alternatywne podejście do wyznaczania efektu, tj. w oparciu o dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii. Wartości dot. liczby epizodów hipoglikemii autorzy opracowania Ericsson 2013 [10] przyjęli na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 w Szwecji. Pozostałe parametry kliniczne przyjęto na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych typu TTT. Oszacowana różnica kosztu pomiędzy terapią IDeg a IGLar wynosi 878 SEK, zaś różnica efektu wynosi 0,044 QALY. Daje to ICER równy 19 766 SEK/QALY co odpowiada ok. 9 237 PLN/QALY (1 SEK = 0,4673 PLN wg kursu średniego NBP z dnia 04.01.2015). Wynik wskazuje na kosztową optycalność stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine, co jest zgodne również z wynikami niniejszej analizy dla porównania IDeg z LAA z perspektywy wspólnej - patrz rozdz. 4. Różnice w zaprezentowanych wynikach w porównaniu do pozostałych analiz (znacznie niższa wartość ICER uzyskana w analizie Ericsson 2013 [10]) mogą wynikać z przyjęcia przez autorów liczby epizodów hipoglikemii na podstawie badania ankietowego.

3.7.2 Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może polegać na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami badań długoterminowych. Ze względu na krótki horyzont modelu oraz brak modelowania długofalowych konsekwencji zdrowotnych (m.in. odległych powikłań cukrzycy) nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej.

3.8 Analiza ilorazu kosztu i efektu

Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej, jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej

ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Przyjmując powyższe założenie przeprowadzono analizę ilorazów kosztu stosowania i wyników zdrowotnych dla technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych oraz oszacowano cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której iloraz kosztu stosowania i wyniku zdrowotnego jest na poziomie najkorzystniejszego współczynnika uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W przypadku, gdy iloraz kosztu stosowania i wyników zdrowotnych dla IDEg jest niższy niż oszacowany dla komparatora nie szacowano ceny progowej z perspektywy płatnika. Kalkulacja musiałaby się wiązać ze zwiększeniem limitu refundacyjnego w istniejącej grupie limitowej 14.3.

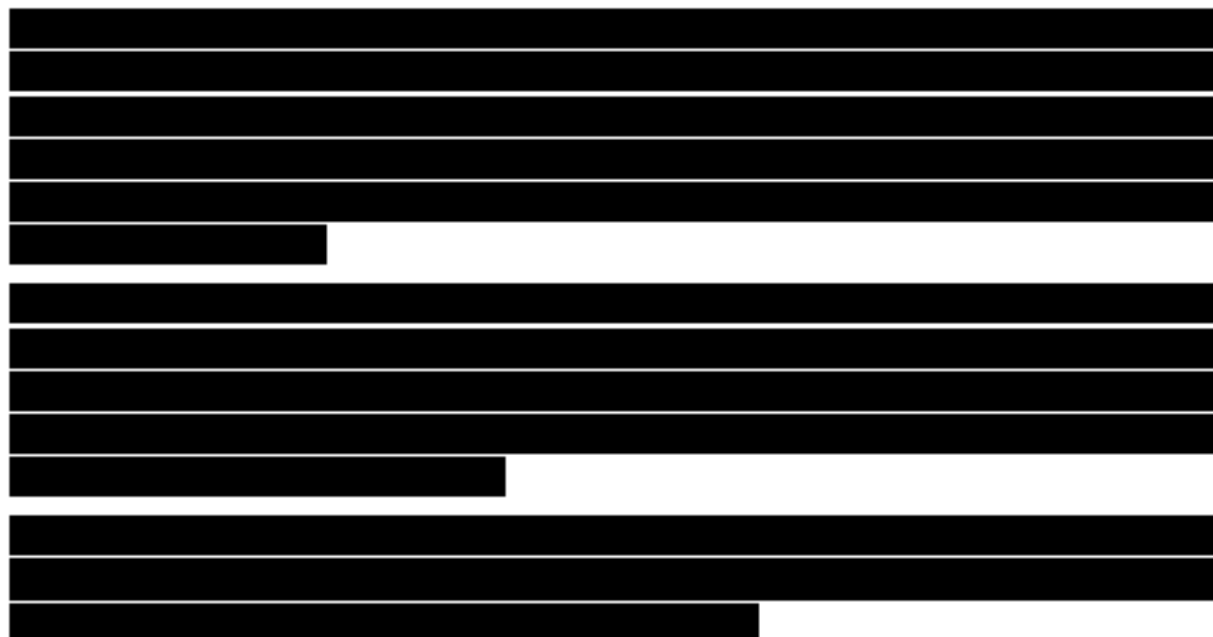
Wyniki analiz przedstawiono w aneksie - patrz rodz. 10 (Aneks 4 Wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu).

4 Wyniki

4.1 T1DM_{BB}: IDeg vs LAA

4.1.1 Wariant █████

4.1.1.1 Analiza podstawowa

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but the specific data and headers are not visible.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

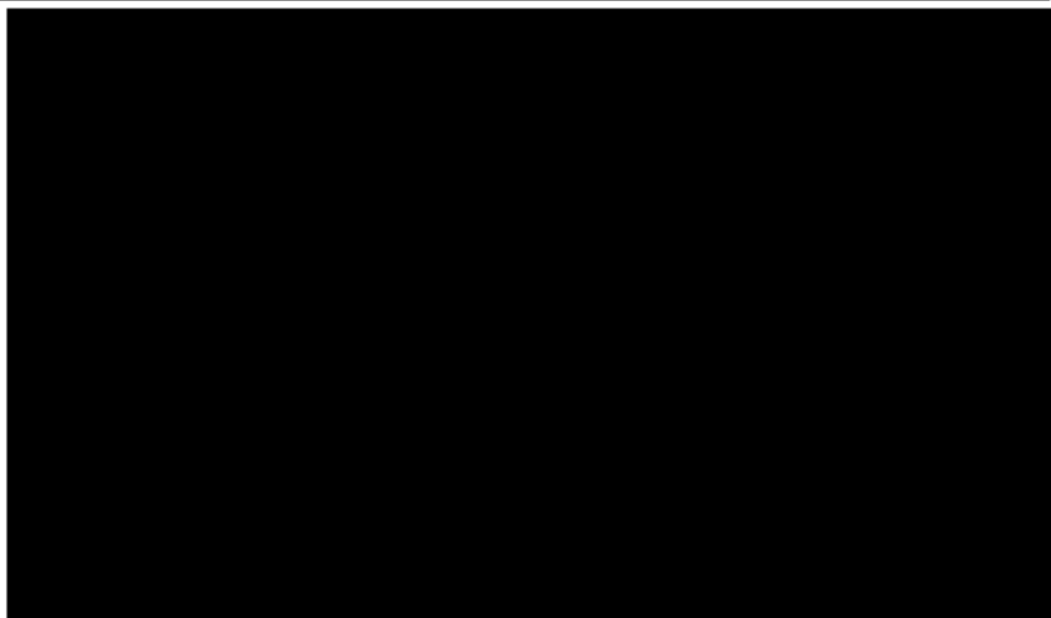
[Redacted]

4.1.1.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Perspektywa NFZ

[Redacted]

[Redacted]



Perspektywa wspólna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

4.1.1.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej. Zestawienie parametrów w analizowanych scenariuszach znajduje się w rozdz. 3.5.1.

Perspektywa NFZ

[Redacted]

Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

[Redacted]

[Redacted Table]

4.1.2 Wariant [REDACTED]

4.1.2.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

[Redacted Header]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

A table with 4 columns and 3 rows. The first row is mostly blacked out. The second and third rows contain some white cells, possibly representing data points or headers, but the content is obscured by redaction.

A table with 4 columns and 3 rows. The first row is mostly blacked out. The second and third rows contain some white cells, possibly representing data points or headers, but the content is obscured by redaction.

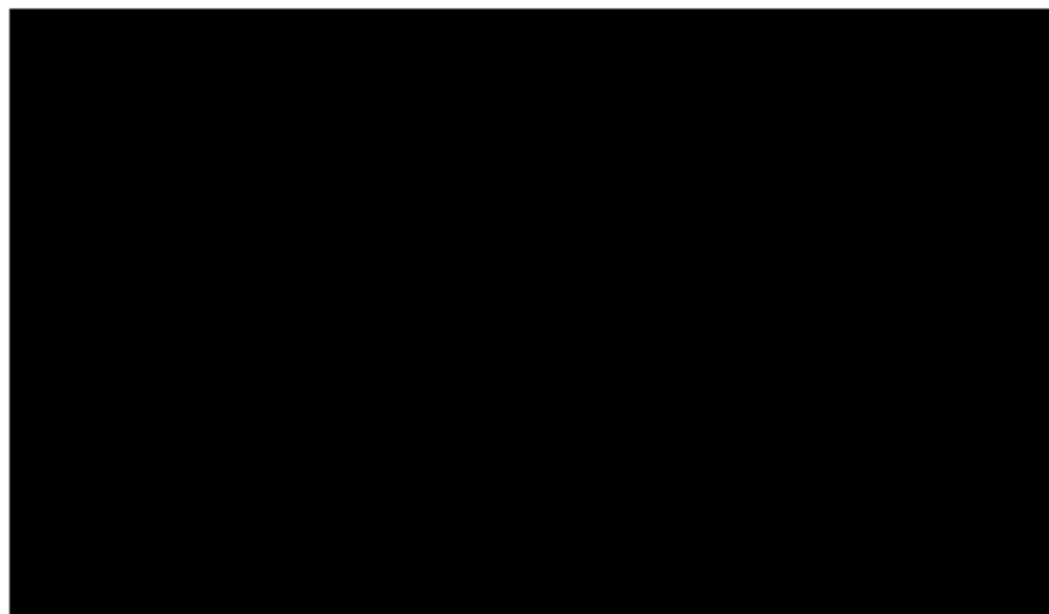
[Redacted]

4.1.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Perspektywa NFZ

A table with 2 columns and 3 rows. The first row is mostly blacked out. The second and third rows contain some white cells, possibly representing data points or headers, but the content is obscured by redaction.

[Redacted]



Perspektywa wspólna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

4.1.2.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej. Zestawienie parametrów w analizowanych scenariuszach znajduje się w rozdz. 3.5.1

Perspektywa NFZ

[Redacted]

Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

[Redacted]

The table is almost entirely obscured by black redaction marks. It appears to be a comparison table with multiple columns of data. On the right side of the table, there is a grey-shaded area containing two columns of redacted text, likely representing summary statistics or conclusions. A black horizontal bar is located below the table.

4.2 T1DM_{BB}: IDeg vs NPH

4.2.1 Wariant [REDACTED]

4.2.1.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

4.2.1.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Perspektywa NFZ

[Redacted]

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



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

Perspektywa wspólna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.1.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej. Zestawienie parametrów w analizowanych scenariuszach znajduje się w rozdz. 3.5.1

Perspektywa NFZ

Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

4.2.2 Wariant [REDACTED]

4.2.2.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

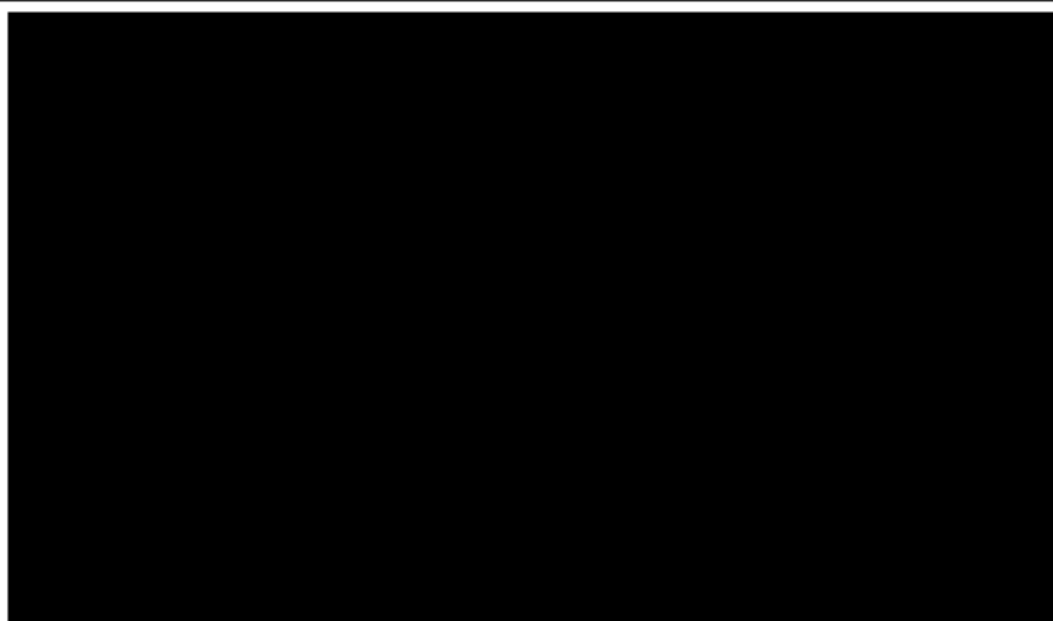
4.2.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Perspektywa NFZ

[Redacted]

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

[Redacted]



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

Perspektywa wspólna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2.2.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej. Zestawienie parametrów w analizowanych scenariuszach znajduje się w rozdz. 3.5.1

Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

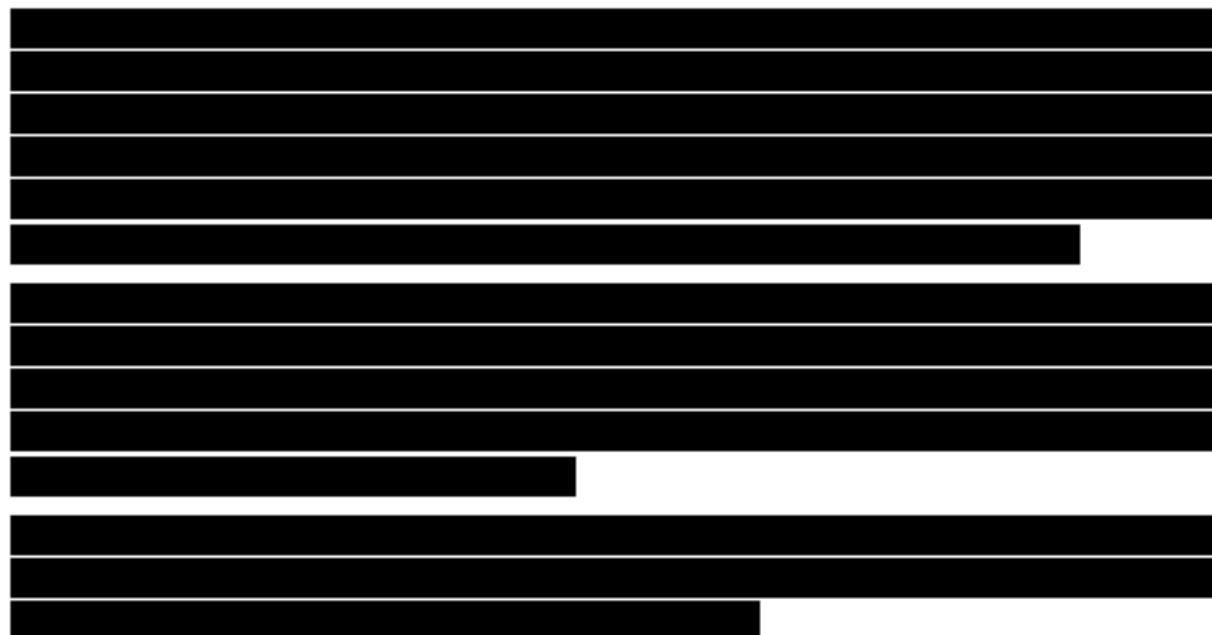
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

[Redacted text block]

4.3 TZDM_{Bot}: IDeg vs LAA

4.3.1 Wariant █████

4.3.1.1 Analiza podstawowa

The table content is completely redacted with black bars.

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

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



A table with multiple rows and columns, mostly redacted with black bars. Some cells are visible in white, showing text or numbers, while others are completely blacked out.



A table with multiple rows and columns, mostly redacted with black bars. Some cells are visible in white, showing text or numbers, while others are completely blacked out.

[Redacted]

4.3.1.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

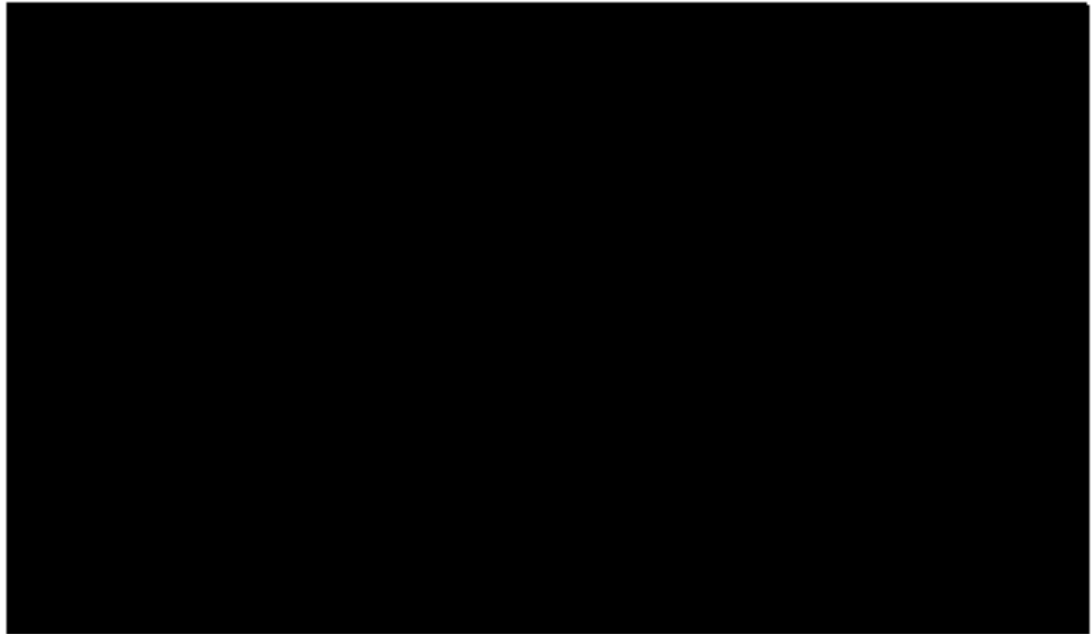
Perspektywa NFZ



A block of text that has been completely redacted with black bars.



A line of text that has been completely redacted with black bars.



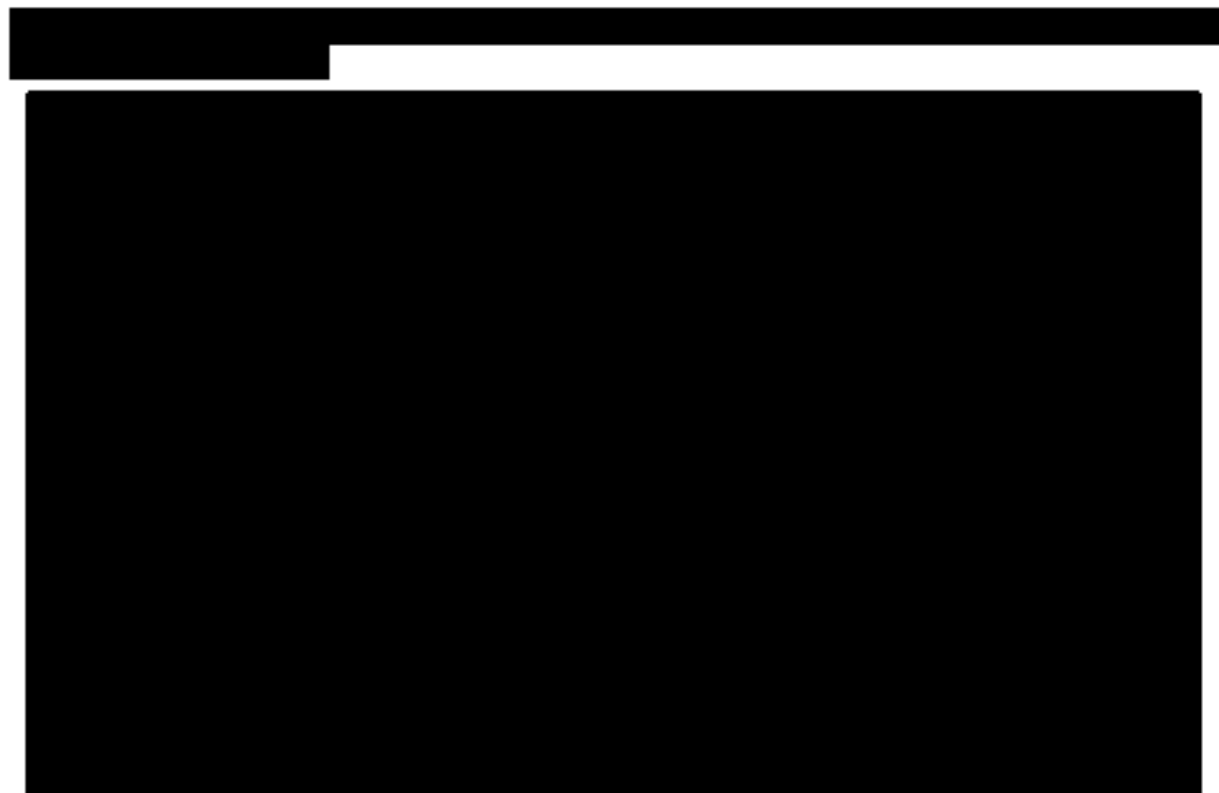
A large rectangular area of text that has been completely redacted with black bars.

Perspektywa wspólna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4.3.1.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej. Zestawienie parametrów w analizowanych scenariuszach znajduje się w rozdz. 3.5.1

Perspektywa NFZ

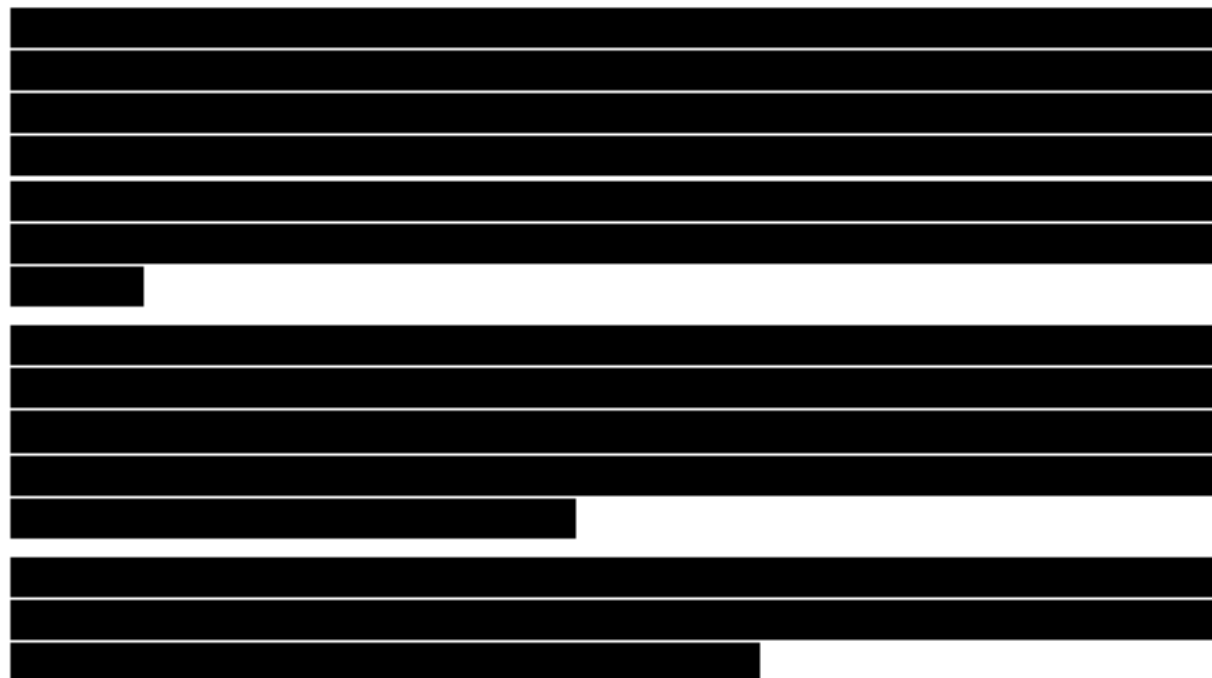
A table representing the perspective of the National Health Fund (NFZ) is shown, but its content is completely obscured by a large black redaction block.

Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

A table representing the joint perspective of the National Health Fund (NFZ) and the patient is shown, but its content is completely obscured by a large black redaction block.

4.3.2 Wariant █████

4.3.2.1 Analiza podstawowa



Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

[Redacted Title]									
[Redacted Subtitle]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

4.3.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

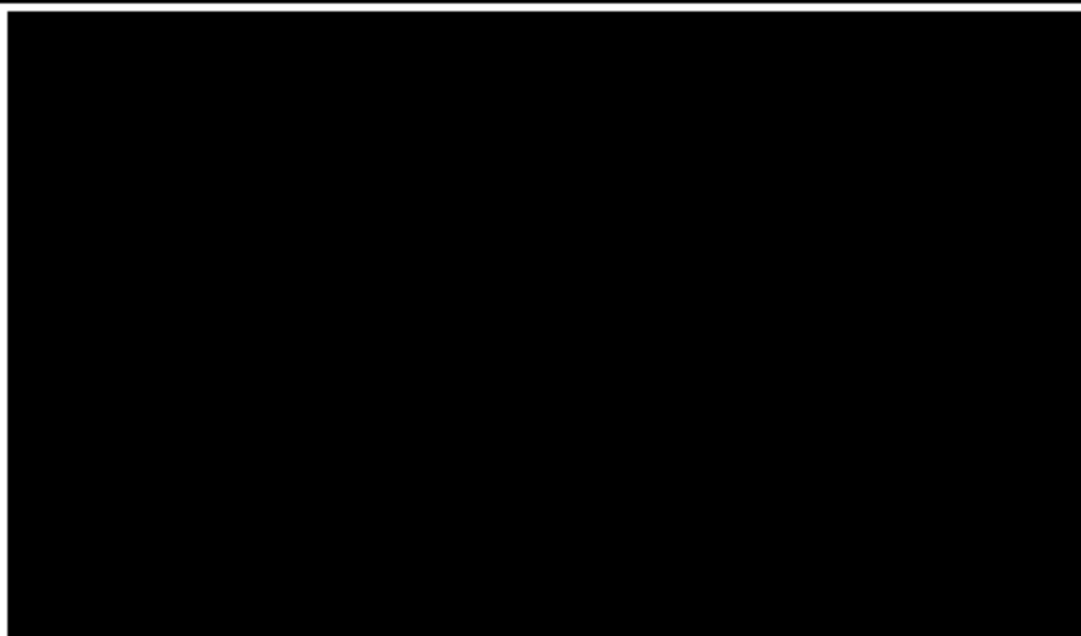
Perspektywa NFZ

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Perspektywa wspólna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

4.3.2.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej. Zestawienie parametrów w analizowanych scenariuszach znajduje się w rozdz. 3.5.1

Perspektywa NFZ

[Redacted]

Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

[Redacted]

4.4 TZDM_{Bot}: IDeg vs NPH

4.4.1 Wariant █████

4.4.1.1 Analiza podstawowa



Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

[Redacted Header]												
[Redacted Sub-Header]												
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

4.4.1.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Perspektywa NFZ

[Redacted text]

[Redacted text]



Perspektywa wspólna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

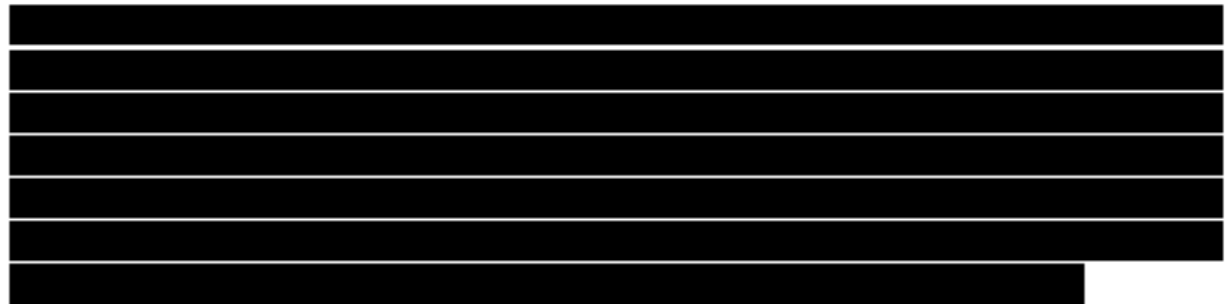
[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.4.1.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej. Zestawienie parametrów w analizowanych scenariuszach znajduje się w rozdz. 3.5.1

Perspektywa NFZ

A table with 7 rows and 2 columns, completely redacted with black bars.

Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

A table with 8 rows and 2 columns, completely redacted with black bars.

4.4.2 Wariant [REDACTED]

4.4.2.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

[Redacted Row]							
[Redacted Row]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

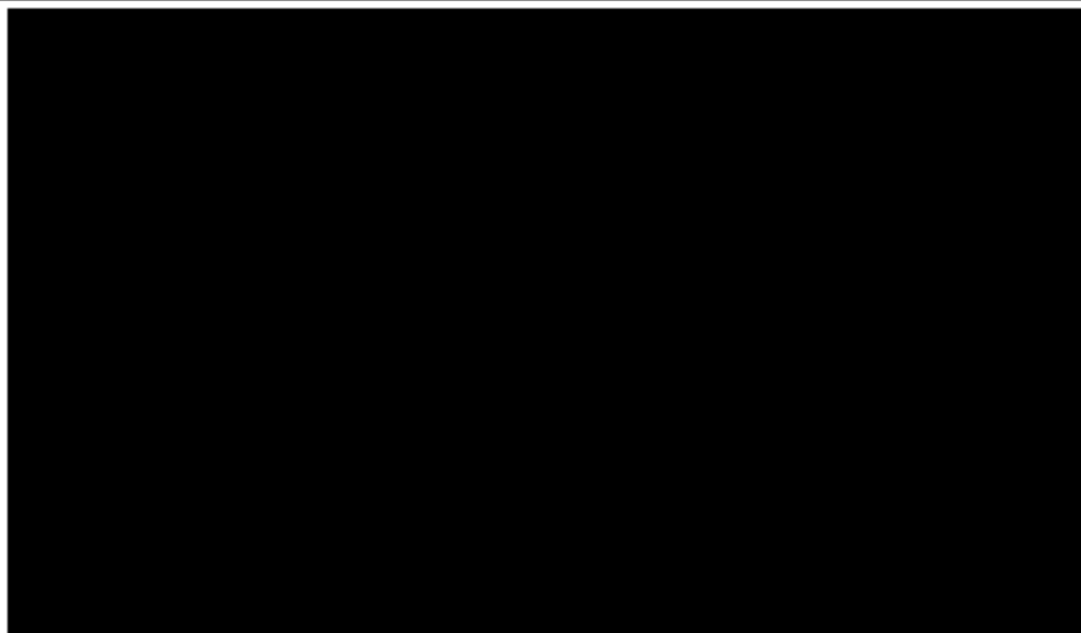
[Redacted text]

4.4.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Perspektywa NFZ

[Redacted text]

[Redacted text]



Perspektywa wspólna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

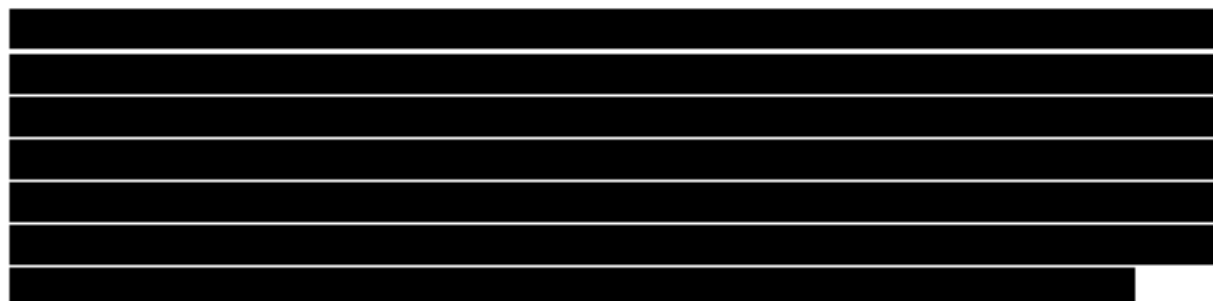
[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.4.2.3 **Deterministyczna analiza wrażliwości**

W poniższych tabelach zebrano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej. Zestawienie parametrów w analizowanych scenariuszach znajduje się w rozdz. 3.5.1.

Perspektywa NFZ

The table is completely redacted with a solid black box.

Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

The table is completely redacted with a solid black box.

4.5 TZDM_{Bot}: IDeg vs MIX

4.5.1 Wariant [redacted]

4.5.1.1 Analiza podstawowa

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

4.5.1.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Perspektywa NFZ

[Redacted text]



Perspektywa wspólna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

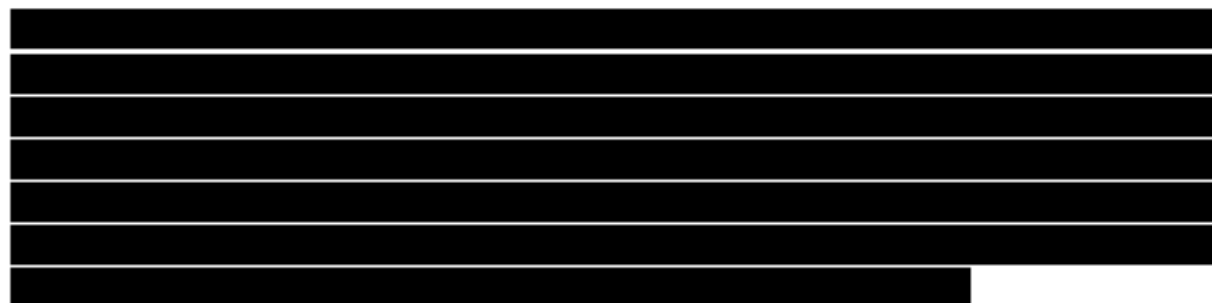
[Redacted text block]

[Redacted text block]

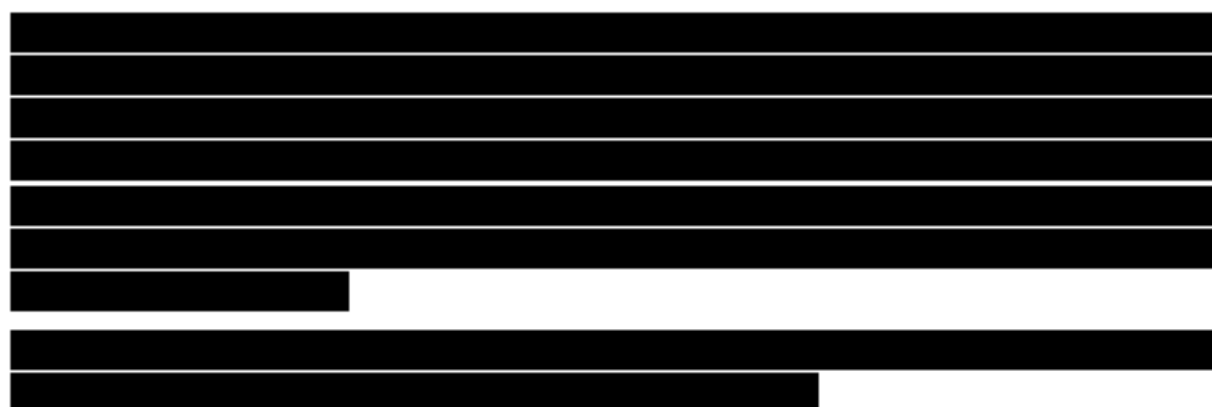
4.5.1.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej. Zestawienie parametrów w analizowanych scenariuszach znajduje się w rozdz. 3.5.1.

Perspektywa NFZ



Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta



4.5.2 Wariant [REDACTED]

4.5.2.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniżej przedstawiono szczegółowe oszacowania efektu zdrowotnego i kosztu związanego ze stosowaną terapią, oszacowany ICUR oraz ceny progowe, dla obu analizowanych perspektyw.

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

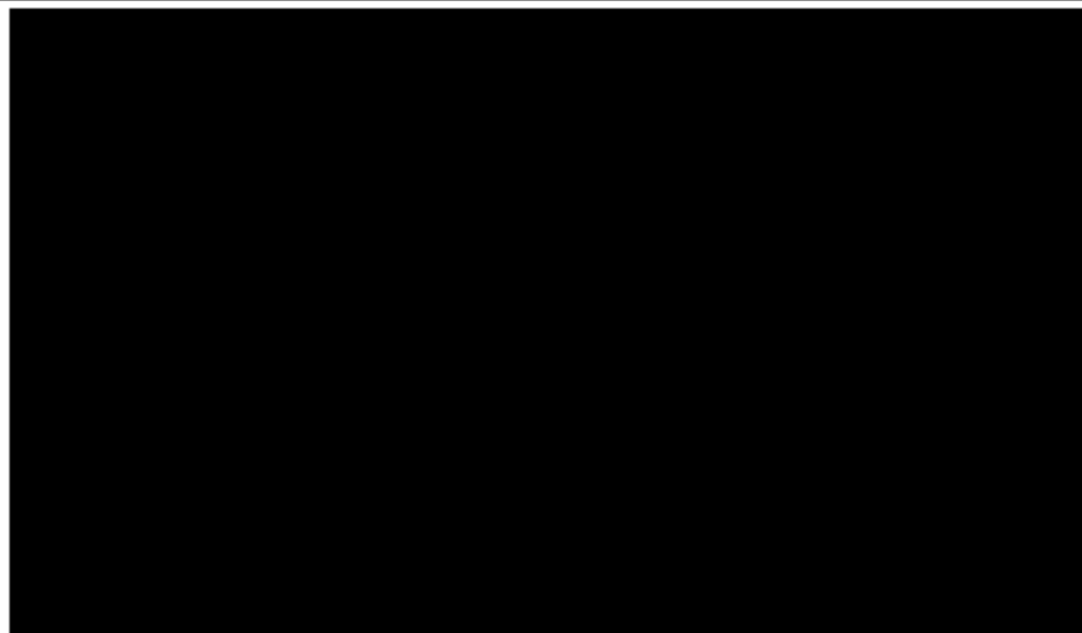
4.5.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Perspektywa NFZ

[Redacted]

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

[Redacted]



Perspektywa wspólna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.2.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższych tabelach zebrano wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dla wybranych parametrów z analizy podstawowej. Zestawienie parametrów w analizowanych scenariuszach znajduje się w rozdz. 3.5.1.

Perspektywa NFZ

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

Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta

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

5 Dyskusja i ograniczenia

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Tresiba® (insulina degludec) w leczeniu cukrzycy u dorosłych. Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż objęta wskazaniem rejestracyjnym opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego i obejmuje osoby dorosłe [7].

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia) jedynie w przypadku niewielkiego odsetka chorych leczonych obecnie insuliną (LAA, NPH i MIX) podjęta zostanie decyzja o zamianie dotychczasowego leczenia na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus. W związku z tym w analizie podstawowej analizowano pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących insulinę bazową w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową (BOT). Pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący połączenie insuliny bazowej i insuliny bolus (BB) analizowani są w ramach analizy wrażliwości.

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych w rocznym horyzoncie czasowym, dlatego w modelu nie dyskontowano kosztów i efektów.

Model jest modelem o krótkim horyzoncie czasowym i nie uwzględnia długofalowych konsekwencji leczenia cukrzycy, tym samym jest uproszczony. W modelu wykorzystano przede wszystkim parametry uznane za wyróżniające insulinę degludec, tj. mniejsza częstość epizodów hipoglikemii, specyfika elastycznego dawkowania oraz wpływ na dawkę stosowanej insuliny.

Zalecenia FDA i EMA [9, 14] dotyczące projektowania badań klinicznych w przypadku nowych analogów insuliny wymagają uwzględnienia w randomizowanych badaniach klinicznych uzyskania podobnego poziomu kontroli glikemii (ocenianego poprzez HbA1c) w porównywanych grupach. Istotnym elementem oceny analizowanych interwencji w takich badaniach stają się zatem punkty końcowe związane z epizodami hipoglikemii, w szczególności ciężkiej hipoglikemii. Analogiczne podejście stosowane jest przez lekarzy w codziennej praktyce klinicznej, tzn. stosowana terapia ma na celu uzyskanie odpowiedniej kontroli glikemii u pacjenta. Tym samym również w tym przypadku należy analizować różnice pomiędzy terapiami w zakresie innych elementów, w tym właśnie częstości występowania epizodów hipoglikemii oraz wielkości dawek zastosowanych leków. Częstość występowania hipoglikemii (liczba epizodów w przeliczeniu na pacjenta-rok) uzależniona jest od stosowanej terapii i nie zmienia się w czasie, tzn. nie należy oczekiwać większej liczby epizodów hipoglikemii wraz ze wzrostem czasu stosowania danej terapii. Oznacza to, że ocena ekonomiczna może zostać przeprowadzona w horyzoncie krótszym, tak jak w niniejszej analizie. Wyniki otrzymane w modelu można odnosić nie tylko do pierwszego roku leczenia, ale także do kolejnych lat, bez zmiany parametrów samego modelu. Należy zauważyć, że wyniki scenariusza analizy wrażliwości zakładającego wydłużenie horyzontu czasowego do 5 lat mają pomijalny wpływ na wyniki analizy.

Parametry kliniczne analizowanego modelu obejmują częstość występowania epizodów hipoglikemii (liczba zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat) oraz prawdopodobieństwo zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii.

Względne częstości epizodów hipoglikemii (dziennych i nocnych oraz ciężkich) w grupie insuliny degludec oraz dawkowania insuliny przyjęto w oparciu o wyniki metaanalizy danych indywidualnych chorych z badań klinicznych dla IDeg vs IGLar dostarczone przez Wnioskodawcę (dane nieopublikowane). Należy podkreślić, że istotną przewagą uzyskanych danych jest, że wykorzystana metaanaliza uwzględnia wyniki przedłużonej obserwacji z badania BEGIN Flex T1 („badanie 3770+przedłużenie”), podczas gdy wyniki wykorzystane we wcześniej opublikowanych analizach klinicznych (patrz opis niżej) nie uwzględniają wyników z przedłużonej obserwacji z tego badania. Tym samym wybrane do analizy podstawowej parametry dotyczące częstości epizodów hipoglikemii i dawkowania stanowią zbiorczą informację z aktualnie dostępnych najdłuższych obserwacji klinicznych.

Ograniczeniem przedłużonej fazy obserwacji z badania BEGIN Flex T1 jest połączenie w fazie przedłużonej pierwotnych ramion z elastycznym i statycznym dawkowaniem insuliny degludec, co może wpływać na wzrost heterogeniczności danych włączonych do metaanalizy. Niemniej dane z najdłuższego horyzontu obserwacji zostały uznane za najbardziej wiarygodne i zostały wykorzystane do parametryzacji modelu w ramach analizy podstawowej.

W ramach analizy wrażliwości zbadano wpływ niepewności oszacowań wykorzystując dane dotyczące epizodów hipoglikemii (dziennych i nocnych oraz ciężkich) z opublikowanych w ostatnich latach metaanaliz randomizowanych badań klinicznych fazy III - Vora 2014 (hipoglikemia nieciężka dzienna i nieciężka nocna) oraz Ratner 2013 (hipoglikemia ciężka), których autorzy również mieli dostęp do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych [40, 2]. Należy zauważyć, że wykorzystanie wyników opublikowanych metaanaliz zostało wykorzystywane również przez autorów publikacji Evans 2015a i Ericsson 2013 [15, 10]. Metaanaliza danych indywidualnych pacjentów ma wiele potencjalnych korzyści w porównaniu z metaanalizą danych zagregowanych z badań, np. mogą zostać zastosowane spójne kryteria włączenia i wykluczenia we wszystkich badaniach, co oznacza możliwość uzyskania bardziej homogenicznej populacji [42]. Tym samym przyjęcie danych dot. częstości występowania epizodów hipoglikemii na podstawie wyników wymienionych opublikowanych metaanaliz [15] jest podejściem zasadnym i wiąże się z mniejszym błędem oszacowania niż wykorzystanie zmodyfikowanych wyników z przeprowadzonej analizy klinicznej [32].

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [32], siła dowodów dla porównania insuliny degludec z insuliną detemir jest umiarkowana i wynika z dostępności wyłącznie jednego badania bezpośrednio porównującego IDeg i IDet w cukrzycy typu 1 w populacji dorosłych - brak odpowiednich badań w cukrzycy typu 2. Co więcej, udział insuliny detemir w sprzedaży insuliny o długim czasie działania jest dużo mniejszy od insuliny

glargine (stanowi ok. ¼ całkowitej sprzedaży tych insulin). W związku z tym nie rozpatrywano osobno porównania z insuliną detemir, ale razem z insuliną glargine w ramach długodziałających analogów insulin - parametry kliniczne przyjęto jak dla insuliny glargine uznając efekt klasy dla tych leków, a koszty insulin ważono udziałem w rynku insuliny glargine i detemir. W przypadku pozostałych komparatorów brak jest badań bezpośrednio porównujących insulinę NPH z insuliną degludec w cukrzycy typu 1 i 2 oraz mieszanek insulinowych w cukrzycy typu 2, w związku z czym założono, że wyższość kliniczna insuliny degludec nad insuliną glargine wykazana w ramach *Analizy klinicznej* wskazuje na wyższość również względem insuliny NPH i mieszanek insulinowych [32]. Przy ograniczeniach porównania pośredniego insuliny degludec i insuliny NPH/mieszanek insulinowych uznano, że wyniki takiego porównania nie podnoszą wiarygodności analizy i skuteczność w modelu dla NPH i MIX przyjęto również w oparciu o metaanalizy nieopublikowane (analiza podstawowa) oraz Vora 2014 i Ratner 2013 (analiza wrażliwości) dotyczące porównania insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 1 i 2 jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH/mieszanek insulinowych [40, 2]. Jest to założenie skrajnie konserwatywne. Zgodnie z rekomendacjami Prezesa AOTMiT dla insuliny glargine, charakteryzuje się ona większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu z insuliną NPH i mieszanekami insulinowymi [4, 9]. Również w przypadku porównania z insuliną detemir insulina glargine charakteryzuje się większą skutecznością (istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu HbA1c bez hipoglikemii) [4].

Na podstawie wyników uzyskanych w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej [32] nie było możliwości oszacowania prawdopodobieństwa zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii ze względu na brak odpowiednich danych. W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto zerowe prawdopodobieństwo zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii.

W analizie ekonomicznej nie wykorzystano danych dotyczących średniej dawki insuliny stosowanej na koniec badania na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. W badaniach pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeglądu analizy skuteczności klinicznej wyniki raportowane były jako liczba jednostek insuliny w przeliczeniu na kilogram masy ciała (U/kg). Wyniki uzyskane poprzez przemnożenie tych wartości przez średnią masę ciała pacjentów w danej grupie nie zawsze są zgodne z wartościami wyznaczonymi w postaci liczby jednostek insuliny, co może być spowodowane np. przyjmowaniem wyższych dawek insuliny w grupie pacjentów o większej masie ciała. Z tego względu zdecydowano się wykorzystać wartości na podstawie danych nieopublikowanych Wnioskodawcy (podobnie jak częstość epizodów hipoglikemii). Tym samym, mimo iż wartości te nie pochodzą z przeprowadzonej analizy klinicznej ich wykorzystanie w niniejszej analizie jest uzasadnione i pozwala na bardziej wiarygodne oszacowanie kosztów-użyteczności stosowania insuliny degludec. Przyjęte dawki testowano w analizie wrażliwości, wykorzystując dane uwzględnione w ocenie

efektywności kosztowej analizowanej interwencji w Szwecji, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii i Belgii.

Ograniczeniem analizy jest także nieuwzględnienie kosztu terapii współtowarzyszącej oraz kosztu długoterminowych efektów zdrowotnych. Założono, że koszty te są jednakowe w obu porównywanych grupach, a zatem nie wpływają na inkrement kosztu oraz użyteczność kosztową. Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała różnice w częstości występowania oraz liczbie zdarzeń dla poszczególnych punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem oraz punktów końcowych dot. hipoglikemii innych niż uwzględnione w wykorzystanym modelu. Niemniej uwzględnienie wszystkich tych elementów spowodowałoby nieczytelność analizy oraz brak przejrzystości. Dodatkowo, z dużym prawdopodobieństwem można założyć, że nie wpłynęłoby to na wnioskowanie z analizy podstawowej. Tym samym wydaje się, że przyjęte podejście było słuszne. Tym samym wydaje się, że przyjęte podejście było słuszne.

W modelu uwzględniono dwa podejścia do wyznaczenia efektu - w oparciu o wartości użyteczności związanej z leczeniem (analiza podstawowa) oraz w oparciu o dekrement użyteczności związanej z wystąpieniem epizodów hipoglikemii (analiza wrażliwości). W drugim przypadku na QALY ma wpływ przyjęta skuteczność w odniesieniu do częstości występowania hipoglikemii. Należy zaznaczyć, że w przypadku podejścia podstawowego, tj. w oparciu o użyteczność zyskaną w wyniku leczenia, na ocenę stanu zdrowia w kwestionariuszu SF-36 w publikacji Freemantle 2013 [17] w postaci ogólnych agregatów, jak np. lęk, może wpływać m.in. ze zmniejszona częstość epizodów hipoglikemii, ale również dotyczy i innych istotnych aspektów życia chorego.

Podejście bazujące na zagregowanych wartościach (istotnych statycznie różnicach w jakości życia) w sposób bardziej kompleksowy uwzględnia cechy wyróżniające (elastyczność dawkowania) i korzyści kliniczne związane z zastosowanym leczeniem. Nie mniej mając na uwadze możliwość innego podejścia analitycznego, testowano wariant klasyczny analizy koncentrujący się wyłącznie na dekrementach użyteczności związanych z epizodami hipoglikemii.

Użyteczność bazową w modelu przyjęto jako równą 1 (założenie) i nie przeprowadzono przeglądu systematycznego dla tych użyteczności. Przyjęte poziomy wartości użyteczności bazowej nie mają wpływu na inkrementalny wyniki analizy - modelowanie oparte jest o spadki lub wzrosty użyteczności.

Ze względu na dostępność alternatywnych wartości użyteczności, zarówno zyskanej w związku z elastycznością dawkowania jak i zyskanej w wyniku leczenia, przeprowadzono dla obu parametrów analizę wrażliwości. Dla wartości elastyczności dawkowania przyjęto skrajnie konserwatywne założenie o braku korzyści ze stosowania insuliny degludec (wartość użyteczności 0).

W ramach kompleksowej analizy wrażliwości wykazano względną stabilność wyników (z ich zmianami proporcjonalnymi do zmiany wartości parametrów). W przypadku perspektywy NFZ wyniki rozpatrywanych scenariuszy wskazywały

6 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszej analizy jest ocena ekonomicznej opłacalności stosowania insuliny degludec (Tresiba®; IDeg) w leczeniu cukrzycy u dorosłych.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż objęta wskazaniem rejestracyjnym opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego i obejmuje osoby dorosłe [7].

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Tresiba®

Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych. Jako komparatory dla insuliny degludec wybrano (patrz rozdz. 2.4):

- w cukrzycy typu 1 insuliny długo działające (LAA) i insulinę izofanową (NPH);
- w cukrzycy typu 2 insuliny długo działające (LAA), insulinę izofanową (NPH) i mieszanki insulinowe (MIX).

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia) jedynie w przypadku niewielkiego odsetka chorych leczonych obecnie insuliną (LAA, NPH i MIX) podjęta zostanie decyzja o zamianie dotychczasowego leczenia na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus. W związku z tym w analizie podstawowej analizowano pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących insulinę bazową w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową (BOT). Pacjenci z cukrzycą typu 2 stosujący połączenie insuliny bazowej i insuliny bolus (BB) analizowani są w ramach analizy wrażliwości.

Model dostarczony przez Wnioskodawcę adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych - kosztów insuliny, igieł służących do podania terapii, lancetów i pasków diagnostycznych w ramach monitorowania stężenia glukozy oraz kosztów ciężkiej hipoglikemii. Zasada działania modelu opiera się na zliczaniu częstości poszczególnych zdarzeń klinicznych, zużytych zasobów i związanych z nimi kosztów oraz na zliczaniu użyteczności związanych z wybraną terapią. Koszt insuliny degludec wyznaczono na podstawie deklarowanej przez Zamawiającego ceny zbytu netto.

Ceny dla produktów refundowanych przyjęto zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r., a dla produktów nieobjętych refundacją ceny apteczne. Koszty związane z leczeniem epizodu hipoglikemii przyjęto z publikacji Grzeszczak 2012. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w horyzoncie rocznym.

W modelu uwzględniono dwa podejścia do wyznaczania efektu klinicznego. W pierwszym z nich uwzględniono użyteczność zyskaną w wyniku leczenia i użyteczność zyskaną w związku z elastycznością dawkowania. Podejście to wykorzystano w ramach analizy podstawowej zakładając, że zagregowana informacja o użyteczności będzie w sposób kompleksowy obejmować korzyści związane z leczeniem insuliną degludec (elastyczność dawkowania, mniejsze ryzyko czy obawę przed wystąpieniem epizodu hipoglikemii). Drugie podejście oparte jest na szacowaniu liczby ciężkich i nieciężkich (dziennych i nocnych) epizodów hipoglikemii, które wystąpią u danego pacjenta w zależności od stosowanej terapii oraz związanego z wystąpieniem danego epizodu hipoglikemii spadku użyteczności od wartości bazowej - podejście to analizowano w ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości.

W modelu uwzględniono dwa aspekty kliniczne leczenia cukrzycy: częstości występowania trzech rodzajów hipoglikemii (nieciężkiej dziennej, nieciężkiej nocnej, ciężkiej) oraz prawdopodobieństwo zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii (w analizie podstawowej przyjęto zerowe prawdopodobieństwo zgonu). Dane dotyczące epizodów hipoglikemii i dawkowania insulin przyjęte w modelu ekonomicznym pochodzą z aktualnie dostępnych najdłuższych obserwacji klinicznych (nieopublikowana metaanaliza danych indywidualnych; dane Wnioskodawcy). W ramach analizy wrażliwości testowano parametry z opublikowanych w ostatnich latach metaanaliz randomizowanych badań klinicznych fazy III - Vora 2014 (hipoglikemia nieciężka dzienna i nieciężka nocna) oraz Ratner 2013 (hipoglikemia ciężka), których autorzy mieli dostęp do indywidualnych danych pacjentów z badań klinicznych (dane z krótszego okresu obserwacji w porównaniu z danymi uwzględnionymi w analizie podstawowej).

Częstość monitorowania glukozy we krwi przyjęto w oparciu o zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z uwzględnieniem rzadszego monitorowania w grupie IDeg w oparciu o analizę Ericsson 2013.

W ramach kompleksowej deterministycznej analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany wartości poszczególnych parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej na ostateczny wynik analizy. Dla analizy podstawowej przeprowadzono również probabilistyczną analizę wrażliwości.

Wyniki analizy podstawowej wskazują [REDAKTOWANE]

Z perspektywy płatnika wykazano [REDAKTOWANE]

Z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta [REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Z perspektywy wspólnej [Redacted text block]

[Redacted text block]

7 Aneks 1. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących insuliny degludec w leczeniu cukrzycy - data odcięcia 26.02.2016. Przeglądem objęto bazy PubMed, EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w: Tab. 95, Tab. 96, Tab. 97, Tab. 98

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotycząca insuliny degludec,
- u pacjentów z cukrzycą,
- publikacje pełnotekstowe.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). W toku przeszukiwania bazy danych oceniono wstępnie 46 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po wykluczeniu powtórzeń i poddaniu abstraktów uzyskanych wyników szczegółowo analizowano 5 artykułów w oparciu o pełny tekst. Diagram selekcji prac przedstawiono na Ryc. 35. Finalnie do przeglądu włączono 4 prace.

Wykaz prac włączonych do niniejszego przeglądu analiz ekonomicznych przedstawiono w Tab. 99 (wykaz prac wykluczonych w Tab. 100).

Charakterystyka odnalezionych pełnotekstowych analiz ekonomicznych

Praca **Evans 2015** [15] przedstawia wyniki rocznej analizy kosztów użyteczności stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine stosowanych w schemacie 'basal-bolus' w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych w Wielkiej Brytanii. Analiza prowadzona była z perspektywy płatnika publicznego.

W analizie tej uwzględniono koszty terapii i epizodów hipoglikemii oraz zmniejszenie użyteczności związane z wystąpieniem epizodu hipoglikemii. Wartości dot. liczby epizodów hipoglikemii autorzy opracowania Evans 2015 przyjęli na podstawie metaanalizy wyników z badania BEGIN Basal-Bolus Type 1 oraz BEGIN Flex T1 przedstawionych w publikacji Vora 2014 [40]. Również pozostałe parametry zostały w większości przyjęte na podstawie wyników badań klinicznych.

Wyniki uzyskane w pracy Evans 2015 przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 92). Wyniki te wskazują na kosztową opłacalność stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych w schemacie 'basal-bolus'.

Tab. 92. Wyniki z pracy Evans 2015 [15].

	Różnica kosztu (£)	Różnica QALY	ICER (£/QALY)
Wariant podstawowy	1 38,44	0,0082	16 895

Praca **Evans 2014** [14] przedstawia wyniki rocznej analizy kosztów-użyteczności stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową w Wielkiej Brytanii. Analiza prowadzona była z perspektywy płatnika publicznego.

Struktura zastosowanego modelu jest taka sama jak w modelu wykorzystanym w niniejszej analizie (patrz rozdz. 3.3.1). Wartości dot. liczby epizodów hipoglikemii autorzy opracowania Evans 2014 przyjęli na podstawie wyników badania. Pozostałe parametry kliniczne przyjęto na podstawie metaanalizy wyników trzech randomizowanych badań klinicznych typu TTT.

Wyniki uzyskane w pracy Evans 2014 przedstawiono w tabeli poniżej (patrz Tab. 93). Wyniki te wskazują na kosztową opłacalność stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową.

Tab. 93. Wyniki z pracy Evans 2014 [14].

	Koszt (£/rok)		
	IDeg	IGlar	Różnica
Koszty związane z farmakoterapią			
insulina	815,76	522,44	293,32
igły	33,75	33,27	0,47
testy SMBG	122,32	122,32	0,00
Koszty związane z epizodami hipoglikemii			
nieciężka dzienna hipoglikemia	11,93	11,93	0,00
nieciężka nocna hipoglikemia	2,50	3,90	-1,41
ciężka hipoglikemia	19,31	137,96	-118,64
Koszty łączne	1 005,57	831,83	173,75
	Wariant 1 modelu		Wariant 2 modelu
inkrement QALYs (IDeg - IGlar)	0,011		0,013
ICUR (koszt/QALY)	£15 795,28		£13 077,75
wariant 1 – użyteczności wyznaczone w oparciu o kwestionariusz SF-36.			
wariant 2 – użyteczności związane z epizodami hipoglikemii.			

Praca **Evans 2015b** [13] przedstawia wyniki kosztowej efektywności stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine i insuliną detemir w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 doświadczających hipoglikemii podczas terapii IGlar lub

IDet. Do analizy wykorzystano model IMS CORE Diabetes Model (CDM). Dane dotyczące skuteczności przyjęto na podstawie indywidualnych wyników pacjentów, którzy rozpoczęli terapię insuliną degludec po niepowodzeniu terapii inną insuliną bazową (IGlar lub IDet). Przyjęto dożywnotni horyzont czasowy analizy oraz 3,5% dyskontowanie wyników zdrowotnych i kosztów.

Średni roczny koszt stosowania insuliny wyniósł 821,6 € w przypadku insuliny glargine lub insuliny detemir oraz 1 148,9 € w przypadku insuliny degludec. Przeprowadzona analiza wykazała dominację (oszczędności przy jednocześnie większych korzyściach zdrowotnych) insuliny degludec w porównaniu do IGLar i IDet. Oszacowana wartość ICER wyniosła 10 754 €/QALY.

Praca **Ericsson 2013** [10] przedstawia wyniki rocznej analizy kosztów-użyteczności stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji pacjentów z: cukrzycą typu 1 (T1DM), cukrzycą typu 2 stosujących terapię bazową (T2D-BOT) oraz cukrzycą typu 2 stosujących terapię 'basal-bolus' (T2D-BB) w Szwecji.

W analizie tej uwzględniono koszty terapii i epizodów hipoglikemii oraz zmniejszenie użyteczności związane z wystąpieniem epizodu hipoglikemii. Wartości dot. liczby epizodów hipoglikemii autorzy opracowania Ericsson 2013 przyjęli na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 w Szwecji. Pozostałe parametry kliniczne przyjęto na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych typu TTT.

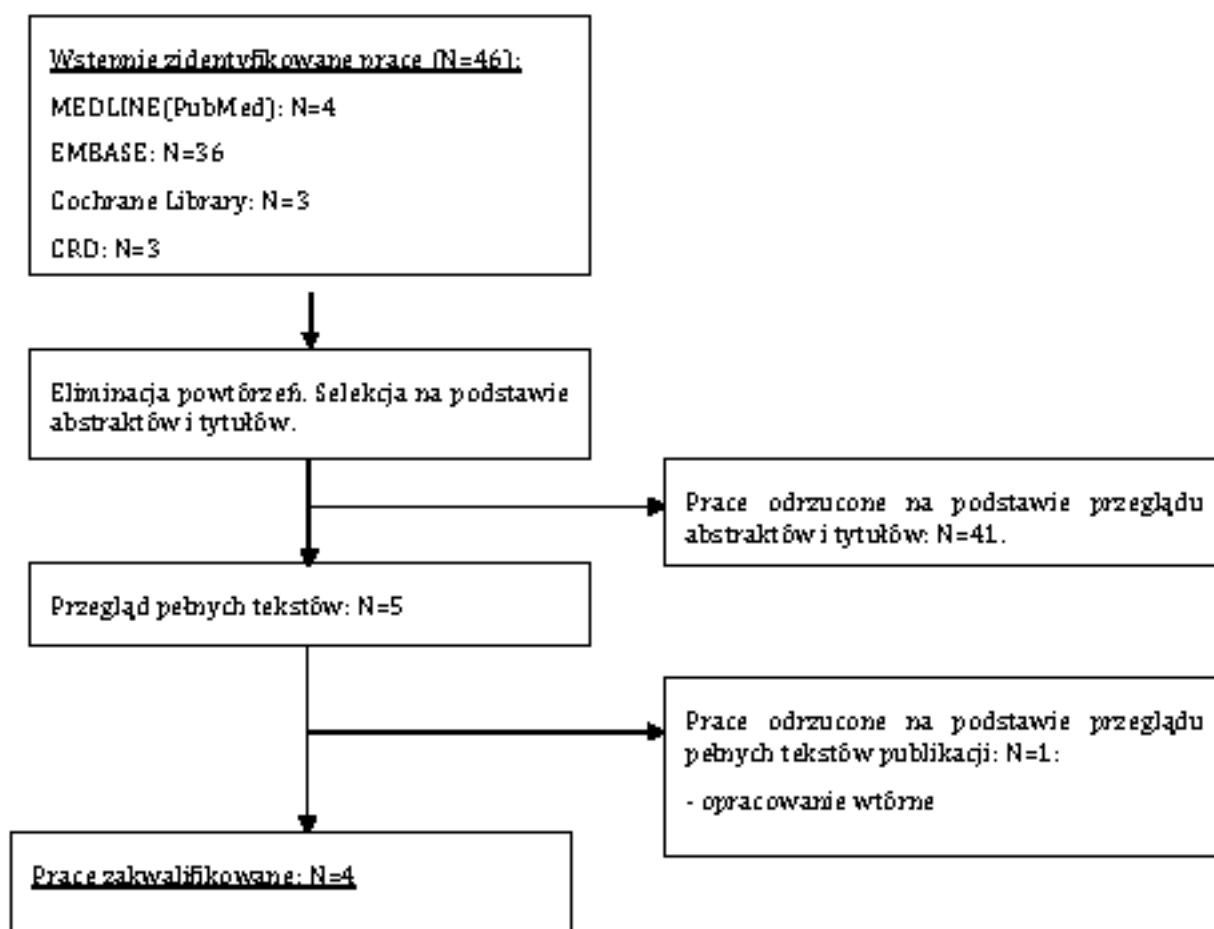
Wyniki uzyskane w ramach analizy podstawowej w pracy Ericsson 2013 przedstawiono w tabeli poniżej. Wyniki analizy wskazują, że stosowanie insuliny degludec wiąże się ze wzrostem kosztów, głównie ze względu na wyższy koszt IDeg w porównaniu z IGLar. Koszt ten jest częściowo niwelowany poprzez obniżenie wydatków związanych z mniejszą liczbą testów SMBG, zredukowanych kosztów leczenia hipoglikemii oraz zmniejszenie utraty produktywności w następstwie hipoglikemii.

Wartości ICUR dla poszczególnych populacji wskazują na kosztową opłacalność stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w każdej z podgrup, tj. T1D, T2D-BOT, T2D-BB (patrz Tab. 94). Wartość skłonności do płacenia (ang. *willingness to pay*, WTP) powszechnie przyjmowana dla Szwecji wynosi 500 000 SEK.

Tab. 94. Wyniki z pracy Ericsson 2013 [10].

Grupa	Koszt (SEK)			QALYs			ICUR*
	IDeg	IGlar	Różnica	IDeg	IGlar	Różnica	
T1D	18 408	17 530	878	0,306	0,261	0,044	19 766
T2D-BOT	10 613	9 811	802	0,764	0,685	0,080	10 082
T2D-BB	31 468	28 217	3 251	0,560	0,470	0,090	36 074

Ryc. 35. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności analiz ekonomicznych.



Tab. 95. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 2016.02.26.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"insulin degludec" [Supplementary Concept]	112
#2	insulin degludec	208
#3	degludec	228
#4	Tresiba	9
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	229
#6	Costs and cost analysis [MH]	193 895
#7	Cost allocation [MH]	1 967
#8	Cost-benefit analysis [MH]	64 281
#9	Cost control [MH]	30 052
#10	Cost savings [MH]	9 526
#11	Cost of illness [MH]	19 949
#12	Cost sharing [MH]	3 802
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	193 895
#14	#5 AND #13	4

Tab. 96. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 2016.02.26.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'insulin'/syn AND degludec AND [embase]/lim	689
#2	degludec AND [embase]/lim	690
#3	'tresiba'/syn AND [embase]/lim	679
#4	#1 OR #2 OR #3	693
#5	'Cost benefit analysis'/exp AND [embase]/lim	47 821
#6	'Cost effectiveness analysis'/exp AND [embase]/lim	112 202
#7	'Cost of illness'/exp AND [embase]/lim	8 935
#8	'Cost control'/exp AND [embase]/lim	35 075
#9	'Cost minimization analysis'/exp AND [embase]/lim	2 757
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	184 048
#11	#4 AND #10	36

Tab. 97. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 2016.02.26.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	insulin degludec	137
#2	degludec	137
#3	Tresiba	0
#4	#1 OR #2 OR #3	137
#5	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	24 728
#6	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	16

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#7	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	17 788
#8	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	1 259
#9	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	983
#10	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 268
#11	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	41
#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	24 728
#13	#4 AND #12	3

Tab. 98. Strategia przeszukiwania bazy CRD – data ostatniego przeszukania: 2016.02.26.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	insulin degludec	14
#2	degludec	15
#3	Tresiba	0
#4	#1 OR #2 OR #3	15
#5	cost*	24 068
#6	#4 AND #5	3

Tab. 99. Wykaz prac włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Ericsson 2013	Ericsson, A., Pollock, R.F., Hunt, B., et al. (2013). Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. <i>Journal of Medical Economics</i> 16(12):1442-1452.
2	Evans 2014	Evans, M., Wolden, M., Gundgaard, J., et al. (2014). Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 16(4):366-375.
3	Evans 2015	Evans, M., Wolden, M., Gundgaard, J., et al. (2015). Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes mellitus in the UK. <i>Journal of Medical Economics</i> 18(1):56-68.
4	Evans 2015b	Evans M, McEwan P, Foos V. Insulin degludec early clinical experience: does the promise from the clinical trials translate into clinical practice--a case-based evaluation. <i>J Med Econ.</i> 2015 Feb;18(2):96-105.

Tab. 100. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Evans, M., McEwan, P. (2015). Clinical and cost-effectiveness of insulin degludec: from clinical trials to clinical practice. <i>J Comp Eff Res.</i> 11:1-8.	Opracowanie wtórne

8 Aneks 2. Przegląd systematyczny dot. użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu

Wykonano przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych dotyczących użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu, tj. redukcji użyteczności w wyniku wystąpienia epizodu hipoglikemii, wartości użyteczności związanej z elastycznością dawkowania w cukrzycy oraz wartości użyteczności zyskanej w wyniku terapii insuliną degludec w porównaniu z inną terapią. Przeglądem objęto bazy PubMed, Embase oraz *The Cochrane Library*. Data przeszukiwania baz to 26.02.2016 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 101, Tab. 102, Tab. 103.

Tab. 101. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 2016.02.26.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	diabetes mellitus [MH]	339 793
#2	diabetes	538 314
#3	#1 OR #2	538 314
#4	hypoglycemia [MH]	23 954
#5	hypoglycemia	40 160
#6	hypoglycaemia	40 160
#7	#4 OR #5 OR #6	40 160
#8	flexib*	120 174
#9	*insulin degludec* [Supplementary Concept]	112
#10	degludec	228
#11	Tresiba	9
#12	#9 OR #10 OR #11	229
#13	disutilit*	288
#14	utilit*	143 365
#15	quality of life	264 685
#16	hrqol	9 815
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	399 916
#18	standard gamble	1 187
#19	time trade-off	3 419
#20	hui?	14 284
#21	SF-6D	516
#22	EQ-5D	4 121
#23	Euroqol-5D	742
#24	15D	1 419
#25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	24 372
#26	#17 AND #25	6 126
#27	#3 AND #7 AND #13	16
#28	#3 AND #8 AND #26	5
#29	#3 AND #12 AND #26	1
#30	#27 OR #28 OR #29	22

Tab. 102. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – 2016.02.26.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'diabetes mellitus'/exp	714 645
#2	diabetes	832 593
#3	#1 OR #2	869 320
#4	'hypoglycemia'/exp	62 572
#5	hypoglycemia	69 179
#6	hypoglycaemia	13 276
#7	#4 OR #5 OR #6	71 816
#8	flexib*	136 876
#9	'insulin degludec'/exp	642
#10	degludec	718
#11	tresiba	57
#12	#9 OR #10 OR #11	721
#13	disutilit*	510
#14	utilit*	192 964
#15	'quality of life'	366 133
#16	hrqol	14 879
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	549 517
#18	'standard gamble'	891
#19	'time trade-off'	1 235
#20	hui?	4 922
#21	'sf 6d'	883
#22	'eq 5d'	7 503
#23	'euroqol 5d'	1 222
#24	15D	1 990
#25	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	16 630
#26	#17 AND #25	9 494
#27	#3 AND #7 AND #13	38
#28	#3 AND #8 AND #26	9
#29	#3 AND #12 AND #26	2
#30	#27 OR #28 OR #29	49

Tab. 103. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 2016.02.26.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	18 917
#2	diabetes	40 271
#3	#1 OR #2	41 526
#4	MeSH descriptor: [Hypoglycemia] explode all trees	1 379
#5	hypoglycemia	4 565
#6	hypoglycaemia	1 831
#7	#4 OR #5 OR #6	5 403
#8	flexib*	6 347

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#9	degludec	137
#10	Tresiba	0
#11	#9 OR #10	137
#12	disutilit*	206
#13	utilit*	12 661
#14	*quality of life*	48 499
#15	hrqol	2 175
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	57 172
#17	*standard gamble*	298
#18	*time trade-off*	482
#19	hui?	877
#20	SF-6D	182
#21	EQ-5D	2 151
#22	Euroqol-5D	329
#23	15D	114
#24	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	3 962
#25	#16 AND #24	3 334
#26	#3 AND #7 AND #12	12
#27	#3 AND #8 AND #25	61
#28	#3 AND #11 AND #25	1
#29	#26 OR #27 OR #28	74

Włączono badania pierwotne i wtórne spełniające następujące kryteria:

- publikacje zawierające wartości użyteczności:
 - o związane z wystąpieniem epizodu hipoglikemii:
 - nieciężkiej dziennej hipoglikemii,
 - nieciężkiej nocnej hipoglikemii,
 - ciężkiej hipoglikemii,
 - o związanej z elastycznością dawkowania,
 - o zyskanej w wyniku terapii insuliną degludec w porównaniu do innej terapii;
- badania przeprowadzone u pacjentów z cukrzycą z przewagą rasy kaukaskiej,
- publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Wykluczono:

- badania przeprowadzone w specyficznych subpopulacjach chorych,
- badania raportujące wartości użyteczności dla stanów zdrowia niewystępujących w modelu,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski

Selekcji badań dokonywano niezależnie od siebie dwóch badaczy ([REDACTED]). W toku przeszukiwania bazy danych oceniono wstępnie 145 abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po wykluczeniu powtórzeń i poddaniu abstraktów uzyskanych wyników szczegółowej analizie, zakwalifikowano 34 artykuły do analizy w oparciu o pełny tekst. Wykluczono publikacje niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia. Odnaleziono 28 publikacji.

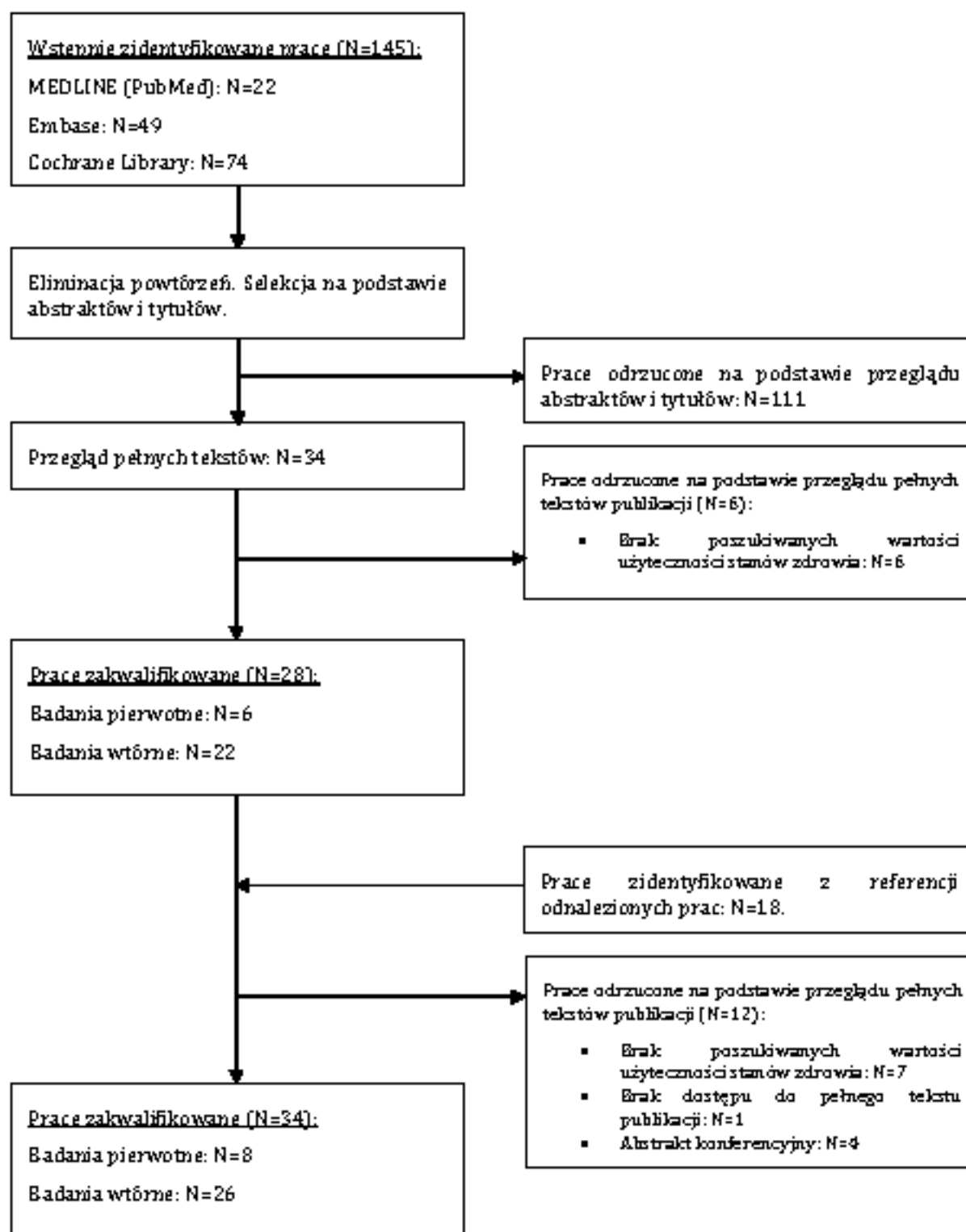
Odnalezione opracowania wtórne sprawdzono następnie pod kątem publikacji źródłowych, na podstawie których autorzy opracowania przyjęli wartości użyteczności. W przypadku wykorzystania badania pierwotnego lub opracowania wtórnego niezidentyfikowanego w ramach przeglądu baz danych, pracę tę włączano dodatkowo, o ile spełniała kryteria włączenia przedstawione powyżej. Na podstawie referencji odnalezionych prac zidentyfikowano 18 publikacji, które również oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Spośród tych prac do niniejszego przeglądu włączono 6 publikacji.

Ostatecznie w analizie wykorzystano badania pierwotne, w których przedstawiono wartości użyteczności związane z wystąpieniem epizodu hipoglikemii w zależności od stopnia nasilenia hipoglikemii i pory jej występowania w przeliczeniu na epizod hipoglikemii, wartości użyteczności związane z elastycznością dawkowania oraz wartości użyteczności zyskanej w wyniku terapii insuliną degludec. W przypadku odnalezionych opracowań wtórnych ograniczono się do przedstawienia wykazu publikacji, z których korzystano przy wyznaczaniu wartości użyteczności.

Wszystkie prace spełniające kryteria włączenia scharakteryzowano poniżej.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Ryc. 36. Wykaz prac włączonych do niniejszego przeglądu użyteczności przedstawiono w Tab. 107. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu przedstawiono w Tab. 108.

Ryc. 36. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu.



W wyniku przeglądu zidentyfikowano 26 opracowań wtórnych. W Tab. 104 przedstawiono wykaz publikacji, na podstawie których przyjęto wartości użyteczności wykorzystane w badaniach wtórnych.

Tab. 104. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach wtórnych.

Nr	Badanie	Wartości użyteczności na podstawie badania:
Badania zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego		
1	Ali 2008	Palmer 2004b, Currie 2006
2	Bergenheim 2012	Marrett 2009, Davis 2010
3	Davies 2012	Currie 1998
4	Ericsson 2013	Evans 2013a, Evans 2013b
5	Evans 2015	Evans 2013a, Currie 2006, Boye 2011, Evans 2013b
6	Grzeszczak 2012	Currie 2006
7	Huetson 2015	Beaudet 2012
8	Kiadaliri 2014	Ericsson 2013, Evans 2013a
9	Lauridsen 2014	Evans 2013a
10	Morales 2015	Evans 2014
11	Palmer 2004a	Palmer 2004b, A1HW 2003, Tengs 2000, Clarke 2002, NICE TA53
12	Palmer 2007	Palmer 2004b, Clarke 2002, Currie 2005, NICE TA53
13	Pfohl 2012	Currie 2006, McEwan 2007
14	Pratoonsoot 2009	Clarke 2002, Tengs 2000, A1HW 2003, Currie 2005
15	Ray 2007	Clarke 2002, A1HW 2003, Tengs 2000
16	Roze 2005	NICE TA53, Clarke 2002, A1HW 2003, Tengs 2000,
17	Schwarz 2008	Clarke 2002, Clarke 2004, Lundkvist 2005
18	Shearer 2004	Bagust 2002
19	Sinha 2010	Schwartz 2008, Amori 2007, Lundkvist 2005
20	Tunis 2010	Currie 2005
21	Valentine 2007	Palmer 2004b, Davies 2005, NICE TA53
22	Valentine 2006	Palmer 2004b, Davies 2005, NICE TA53
Badania zidentyfikowane na podstawie referencji odnalezionych doniesień		
1	Clarke 2004	Clarke 2002
2	Evans 2014	Freemantle 2013, Evans 2013a, Boye 2011, Evans 2013b
3	McEwan 2007	Currie 2006
4	Palmer 2004b	Clarke 2002, NICE TA53

W ramach przeprowadzonego przeglądu użyteczności oraz na podstawie odnalezionych opracowań wtórnych zidentyfikowano 8 badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia, w tym 5 badań raportujących wartości użyteczności związane z wystąpieniem epizodu hipoglikemii, 2 badania przedstawiające wartości użyteczności związane z elastycznością dawkowania oraz 1 badanie, w którym przedstawiono użyteczność zyskaną w wyniku terapii insuliną degludec w porównaniu do innej terapii.

Wartości użyteczności związane z wystąpieniem epizodu hipoglikemii

Wykaz badań oraz przedstawione w nich wartości użyteczności dla hipoglikemii zestawiono w Tab. 105. W przypadku, gdy w badaniu jakość życia oceniana była za pomocą więcej niż jednego kwestionariusza ograniczono się do przedstawienia wyników wyłącznie z kwestionariusza EQ-5D, z uwagi na to, że był on najczęściej wykorzystywany.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie Evans 2013 wykorzystane w ramach analizy wrażliwości (patrz rozdz. 3.3.6.3). Odnaleziono również publikację Harris 2014, w której przedstawiono wyniki dotyczące populacji kanadyjskiej z badania Evans 2013, w związku z czym nie wykorzystano ich w niniejszej analizie.

W badaniach Currie 2006, Marrett 2009 i Shingler 2014 przedstawiono wartości użyteczności dla stanu bez hipoglikemii oraz dla stanów z ciężką lub bardzo ciężką hipoglikemią. W żadnym spośród powyższych badań nie przedstawiono wyników w postaci spadku użyteczności w przeliczeniu na epizod hipoglikemii, jak również nie przedstawiono danych, na podstawie których wartość ta mogłaby zostać wyznaczona. A zatem wykorzystanie wyników z tych badań w analizie wrażliwości nie było możliwe.

Nie odnaleziono również alternatywnych wartości użyteczności związanych z wystąpieniem epizodu nieciężkiej dziennej lub nieciężkiej nocnej hipoglikemii.

Tab. 105. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych w ramach przeglądu wartości użyteczności związanych z wystąpieniem epizodu hipoglikemii.

Lp	Badanie	Cukrzyca	Liczba pacjentów	Terapia	Źródło/metoda pomiaru	Wartości użyteczności	Czy wykorzystano w analizie?
Badania pierwotne zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego							
1	Evans 2013	T1DM i T2DM	T1: 551 T2: 1603	bd	TTO	<p>Spadek użyteczności w T1 (w przeliczeniu na jeden epizod na rok):</p> <ul style="list-style-type: none"> • epizod nieciężkiej dziennej hipoglikemii: 0,004 [0,001-0,006]. • epizod nieciężkiej nocnej hipoglikemii: 0,008 [0,005-0,011]. • epizod ciężkiej dziennej hipoglikemii: 0,047 [0,033-0,062]. • epizod ciężkiej nocnej hipoglikemii: 0,051 [0,037-0,065]. <p>Spadek użyteczności w T2 (w przeliczeniu na jeden epizod na rok):</p> <ul style="list-style-type: none"> • epizod nieciężkiej dziennej hipoglikemii: 0,005 [0,003-0,006]. • epizod nieciężkiej nocnej hipoglikemii: 0,007 [0,005-0,010]. • epizod ciężkiej dziennej hipoglikemii: 0,060 [0,051-0,069]. • epizod ciężkiej nocnej hipoglikemii: 0,078 [0,067-0,089]. 	Tak. Wartości z publikacji Evans 2013 przyjęto za autorami oryginalnego modelu, patrz rozdz. 3.3.6.3
2	Harris 2014	T1DM i T2DM	Ogółem: 1696 T1: 99 T2: 306	bd	TTO	<p>Delement użyteczności w T1 (w przeliczeniu na epizod hipoglikemii):</p>	Nie. Publikacja przedstawia wyniki z

Lp	Badanie	Cukrzyca	Liczba pacjentów	Terapia	Źródło/metoda pomiaru	Wartości użyteczności	Czy wykorzystano w analizie?
						<ul style="list-style-type: none"> • epizod nieciężkiej dziennej hipoglikemii: -0,0030 [-0,0009; -0,0054]. • epizod nieciężkiej nocnej hipoglikemii: -0,0052 [-0,0027; -0,0082]. • epizod ciężkiej dziennej hipoglikemii: -0,0277 [-0,0088; -0,0499]. • epizod ciężkiej nocnej hipoglikemii: -0,0657 [-0,0212; -0,1219]. Dekrement użyteczności w T2 (w przeliczeniu na epizod hipoglikemii): <ul style="list-style-type: none"> • epizod nieciężkiej dziennej hipoglikemii: -0,0028 [0,0001; -0,0057]. • epizod nieciężkiej nocnej hipoglikemii: -0,0076 [-0,0046; -0,0109]. • epizod ciężkiej dziennej hipoglikemii: -0,0726 [-0,0493; -0,0983]. • epizod ciężkiej nocnej hipoglikemii: -0,0826 [-0,0568; -0,1103]. 	badania Evans 2013 dla populacji kanadyjskiej.
3	Shingler 2014	T2DM	100	bd	TTO	Użyteczność dla stanu bez hipoglikemii: <ul style="list-style-type: none"> • 0,92 (95% CI: 0,90-0,94). Użyteczność dla stanu z ciężką hipoglikemią: <ul style="list-style-type: none"> • 0,77 (95% CI: 0,73-0,81). 	Nie – patrz powyżej. Oszacowany spadek użyteczności wynosi 0,15.
Badania pierwotnie zidentyfikowane w ramach przeglądu referencji odnalezionych doniesień							
1	Currie 2006	T1DM i T2DM	Ogółem: 1187 (w tym pacjenci z T1:	częściowo po insulinie	EQ-5D	Bez objawów hipoglikemii: <ul style="list-style-type: none"> • T1DM: 0,644 (SD=0,34). • T2DM: 0,711 (SD=0,281). 	Nie – patrz powyżej. Oszacowany spadek użyteczności związany z wystąpieniem

Lp	Badanie	Cukrzyca	Liczba pacjentów	Terapia	Źródło/metoda pomiaru	Wartości użyteczności	Czy wykorzystano w analizie?
			419, pacjenci z T2: 768]			Wystąpienie najcięższego epizodu ciężkiej hipoglikemii: <ul style="list-style-type: none"> • T1DM: 0,522 (SD=0,422). • T2DM: 0,467 (SD=0,326). 	najcięższego epizodu ciężkiej hipoglikemii wynosi 0,122 w T1DM oraz 0,244 w T2DM.
2	Marrett 2009	T2DM	Ogółem: 1984	OAD	EQ-5D	Użyteczność dla stanu bez hipoglikemii: <ul style="list-style-type: none"> • 0,86 (SD=0,16). Użyteczność dla stanu z ciężką/bardzo ciężką hipoglikemią: <ul style="list-style-type: none"> • 0,67 (SD=0,24). 	Nie – patrz powyżej. Oszacowany spadek użyteczności wynosi 0,19.

Wartości użyteczności związane z elastycznością dawkowania w cukrzycy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano pracę **Boye 2011**, na podstawie której przyjęto za autorami oryginalnego modelu wartości użyteczności związanej z elastycznością dawkowania dla analizy podstawowej (patrz rozdz. 3.3.6.2).

Celem pracy **Boye 2011** było zidentyfikowanie użyteczności oraz dekrementu użyteczności dla trzech atrybutów z związanych z terapiami wymagającymi wstrzyknięć:

- częstość dawkowania,
- elastyczność dawkowania,
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Badanie przeprowadzono w populacji 151 pacjentów. Wartość użyteczności związanej z elastycznością dawkowania oszacowano jako różnicę użyteczności dwóch stanów:

- brak reakcji w miejscu podania, wstrzyknięcia każdego dnia, elastyczność dawkowania,
- brak reakcji w miejscu podania, wstrzyknięcia każdego dnia, brak elastyczności dawkowania.

Oszacowana wartość użyteczności zyskanej w związku z elastycznością dawkowania wyniosła 0,006 (SD=0,163), $p < 0,05$

Celem badania **Evans 2013** była ocena wpływu braku elastycznego dawkowania, częstych wstrzyknięć oraz częstych testów SMBG na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) z wykorzystaniem metody handlowania czasem. Badanie prowadzone było w Kanadzie, Szwecji i USA i obejmowało 2465 pacjentów z populacji ogólnej, 274 pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz 417 pacjentów z cukrzycą typu 2. Respondenci oceniali:

- stany zdrowia w cukrzycy,
- testy SMBG,
- wstrzyknięcia insuliny bazowej (terapia wyłącznie insuliną bazową lub w schemacie 'basal-bolus'):
 - o raz dziennie, elastyczne dawkowanie,
 - o raz dziennie, brak elastycznego dawkowania,
 - o dwa razy dziennie, brak elastycznego dawkowania.

Wyniki uzyskane w ww. badaniu przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 106).

W zidentyfikowanej w ramach przeglądu analiz ekonomicznych publikacji **Ericsson 2013** wykorzystano wartości dekrementu użyteczności dla braku elastycznego dawkowania na podstawie wyników z badania **Evans 2013**. Wartości te wyniosły 0,015 zarówno dla cukrzycy typu 1, jak i cukrzycy typu 2.

W ramach analizy wrażliwości w publikacji **Evans 2013** przyjęto alternatywne wartości użyteczności związanej z elastycznym dawkowaniem. Wartości przyjęto na podstawie

wyników dla porównania QDE vs QD w populacji ogólnej (wariant 1) oraz w populacji pacjentów z cukrzycą (wariant 2).

Tab. 106. Wyniki z badania Evans 2013 – elastyczność dawkowania.

Porównanie	Terapia wyłącznie insuliną bazową		Terapia w schemacie 'basal-bolus'	
	n	użyteczność (95% CI)	n	użyteczność (95% CI)
Populacja ogólna				
QDE vs QD	1 121	0,016 (0,011; 0,022)	1 144	0,013 (0,007; 0,020)
QD vs BID		0,039 (0,032; 0,046)		0,022 (0,016; 0,028)
QDE vs BID		0,055 (0,048; 0,063)		0,036 (0,029; 0,043)
Populacja pacjentów z cukrzycą*				
QDE vs QD	192	0,015 (0,004; 0,027)	465	0,004 (-0,006; 0,014)
QD vs BID		0,042 (0,025; 0,061)		0,021 (0,013; 0,031)
QDE vs BID		0,057 (0,040; 0,076)		0,025 (0,015; 0,035)

* populacja pacjentów z cukrzycą (pytania dot. terapii wyłącznie insuliną bazową) obejmowała 192 pacjentów z cukrzycą typu 2; populacja pacjentów z cukrzycą (pytania dot. terapii w schemacie 'basal-bolus') obejmowała 265 pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz 200 pacjentów z cukrzycą typu 2.

QDE – wstrzyknięcia raz dziennie, elastyczne dawkowanie, QD – wstrzyknięcia raz dziennie, brak elastycznego dawkowania, BID – wstrzyknięcia dwa razy dziennie, brak elastycznego dawkowania.

Wartości użyteczności zyskanej w wyniku terapii insuliną degludec

W wyniku przeprowadzonego przeglądu użyteczności zyskanej w wyniku terapii insuliną degludec w porównaniu do innej terapii zidentyfikowano opracowanie wtórne **Freemantle 2013**. Wartość użyteczności zyskanej w wyniku terapii IDeg w porównaniu z terapią IGLar przedstawiona w publikacji Freemantle 2013 wykorzystana została w analizie podstawowej (patrz rozdz. 3.3.6.1). W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono alternatywnych wartości dla ww. parametru.

Tab. 107. Wykaz prac włączonych do przeglądu użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania wtórne zidentyfikowane w ramach przeglądu – hipoglikemia		
1	Ali 2008	Ali M, White J, Lee CH, Palmer JL, Smith-Palmer J, Fakhoury W, Valentine WJ. Therapy conversion to biphasic insulin aspart 30 improves long-term outcomes and reduces the costs of type 2 diabetes in Saudi Arabia. <i>J Med Econ.</i> 2008;11(4):651-70.
2	Bergenheim 2012	Bergenheim K, Williams SA, Bergeson JG, Stern L, Sriprasert M. US Cost-Effectiveness of Saxagliptin in Type 2 Diabetes Mellitus. <i>The American Journal of Pharmacy Benefits</i> January/February 2012.
3	Davies 2012	Davies MJ1, Chubb BD, Smith IC, Valentine WJ. Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in Type 2 diabetes mellitus. <i>Diabet Med.</i> 2012 Mar;29(3):313-20.
4	Ericsson 2013	Ericsson Å, Pollock R.F, Hunt B., et al. (2013). Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. <i>Journal of Medical Economics</i> 16(12):1442-52.
5	Evans 2015	Evans M, Wolden M, Guldgaard J, Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes mellitus in the UK. <i>J Med Econ.</i> 2015 Jan;18(1):56-68.
6	Grzeszczak 2012	Grzeszczak W., Czupryniak L., Kolasa K., et al. (2012). The cost-effectiveness of saxagliptin versus NPH insulin when used in combination with other oral antidiabetes agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. <i>Diabetes Technology & Therapeutics</i> 14(1):65-73.
7	Huetson 2015	Huetson P, Palmer JL, Levorsen A, Fournier M, Germe M, McLeod E. Cost-effectiveness of once daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide compared to bolus insulin both in combination with basal insulin for the treatment of patients with type 2 diabetes in Norway. <i>J Med Econ.</i> 2015 Jun 1:1-13.
8	Kiadaliri 2014	Kiadaliri, A.A., Gerdtham, U.G., Eliasson, B., et al. (2014). Cost-Utility Analysis of Glucagon-Like Peptide-1 Agonists Compared with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors or Neutral Protamine Hagedorn Basal Insulin as Add-On to Metformin in Type 2 Diabetes in Sweden. <i>Diabetes Therapy</i> 5:591-607.
9	Lauridsen 2014	Lauridsen JT, Lønborg J, Guldgaard J, Jensen HH. Diminishing marginal disutility of hypoglycaemic events: results from a time trade-off survey in five countries. <i>Qual Life Res.</i> 2014 Nov;23(9):2645-50.
10	Morales 2015	Morales C, de Luis D, de Arellano AR, Ferrario MG, Lizán L. Cost-Effectiveness Analysis of Insulin Detemir Compared to Neutral Protamine Hagedorn (NPH) in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Spain. <i>Diabetes Ther.</i> 2015 Dec;6(4):593-610.
11	Palmer 2004	Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Smith I, Witttrup-Jensen KU. Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on meta-analysis results of four clinical trials. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2004 Nov;20(11):1729-46.
12	Palmer 2007	Palmer AJ, Valentine WJ, Ray JA, Foos V, Lurati F, Smith I, Lamunert M, Roze S. An economic assessment of analogue basal-bolus insulin versus human basal-bolus insulin in subjects with type 1 diabetes in the UK. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2007 Apr;23(4):895-901.
13	Pfohl 2012	Pfohl M, Schädlich PK, Dippel FW, Koltermann KC. Health economic evaluation of insulin glargine vs NPH insulin in intensified conventional therapy for type 1 diabetes in Germany. <i>J Med Econ.</i> 2012;15(Suppl 2):14-27.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
14	Pratoomsoot 2009	Pratoomsoot C, Smith HT, Kalskar A, Boye KS, Arellano J, Valentine WJ. An estimation of the long-term clinical and economic benefits of insulin lispro in Type 1 diabetes in the UK. <i>Diabet Med.</i> 2009 Aug;26(8):803-14.
15	Ray 2007	Ray JA, Boye KS, Yurgin N, Valentine WJ, Roze S, McKendrick J, Tucker DM, Foos V, Palmer AJ. Exenatide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK: a model of long-term clinical and cost outcomes. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2007 Mar;23(3):609-22.
16	Roze 2005	Roze S, Valentine WJ, Zakrzewska, K.E., et al. (2005). Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of Type 1 diabetes in the UK. <i>Diabetic Medicine</i> 22(9):1239-1245.
17	Schwarz 2008	Schwarz B, Gouveia M, Chen J, et al. (2008). Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 10(Suppl 1):43-55.
18	Shearer 2004	Shearer A, Bagust A, Sanderson D, Heller S, Roberts S. Cost-effectiveness of flexible intensive insulin management to enable dietary freedom in people with Type 1 diabetes in the UK. <i>Diabet Med.</i> 2004 May;21(5):460-7.
19	Simha 2010	Simha A, Rajan M, Hoerger T, Pogach L. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes. <i>Diabetes Care.</i> 2010 Apr;33(4):695-700.
20	Tunis 2010	Tunis SL, Sauriol L, Minshall ME. Cost effectiveness of insulin glargine plus oral anti-diabetes drugs compared with premixed insulin alone in patients with type 2 diabetes mellitus in Canada. <i>Appl Health Econ Health Policy.</i> 2010;8(4):267-80.
21	Valentine 2007	Valentine WJ, Erny-Albrecht KM, Ray JA, Roze S, Cobden D, Palmer AJ. Therapy conversion to insulin detemir among patients with type 2 diabetes treated with oral agents: a modeling study of cost-effectiveness in the United States. <i>Adv Ther.</i> 2007 Mar-Apr;24(2):273-90.
22	Valentine 2006	Valentine, WJ., Palmer, A.J., Erny-Albrecht, K.M., et al. (2006). Cost-effectiveness of basal insulin from a US health system perspective: comparative analyses of detemir, glargine, and NPH. <i>Advances in Therapy</i> 23(2):191-207.
Badania wtórnie zidentyfikowane w ramach przeglądu referencji odnalezionych doniesień – hipoglikemia		
1	Clarke 2004	Clarke P.M., Gray A.M., Briggs A., et al. (2004). A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). <i>Diabetologia</i> 47(10):1747-1759.
2	Evans 2014	Evans, M., Wolden, M., Gundgaard, J., et al. (2014). Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin – from the UK health care cost perspective. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 16(4):366-375.
3	McEwan 2007	McEwan P., Poole C.D., Tetlow T., et al. (2007). Evaluation of the cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of type 1 diabetes in UK. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 23(1):S7-S19.
4	Palmer 2004b	Palmer A.J., Roze S., Valentine WJ., et al. (2004). 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. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 20(Suppl. 1):S5-S26.
Badania pierwotnie zidentyfikowane w ramach przeglądu – hipoglikemia		

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Evans 2013a	Evans M., Khunti K., Mamdani M., et al. (2013). Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 11:90.
2	Harris 2014	Harris S., Mamdani M., Galbo-Jørgensen C.B., et al. (2014). The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey. <i>Canadian Journal of Diabetes</i> 38(1):45-52.
3	Shingler 2014	Shingler, S., Fortham, B., Evans, M., et al. (2014). Utilities for treatment-related adverse events in type 2 diabetes. <i>Journal of Medical Economics</i> 18(1):45-55.
Badania pierwotne zidentyfikowane w ramach przeglądu referencji odnalezionych doniesień – hipoglikemia		
1	Currie 2006	Currie C.J., Morgan C.L., Poole C.D., et al. (2006). Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 22(8):1523-34.
2	Marrett 2009	Marrett E., Stargardt T., Mavros P., et al. (2009). Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 11(12):1138-44.
Badania pierwotne zidentyfikowane w ramach przeglądu - elastyczność dawkowania		
1	Boye 2011	Boye, K.S., Matza, L.S., Walter, K.N., et al. (2011). Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes. <i>European Journal of Health Economics</i> 12(3):219-230.
2	Evans 2013b	Evans, M., Jensen, H.H., Bogelund, M., et al. (2013). Flexible insulin dosing improves health-related quality-of-life (HRQoL): A time trade-off survey. <i>Journal of Medical Economics</i> 16(11):1357-1365.
Badania pierwotne zidentyfikowane w ramach przeglądu – użyteczność zyskana w wyniku terapii insuliną degludec		
1	Freemantle 2013	Freemantle, N., Evans, M., Christensen, T., et al. (2013). A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: A meta-analysis of phase 3 trials. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 15(6):564-571.

Tab. 10B. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności stanów zdrowia

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego		
1	Bech P, Moses R, Gomis R. The effect of prandial glucose regulation with repaglinide on treatment satisfaction, wellbeing and health status in patients with pharmacotherapy naïve Type 2 diabetes: a placebo-controlled, multicentre study. <i>Qual Life Res.</i> 2003 Jun;12(4):413-25.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
2	Matza L.S., Boye K.S., Yurgin N., et al. (2007). Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. <i>Quality of Life Research</i> 16(7):1251-65.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
3	Scuffham, P., Carr, L. (2003). The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. <i>Diabetic Medicine</i> 20(7):586-93.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
4	Secnik Boye K, Matza LS, Oglesby A, Malley K, Kim S, Hayes RP, Brodows R. Patient-reported outcomes in a trial of exenatide and insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2006 Oct 11;4:80.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
5	Suh DC, Aagren M. Cost-effectiveness of insulin detemir: a systematic review. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2011 Dec;11(6):641-55.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
6	Vijan S, Sussman JB, Yudkin JS, Hayward RA. Effect of patients' risks and preferences on health gains with plasma glucose level lowering in type 2 diabetes mellitus. <i>JAMA Intern Med.</i> 2014 Aug;174(8):1227-34.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
Badania zidentyfikowane w ramach referencji odnalezionych doniesień		
1	Anonri RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. <i>JAMA.</i> 2007 Jul 11;298(2):194-206.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.
2	Australian Institute of Health and Welfare. <i>The Burden of Disease and Injury in Australia, 2003.</i>	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
3	Bagust A, Wilson E, Downs KE, Perry AS, Harrison DJ. Utility and quality of life in the CODE-2 study for Type 2 diabetes. <i>Diabetes</i> 2002; 51 (Suppl. 2):A270.	Abstrakt konferencyjny.
4	Beaudet A, Clegg JP, Lloyd A. PDB54 Systematic Literature Review of Utility Values Associated With Type 2 Diabetes-Related Complications. <i>Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> 15(7), A503.1-11-2012.	Abstrakt konferencyjny.
5	Clarke P, Gray A, Holman R. (2002). Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Medical Decision Making</i> 22:340-349.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
6	Currie CJ, Morgan CL, Peters JR. The epidemiology and cost of inpatient care for peripheral vascular disease, infection, neuropathy, and ulceration in diabetes. <i>Diabetes Care.</i> 1998 Jan;21(1):42-8.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
7	Currie CJ, Morrissey M, Peters JR, et al. The impact of health-related quality of life (EQ-5 index) in people with type 1 diabetes who experience severe hypoglycaemia [abstract]. <i>Diabetologia</i> 2005; 48: A292-3.	Abstrakt konferencyjny.
8	Davies R, Wittrop-Jensen KU, Peters JR, Morrissey M, Currie CJ. The impact on health-related quality of life (EQ-5Dindex) in people with type 1 diabetes who experience severe hypoglycemia. <i>Eur Assoc Study Diabetes.</i> 2005.	Abstrakt konferencyjny.
9	Davis WA. Cost-effectiveness analysis: Compared with glyburide, sitagliptin associated with incremental cost-effectiveness ratio of	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wyłączenia
	\$169,572 per QALY and exenatide with \$278,935 per QALY as second-line treatment in adult diabetics in the USA. <i>Evid Based Med.</i> 2010 Apr;15(2):40-1.	
10	Lundkvist J., Berne C., Bolinder B., et al. (2005). The economic and quality of life impact of hypoglycemia. <i>The European Journal of Health Economics</i> 50:197-202.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
11	Tengs T.O., Wallace A. (2000). One Thousand Health-Related Quality-of-Life Estimates. <i>Medical Care</i> 38(6):583-637. Brak wartości użyteczności dla epizodów hipoglikemii w zależności od stopnia ciężkości i pory występowania hipoglikemii.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.
12	NICE (2002). Technology appraisal guidance 53. Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes – insulin glargine.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności.

9 Aneks 3. Przegląd systematyczny dot. prawdopodobieństwa zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań obserwacyjnych dotyczących prawdopodobieństwa zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii. Przeglądem objęto bazę PubMed, Embase i *The Cochrane Library*. Data przeszukiwania bazy to 26.02.2016 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 109, Tab. 110, Tab. 111.

Tab. 109. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 2016.02.26.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	hypoglycemia [Mesh]	23 954
#2	hypoglycemia	40 160
#3	hypoglycaemia	40 160
#4	#1 OR #2 OR #3	40 160
#5	severe	719 037
#6	serious	197 910
#7	major	1 100 878
#8	#5 OR #6 OR #7	1 924 090
#9	#4 AND #8	8 245
#10	mortality	951 399
#11	death	660 520
#12	#10 OR #11	1 427 484
#13	#9 AND #12	1 463
#14	observational study	56 844
#15	#13 AND #14	38

Tab. 110. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – 2016.02.26.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	hypoglycaemia/exp OR hypoglycemia/exp	71 816
#2	hypoglycemia	69 179
#3	hypoglycaemia	13 276
#4	#1 OR #2 OR #3	71 816
#5	severe	981 917
#6	serious	270 906
#7	major	3 696 326
#8	#5 OR #6 OR #7	4 627 085
#9	#4 AND #8	22 180
#10	mortality	1 040 060
#11	death	887 020
#12	#10 OR #11	1 707 744

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#13	#9 AND #12	3 783
#14	observational study	152 747
#15	#13 AND #14	181
#16	#15 AND [embase]/lim	180

Tab. 111. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane – 2016.02.26.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Hypoglycemia] explode all trees	1 379
#2	hypoglycemia	4 565
#3	hypoglycemia	1 831
#4	#1 OR #2 OR #3	5 403
#5	severe:ti,ab,kw	49 966
#6	serious:ti,ab,kw	20 471
#7	major:ti,ab,kw	107 639
#8	#5 OR #6 OR #7	162 690
#9	#4 AND #8	2 260
#10	mortality:ti,ab,kw	34 145
#11	death:ti,ab,kw	26 058
#12	#10 OR #11	51 535
#13	#9 AND #12	320
#14	'observational study':ti,ab,kw	7 833
#15	#13 AND #14	28

Włączano publikacje spełniające następujące kryteria:

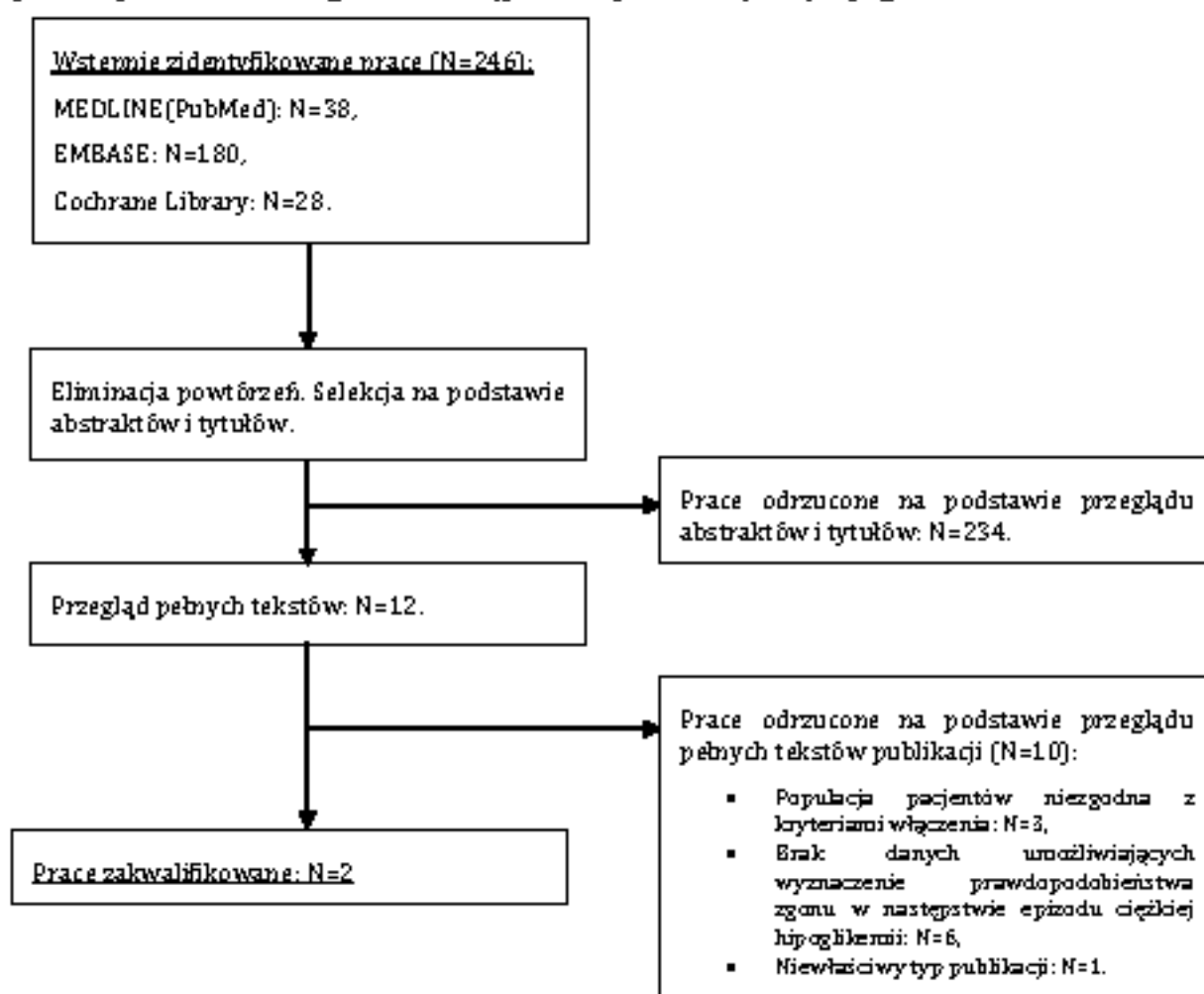
- badania obserwacyjne, na podstawie których możliwe było oszacowanie prawdopodobieństwa zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii,
- u dorosłych pacjentów z cukrzycą z przewagą rasy kaukaskiej;
- publikacja w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Wykluczono:

- badania przeprowadzone w specyficznych subpopulacjach chorych: dzieci, kobiety w ciąży, wyłącznie osoby starsze, pacjenci z chorobami współtowarzyszącymi, w tym m.in. chorobami serca, chorobami neurologicznymi, sepsą, po operacji itp.;
- badania przeprowadzone w grupie pacjentów w krytycznie chorych przebywających na oddziale intensywnej terapii;
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Selekcji badań dokonywano niezależnie od siebie dwóch badaczy ([REDACTED]). W toku przeszukiwania baz danych oceniono wstępnie 246 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po wykluczeniu powtórzeń i poddaniu abstraktów uzyskanych wyników szczegółowej analizie, zakwalifikowano 12 artykułów do analizy w oparciu o pełny tekst. Wykluczono publikacje, które uniemożliwiały wyznaczenie prawdopodobieństwa zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą. Odnaleziono 2 prace spełniające predefiniowane kryteria włączenia. Diagram selekcji prac przedstawiono na Ryc. 37. Wykaz prac włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 113, natomiast wykluczonych z przeglądu - w Tab. 114.

Ryc. 37. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dot. prawdopodobieństwa zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii.



Celem retrospektywnego obserwacyjnego badania Barranco 2015 było oszacowanie częstości występowania ciężkiej hipoglikemii oraz kosztów jej leczenia w Andaluzji (Hiszpania). W badaniu raportowano 8 683 epizodów ciężkiej hipoglikemii, w wyniku których nastąpiło 28 zgonów. Ograniczeniem badania jest fakt, że nie wszystkie epizody

wystąpiły u pacjentów z cukrzycą. Niemniej jednak, badanie włączono do niniejszej analizy, ponieważ na podstawie danych z publikacji można stwierdzić, że chorzy z cukrzycą stanowili zdecydowaną większość (ponad 90%).

Celem badania Orchard 2015 było zbadanie związku pomiędzy intensywnym leczeniem chorych z cukrzycą typu 1 i długoterminową umieralnością. Zgodnie z wynikami badania, w populacji 1 441 pacjentów wystąpiło 9 zgonów z powodu hipoglikemii (domyślnie założono, że chodzi o ciężką hipoglikemię).

Tab. 112. Prawdopodobieństwo zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii.

Nr	Oznaczenie	Populacja	Prawdopodobieństwo zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii
1	Barranco 2015	> 90% pacjentów z cukrzycą	0,32% (28 zgonów na 8 683 epizodów ciężkiej hipoglikemii)
2	Orchard 2015	pacjenci z cukrzycą typu 1	0,62% (9 zgonów z powodu hipoglikemii w populacji 1441 pacjentów)

Tab. 113. Wykaz prac włączonych do przeglądu dot. prawdopodobieństwa zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Barranco 2015	Barranco RJ, Gomez-Peralta F, Abreu C, Delgado M, Palomares R, Romero F, Morales C, de la Cal MA, Garcia-Almeida JM, Pasquel F, Umpierrez GE. Incidence and care-related costs of severe hypoglycaemia requiring emergency treatment in Andalusia (Spain): the PAUEPAD project. <i>Diabet Med</i> . 2015 Nov;32(11):1520-6.
2	Orchard 2015	Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund JY, Lachin JM, Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. <i>JAMA</i> . 2015 Jan 6;313(1):45-53.

Tab. 114. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu dot. prawdopodobieństwa zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Badawi O, Waite M.D., Fuhrman S.A., et al. (2012). Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. <i>Critical Care Medicine</i> 40(12):3180-8.	Populacja pacjentów niezgodna z kryteriami włączenia (<5% chorych z cukrzycą).
2	Beuhler M.C., Spiller H.A., Aleguas A. (2013). Demographics and outcome of unintentional insulin overdoses managed by three poison centers. <i>Clinical Toxicology</i> 51(8):789-93.	Brak danych umożliwiających wyznaczenie prawdopodobieństwa zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii.
3	Bordier L, Buysschaert M, Bauduceau B, Doucet J, Verry C, Lassmann Vague V, Le Floch JP; SFD/SFGG Intergroup. Predicting factors of hypoglycaemia in elderly type 2 diabetes patients: Contributions of the GERODIAB study. <i>Diabetes Metab</i> . 2015 Sep;41(4):301-3.	Brak danych umożliwiających wyznaczenie prawdopodobieństwa zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii. Pacjenci w średnim wieku 77 lat (wszyscy ≥ 70 lat).
4	Brutsaert E., Carey M., Zonszein J. (2014). The clinical impact of inpatient hypoglycemia. <i>Journal of Diabetes and its Complications</i> 28(4):565-72.	Niewłaściwy typ publikacji (przeгляд).
5	Elwen FR, Huskinson A, Clapham L, Bottomley MJ, Heller SR, James C, Abbas A, Baxter P, Ajjan RA. An observational study of patient characteristics and mortality following hypoglycemia in the community. <i>BMJ Open Diabetes Res Care</i> . 2015 Jun 30;3(1):e000094.	Brak danych umożliwiających wyznaczenie prawdopodobieństwa zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii (raportowano zgon w ciągu 1 roku od wystąpienia ciężkiej hipoglikemii – bezpośrednia przyczyna zgonu mogła być inna).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
6	Laires PA, Conceição J, Araújo F, Dorés J, Silva C, Radican L, Nogueira A. The cost of managing severe hypoglycemic episodes in Type 2 diabetic patients. <i>Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research</i> 2015.	Brak danych umożliwiających wyznaczenie prawdopodobieństwa zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii. Pacjenci w średnim wieku 76,2 lat.
7	Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, et al. (2014). National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. <i>JAMA Internal Medicine</i> 174(7):1116-24.	Brak danych umożliwiających wyznaczenie prawdopodobieństwa zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii. Publikacja dotyczy wyłącznie pacjentów powyżej 65. roku życia.
8	Orford NR, Bailey M, Kaukonen K, et al. (2014). Glycaemic control and long-term outcomes following transition from modified intensive insulin therapy to conventional glycaemic control. <i>Anaesthesia and Intensive Care</i> 42(2):239-47.	Populacja pacjentów nie-zgodna z kryteriami włączenia (<20% chorych z cukrzycą).
9	Park S, Kim DG, Suh GY, et al. (2012). Mild hypoglycemia is independently associated with increased risk of mortality in patients with sepsis: a 3-year retrospective observational study. <i>Critical Care</i> 16(5):R189.	Populacja pacjentów nie-zgodna z kryteriami włączenia (32,6% pacjentów z cukrzycą). Publikacja dotyczy pacjentów z sepsą.
10	Sreeman S, Andersen M, Thorsted BL, et al. (2014). Increased Risk of Severe Hypoglycemic Events with Increasing Frequency of Non-severe Hypoglycemic Events in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. <i>Diabetes Therapy</i> 5(2):447-58.	Brak danych umożliwiających wyznaczenie prawdopodobieństwa zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii.

10 Aneks 4. Wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu

W tabeli poniżej przedstawiano ranking technologii opcjonalnych pod kątem wartości ilorazu kosztu i efektu. Do rankingowania przyjęto roczny horyzont czasowy oraz efekt zdrowotny w postaci 1,0 QALY.

Najkorzystniejsze współczynniki uzyskano dla:



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

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

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

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

10.1 Wariant [REDACTED]

W tabelach poniżej przedstawiano oszacowanie urzędowych cen zbytu dla insuliny degludec 1 500 j.m. i 1 800 j.m. przy których koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Do oszacowania ilorazów wykorzystano wyniki uzyskane w modelu ekonomicznym dla poszczególnych scenariuszy.

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

The image shows a large table with a grid of black and white cells. The table is mostly obscured by black redaction boxes. The visible portion shows a grid of approximately 15 columns and 15 rows. The top two rows are solid black. The remaining rows contain a pattern of black and white cells, with the rightmost two columns being shaded gray.

The table contains 12 columns and 15 rows of data. The majority of the cells are obscured by black redaction boxes. The final two columns on the right are shaded in light grey. Below the table, there are two additional rows of text, also partially redacted with black boxes.

The image shows a large table with a grid of cells. The cells are mostly black, indicating a lack of data or a specific value. There are some white cells in the first column, and some grey cells in the last two columns. The table is mostly obscured by black bars at the top and bottom.

The image shows a large table with a grid of cells. The cells are mostly black, indicating a lack of data or a specific value. There are some white cells in the first column, and a shaded gray area in the last two columns. The table is mostly obscured by black bars, suggesting redacted information.

11 Aneks 5. Wykaz refundowanych preparatów [26]

Tab. 138. Wykaz refundowanych preparatów.

Produkt	Opak.	EAN	UCZ	CHB	CD	LF	DŚ	Sprzedaż NFZ, n opak.
Paski do oznaczania glukozy we krwi refundowane za odpłatnością 30% w cukrzycy								
Abra, test paskowy,	50 pasków	5907581253625	30,13	31,64	38,9	38,9	11,67	200935
Accu-Chek Active, test paskowy,	50 pasków	4015630056316	31,1	32,66	39,92	39,01	12,61	2125889
Accu-Chek Go, test paskowy,	50 pasków	4015630056576	31,1	32,66	39,92	39,01	12,61	121639
Accu-Chek Performa, test paskowy,	50 pasków	4015630980987	30,24	31,75	39,01	39,01	11,7	1334416
Ascensia Entrust paski testowe, test paskowy,	50 pasków	5016003746208	30,78	32,32	39,58	39,01	12,27	353110
BTM SuperCheck 1, test paskowy,	50 pasków (2 fioł. po 25 szt.)	4719932588185	29,16	30,62	37,88	37,88	11,36	2834
CareSens N, test paskowy,	50 pasków	8809126640358	30,78	32,32	39,58	39,01	12,27	79339
Cera-Chek 1 Code, test paskowy,	50 pasków	8809242521845	30,13	31,64	38,9	38,9	11,67	45221
Contour Link paski testowe, test paskowy,	100 pasków	5016003707100	64,78	68,02	78,87	78,02	24,26	109554
Contour Plus, test paskowy,	50 szt.	5016003763403	30,78	32,32	39,58	39,01	12,27	854739
Contour TS paski testowe, test paskowy,	50 pasków	5016003183904	30,78	32,32	39,58	39,01	12,27	1520933
Diagnostic Gold Strip, test paskowy,	50 pasków	5906881862681	29,7	31,19	38,45	38,45	11,54	399321
DiagoCheck, test paskowy,	50 szt.	5907467581514	29,7	31,19	38,45	38,45	11,54	0
Diagomat Strip, test paskowy,	50 pasków	5906881862957	29,7	31,19	38,45	38,45	11,54	191275
Eusure Test Paskowy, test paskowy,	50 pasków	5907814464033	29,16	30,62	37,88	37,88	11,36	52114
Evercare, test paskowy,	50 pasków	5904378480035	31,32	32,89	40,15	39,01	12,84	280918
Evolution, test paskowy,	50 pasków (2 fioł. po 25 szt.)	8809115901385	28,51	29,94	37,2	37,2	11,16	31350
GlucoDr. auto, test paskowy,	50 pasków	8806128327010	29,65	31,13	38,39	38,39	11,52	4199
Glucocard 01 Sensor, test paskowy,	50 pasków	4987486785590	29,38	30,85	38,1	38,1	11,43	135850
Glucocard Vital Test Strip, test paskowy,	50 pasków	5028939000101	30,02	31,52	38,79	38,79	11,64	14678

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza ekonomiczna.

Produkt	Opak.	EAN	UCZ	CHB	CD	LF	DŚ	Sprzedż NFZ, n opak.
Glucosense, test paskowy,	50 pasków	5908222562274	30,24	31,75	39,01	39,01	11,7	462344
Gmate, test paskowy,	50 pasków	8809301161012	29,7	31,19	38,45	38,45	11,54	1797
Micr odot, test paskowy,	50 pasków	5060141250035	28,08	29,48	36,74	36,74	11,02	87858
One Touch Horizon, test paskowy,	50 pasków	4030841253507	30,78	32,32	39,58	39,01	12,27	4616
One Touch Select, test paskowy,	50 pasków	4030841213921	30,24	31,75	39,01	39,01	11,7	1189535
One Touch Select Plus, test paskowy,	50 pasków	4030841005427	30,56	32,09	39,35	39,01	12,04	93358
Optium Xido, test paskowy,	50 pasków	5021791707249	30,78	32,32	39,58	39,01	12,27	1098153
Rightest G8100, test paskowy,	50 pasków (2 fiol. po 25 szt.)	4710627333462	27	28,35	35,61	35,61	10,68	32166
Superior, test paskowy,	50 szt.	4713072980519	30,78	32,32	39,58	39,01	12,27	581
Wellion Sym Phar, test paskowy,	50 pasków	9120015788258	29,16	30,62	37,88	37,88	11,36	5062
iKall, test paskowy, test paskowy,	50 pasków	5908222562632	30,78	32,32	39,58	39,01	12,27	641026
Paski do oznaczania glukozy we krwi refundowane za odpłatnością ry czątkową we wskazaniach: Cukrzyca typu I; Pozostałe typy cukrzycy wymagające co najmniej 3 wstrzyknięć insuliny na dobę oraz terapia cukrzycy za pomocą pompy insulinowej								
Abra, test paskowy,	50 pasków	5907581253625	30,13	31,64	38,9	38,9	3,2	200935
Accu-Chek Active, test paskowy,	50 pasków	4015630056316	31,1	32,66	39,92	39,01	4,11	2125889
Accu-Chek Go, test paskowy,	50 pasków	4015630056576	31,1	32,66	39,92	39,01	4,11	121639
Accu-Chek Performa, test paskowy,	50 pasków	4015630980987	30,24	31,75	39,01	39,01	3,2	1334416
Ascensia Entrust paski testowe, test paskowy,	50 pasków	5016003746208	30,78	32,32	39,58	39,01	3,77	353110
BTM SuperCheck 1, test paskowy,	50 pasków (2 fiol. po 25 szt.)	4719932588185	29,16	30,62	37,88	37,88	3,2	2834
CareSens N, test paskowy,	50 pasków	8809126640358	30,78	32,32	39,58	39,01	3,77	79339
Cera-Chek 1 Code, test paskowy,	50 pasków	8809242521845	30,13	31,64	38,9	38,9	3,2	45221
Contour Link paski testowe, test paskowy,	100 pasków	5016003707100	64,78	68,02	78,87	78,02	7,25	109554
Contour Plus, test paskowy,	50 szt.	5016003763403	30,78	32,32	39,58	39,01	3,77	854739
Contour TS paski testowe, test paskowy,	50 pasków	5016003183904	30,78	32,32	39,58	39,01	3,77	1520933
Diagnostic Gold Strip, test paskowy,	50 pasków	5906881862681	29,7	31,19	38,45	38,45	3,2	399321
DiagoCheck, test paskowy,	50 szt.	5907467581514	29,7	31,19	38,45	38,45	3,2	0

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza ekonomiczna.

Produkt	Opak.	EAN	UCZ	CHB	CD	LF	DŚ	Sprzedż NFZ, n opak.
Diagomat Strip, test paskowy,	50 pasków	5906881862957	29,7	31,19	38,45	38,45	3,2	191275
Eusure Test Paskowy, test paskowy,	50 pasków	5907814464033	29,16	30,62	37,88	37,88	3,2	52114
Evercare, test paskowy,	50 pasków	5904378480035	31,32	32,89	40,15	39,01	4,34	280918
Evolution, test paskowy,	50 pasków (2 fiol. po 25 szt.)	8809115901385	28,51	29,94	37,2	37,2	3,2	31350
GlucoDr. auto, test paskowy,	50 pasków	8806128327010	29,65	31,13	38,39	38,39	3,2	4199
Glucocard 01 Sensor, test paskowy,	50 pasków	4987486785590	29,38	30,85	38,1	38,1	3,2	135850
Glucocard Vital Test Strip, test paskowy,	50 pasków	5028939000101	30,02	31,52	38,79	38,79	3,2	14678
Glucosense, test paskowy,	50 pasków	5908222562274	30,24	31,75	39,01	39,01	3,2	462344
Gmate, test paskowy,	50 pasków	8809301161012	29,7	31,19	38,45	38,45	3,2	1797
Micr odot, test paskowy,	50 pasków	5060141250035	28,08	29,48	36,74	36,74	3,2	87858
One Touch Horizon, test paskowy,	50 pasków	4030841253507	30,78	32,32	39,58	39,01	3,77	4616
One Touch Select, test paskowy,	50 pasków	4030841213921	30,24	31,75	39,01	39,01	3,2	1189535
One Touch Select Plus, test paskowy,	50 pasków	4030841005427	30,56	32,09	39,35	39,01	3,54	93358
Optium Xido, test paskowy,	50 pasków	5021791707249	30,78	32,32	39,58	39,01	3,77	1098153
Rightest GS100, test paskowy,	50 pasków (2 fiol. po 25 szt.)	4710627333462	27	28,35	35,61	35,61	3,2	32166
Superior, test paskowy,	50 szt.	4713072980519	30,78	32,32	39,58	39,01	3,77	581
Wellion Sym Phar, test paskowy,	50 pasków	9120015788258	29,16	30,62	37,88	37,88	3,2	5062
iKall, test paskowy, test paskowy,	50 pasków	5908222562632	30,78	32,32	39,58	39,01	3,77	641026
Insuliny długodziałające refundowane za odpłatnością 30% we wskazaniach: Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c ≥ 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca oznanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)								
Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml	5 wkł. po 3 ml (Penfil)	5909990005741	208,92	219,37	236,08	178,86	110,88	57451,7
Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł. po 3 ml	5909991201982	320,76	336,8	357,72	357,72	107,32	3039

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza ekonomiczna.

Produkt	Opak.	EAN	UCZ	CHB	CD	LF	DŚ	Sprzedż NFZ, n opak.
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990617555	172,8	181,44	198,15	178,86	72,95	157918,8
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	5909990895717	172,8	181,44	198,15	178,86	72,95	2831,6
Insuliny NPH refundowane za odpłatnością ryczałtową w cukrzycy								
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiola 10 ml	5909990852314	53,92	56,62	66,78	65,11	4,87	109
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3ml	5909990852413	80,87	84,91	97,66	97,66	4	154055,8
Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3ml	5909990246717	82,78	86,92	99,67	97,66	6,01	185701,4
Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3ml	5909990672448	80,46	84,48	97,23	97,23	4	51842
Polhumlin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3ml	5909991022525	80,46	84,48	97,23	97,23	4	52165,4
Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3ml	5909990348923	85,88	90,17	102,92	97,66	9,26	320346,4
Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3ml	5909990915019	85,68	89,96	102,71	97,66	9,05	2579,6
Mieszanki insulinowe refundowane za odpłatnością ryczałtową w cukrzycy								
Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3ml	5909990915613	85,68	89,96	102,71	97,66	9,05	3252,6
Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3ml	5909990238323	89,68	94,16	106,92	97,66	13,26	471754,6
Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3ml	5909990347124	90,94	95,49	108,24	97,66	14,58	63224,4
Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3ml	5909990348121	90,94	95,49	108,24	97,66	14,58	82344

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza ekonomiczna.

Produkt	Opak.	EAN	UCZ	CHB	CD	LF	DŚ	Sprzedż NFZ, n opak.
Polhumix Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022921	80,46	84,48	97,23	97,23	4	4332,6
Polhumix Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023027	80,46	84,48	97,23	97,23	4	138758,5
Polhumix Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023126	80,46	84,48	97,23	97,23	4	8396,2
Polhumix Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023324	80,46	84,48	97,23	97,23	4	28274,6
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiola 10 ml	5909990853014	53,92	56,62	66,78	65,11	4,87	49
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853113	80,87	84,91	97,66	97,66	4	465457,2
Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853311	80,87	84,91	97,66	97,66	4	42631,4
Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853519	80,87	84,91	97,66	97,66	4	93867,7
Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246014	82,78	86,92	99,67	97,66	6,01	256349,2
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	5909990672585	80,46	84,48	97,23	97,23	4	52262,4
NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990879915	117,77	123,66	136,41	97,66	42,75	519577,7
NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	5909990614981	117,77	123,66	136,41	97,66	42,75	126488,6
Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455010	115,35	121,12	133,87	97,66	40,21	167804,4
Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455614	115,35	121,12	133,87	97,66	40,21	125545
<i>Insuliny stosowane jako bolus refundowane za odpłatność ciężarową w cukrzycy</i>								
Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990237920	84,55	88,78	101,53	97,66	7,87	234344,4

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza ekonomiczna.

Produkt	Opak.	EAN	UCZ	CHB	CD	LF	DŚ	Sprzedż NFZ, n opak.
Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990914715	85,68	89,96	102,71	97,66	9,05	1769,4
NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990451814	117,77	123,66	136,41	97,66	42,75	584357,5
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiola 10 ml	5909990008483	72,1	75,71	85,87	65,11	23,96	589
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.a 3 ml OPTIPEN	5909990008575	108,15	113,56	126,31	97,66	32,65	2638,6
Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.a 3 ml	5909990617197	108,15	113,56	126,31	97,66	32,65	15161,3
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol. po 10 ml	5909990852017	53,92	56,62	66,78	65,11	4,87	134
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852116	80,87	84,91	97,66	97,66	4	244160,6
Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990247011	82,78	86,92	99,67	97,66	6,01	15657,5
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	5909990672363	80,46	84,48	97,23	97,23	4	34173,6
Polhumlin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022822	80,46	84,48	97,23	97,23	4	68361,8
Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990692422	115,35	121,12	133,87	97,66	40,21	311319,6

UCZ - urzędowa cena z bytu, CH - cena hurtowa, CD - cena detaliczna, LF- limit finansowania, DŚ - dopłata świadczenie biorcy.

Źródła: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86); Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności Centrali. Komunikat DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - listopad 2015). <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [stan na 25.02.2016].

12 Aneks 6. Informacja nt. spełnienia minimalnych wymagań stawianych analizom ekonomicznym

Tab. 139. Minimalne wymagania wobec analizy ekonomicznej.

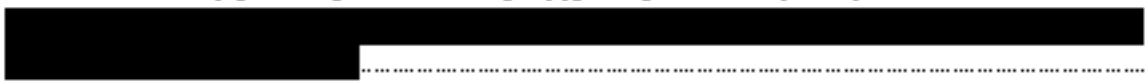














	Analiza ekonomiczna	TAK/NIE	Komentarz
	Czy informacje zawarte w analizie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych?		
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	TAK	
	b) analizę wrażliwości,	TAK	
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	TAK	
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	TAK	
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	TAK	
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	TAK	
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	n.a.	Przedstawiono koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	TAK	
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	TAK	
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	TAK	
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań pomodyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	TAK	

	Analiza ekonomiczna	TAK/NIE	Komentarz
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach z dr owotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	n.a.	
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach z dr owotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	n.a.	
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 a, i, pkt. 2 b-d oraz pkt. 6, zawierają następujące warianty:		
	[REDAKOWANE]	■	
	[REDAKOWANE]	■	
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników z dr owotnych 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,	TAK	
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników z dr owotnych 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;	n.a.	
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt. 6a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 6b?	n.a.	
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	n.a.	Zastosowano w scenariuszu 6 analizy wrażliwości, tj. dla 5-letniego horyzontu czasowego
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	TAK	
	uzasadnienie zakresów zmienności,	TAK	
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	

	Analiza ekonomiczna	TAK/NIE	Komentarz
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	TAK	
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	TAK	
11	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	TAK	
Ogólne adnotacje			
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiając ego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	TAK	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	TAK	

Spis tabel

.....	17
.....	17
.....	18
Tab. 4. Badania uwzględnione w metaanalizie.*	23
Tab. 5. Liczby epizodów hipoglikemii/pacjento-rok w grupie IDeg i komparatora przyjęte w analizie podstawowej (dane Wnioskodawcy).	25
Tab. 6. Metaanalizy nie uwzględnione w modelu.	26
Tab. 7. Zestawienie wartości parametrów klinicznych wykorzystanych w analizie wrażliwości.	28
Tab. 8. Prawdopodobieństwo zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii.	29
Tab. 9. Dawka dobową insuliny glargine (U) oraz stosunek dawek IDeg/IGlar przyjęte w ramach analizy podstawowej.	30
Tab. 10. Dawka dobową insuliny glargine (U) oraz stosunek dawek IDeg/IGlar [10].	30
Tab. 11. Zużycie igieł.	31
Tab. 12. Zużycie testów SMBG.	32
.....	33
.....	33
Tab. 15. Koszt stosowania długodziałających analogów insuliny.	35
Tab. 16. Koszt stosowania insuliny NPH.	35
Tab. 17. Koszt stosowania mieszanek insulinowych.	36
Tab. 18. Koszt stosowania insuliny bolus.	38
Tab. 19. Koszty jednostkowe igieł (na podstawie aptek internetowych).	40
Tab. 20. Kosz opakowania igieł* (na podstawie aptek internetowych).	41
Tab. 21. Koszty jednostkowe lancetów (na podstawie aptek internetowych).	42
Tab. 22. Koszt testu SMBG.	44
Tab. 23. Koszt związany z epizodami hipoglikemii.	47
Tab. 24. Użyteczność zyskana w wyniku leczenia.	50
Tab. 25. Użyteczność zyskana w związku z elastycznością dawkowania.	51
Tab. 26. Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii (analiza wrażliwości).	52
Tab. 27. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – parametry kliniczne, grupa T1DM _{ES} .	53
Tab. 28. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – parametry kliniczne, grupa T2DM _{Sor} .	53
Tab. 29. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – parametry kliniczne, grupa T2DM _{ES} (analiza wrażliwości).	54
Tab. 30. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – zużycie zasobów, grupa T1DM _{ES} .	54
Tab. 31. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – zużycie zasobów, grupa T2DM _{Sor} .	55

Tab. 32. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – zużycie zasobów, grupa T2DM _{ss} (w ramach analizy wrażliwości).....	55
Tab. 33. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – koszty, grupa T1DM _{ss}	55
Tab. 34. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – koszty, grupa T2DM _{sort}	56
Tab. 35. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – koszty, grupa T2DM _{ss} (analiza wrażliwości).....	57
Tab. 36. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – użyteczność, grupa T1DM _{ss}	58
Tab. 37. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – użyteczność, grupa T2DM _{sort}	58
Tab. 38. Zestawienie wartości parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej – użyteczność, grupa T2DM _{ss} (analiza wrażliwości).....	58
Tab. 39. Scenariusze rozważane w ramach analizy wrażliwości.....	63
Tab. 40. Rozkłady prawdopodobieństw przyjęte w probabilistycznej analizie wrażliwości.....	65
	71
	72
	72
	75
	76
	78
	79
	79
	82
	83
	85
	86
	86
	90
	91

[REDACTED]	93
[REDACTED]	94
[REDACTED]	94
[REDACTED]	98
[REDACTED]	99
[REDACTED]	101
[REDACTED]	102
[REDACTED]	102
[REDACTED]	105
[REDACTED]	106
[REDACTED]	108
[REDACTED]	109
[REDACTED]	109
[REDACTED]	112
[REDACTED]	113
[REDACTED]	115
[REDACTED]	116
[REDACTED]	116
[REDACTED]	119
[REDACTED]	120
[REDACTED]	122
[REDACTED]	123
[REDACTED]	123

.....	126
.....	127
.....	129
.....	130
.....	130
.....	133
.....	134
.....	136
.....	137
.....	137
.....	140
.....	141
.....	149
Tab. 92. Wyniki z pracy Evans 2015 [15].....	151
Tab. 93. Wyniki z pracy Evans 2014 [14].....	151
Tab. 94. Wyniki z pracy Ericsson 2013 [10].....	152
Tab. 95. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 2016.02.26.....	154
Tab. 96. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 2016.02.26.....	154
Tab. 97. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 2016.02.26.....	154
Tab. 98. Strategia przeszukiwania bazy CRD – data ostatniego przeszukania: 2016.02.26.....	155
Tab. 99. Wykaz prac włączonych do przeglądu analiz ekonomicznych.....	155
Tab. 100. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.....	155
Tab. 101. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 2016.02.26.....	156
Tab. 102. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – 2016.02.26.....	157
Tab. 103. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 2016.02.26.....	157
Tab. 104. Przegląd wartości użyteczności w odnalezionych badaniach wtórnych.....	161
Tab. 105. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych w ramach przeglądu wartości użyteczności związanych z wystąpieniem epizodu hipoglikemii.....	163
Tab. 106. Wyniki z badania Evans 2013 – elastyczność dawkowania.....	167
Tab. 107. Wykaz prac włączonych do przeglądu użyteczności stanów zdrowia.....	168

Tab. 108. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności stanów zdrowia	171
Tab. 109. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 2016.02.26.	173
Tab. 110. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – 2016.02.26.	173
Tab. 111. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane – 2016.02.26.	174
Tab. 112. Prawdopodobieństwo zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii.....	177
Tab. 113. Wykaz prac włączonych do przeglądu dot. prawdopodobieństwa zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii.....	177
Tab. 114. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu dot. prawdopodobieństwa zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii.....	177
.....	179
.....	180
.....	180
.....	183
.....	184
.....	185
.....	186
.....	187
.....	188
.....	189
.....	190
.....	191
.....	192
.....	193
.....	194
.....	195
.....	196
.....	197
.....	198
.....	199

[Redacted]	200
[Redacted]	201
[Redacted]	202

Tab. 138. Wykaz refundowanych preparatów	203
--	-----

Tab. 139. Minimalne wymagania wobec analizy ekonomicznej.....	209
---	-----

Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu (analiza podstawowa, efekt wyznaczony w oparciu o wartości użyteczności związanej z leczeniem), IRR – względna częstość zdarzeń.....	21
Ryc. 2. Struktura modelu (analiza wrażliwości, efekt wyznaczony w oparciu o dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii), IRR – względna częstość zdarzeń.....	22
.....	72
.....	73
.....	74
.....	79
.....	80
.....	81
.....	86
.....	87
.....	88
.....	88
.....	94
.....	95
.....	96
.....	96
.....	102
.....	103
.....	104
.....	109
.....	110
.....	111
.....	116
.....	117
.....	117

.....	123
.....	124
.....	124
.....	130
.....	131
.....	131
.....	137
.....	138
.....	138

Ryc. 35. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności analiz ekonomicznych..... 153

Ryc. 36. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu. 160

Ryc. 37. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dot prawdopodobieństwa zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii..... 175

Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009, <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=765>, ostatni dostęp: 2016.02.26;
2. Ratner R.E., Gough S.C., Mathieu C., Del Prato S., Bode B., Mersebach H., Endahl L., Zinman B. (2013). Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab.* 15(2):175-84;
3. Boye K.S., Matza L.S., Walter K.N., et al (2011). Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes. *The European Journal of Health Economics* 12:219-230;
4. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation a preference-based single index measure for health from the SF-36. *J Health Econ* 2002; 21: 271-292.
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Rekomendacja nr 212/2014 z dnia 8 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Lantus (insulin glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml oraz Lantus (insulin glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/REK/RP_212_2014_Lantus.pdf ostatni dostęp 2016.02.26;
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lantus®, European Medicines Agency, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf, ostatni dostęp: 2016.01.15;;
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tresiba®, European Medicines Agency, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf, ostatni dostęp: 2016.02.26;
8. Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2014/> ostatni dostęp: 2016.02.26;
9. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar}, kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH

od co najmniej 6 miesięcy oraz $\text{zHbA1c} \geq 8\%$ i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Marzec 2013 r.

http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf ostatni dostęp 2016.02.26;

- 10 Ericsson, A., Pollock, R.F., Hunt, B., et al. (2013). Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. *Journal of Medical Economics* 16(12):1442-52;
- 11 European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf, ostatni dostęp: 2016.02.09;
- 12 Evans, M., Khunti, K., Mamdani, M., et al. (2013). Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health and Quality of Life Outcomes* 11:90;
- 13 Evans, M., McEwan, P., Foos, V. (2014). Insulin degludec early clinical experience: does the promise from the clinical trials translate into clinical practice—a case-based evaluation. *Journal of Medical Economics* 18(2):96-105;
- 14 Evans, M., Wolden, M., Gundgaard, J., et al. (2014). Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 16:366-375;
- 15 Evans, M., Wolden, M., Gundgaard, J., et al. (2015). Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes mellitus in the UK. *Journal of Medical Economics* 18(1):56-68.
- 16 Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes mellitus: Developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention - Draft Guidance. February 2008
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf>; ostatni dostęp: 2016.02.15;
- 17 Freemantle N., Evans M., Christensen T., et al. (2013). A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: a meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15:564-571;
- 18 Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011-2013. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2011-2013-na-poziomiewojewoodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,2.html>, ostatni dostęp: 2016.02.26;
- 19 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2015). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2015. *Diabetologia Kliniczna* 4(A).

- 20 Grzeszczak W., Czupryniak L., Kolasa K., et al. (2012). The Cost-Effectiveness of Saxagliptin Versus NPH Insulin When Used in Combination with Other Oral Antidiabetes Agents in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Poland. *Diabetes Technology & Therapeutics* 14(1):65-73;
- 21 Charakterystyka Produktu Leczniczego Gensulin N®, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <http://leki.urpl.gov.pl/>, ostatni dostęp: 2016.02.26;
- 22 Charakterystyka Produktu Leczniczego Insulatard®, European Medicines Agency, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000441/WC500033307.pdf, ostatni dostęp: 2016.02.26;
- 23 Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2013;
- 24 Jakubczyk M., Pawęska J., Niewada M., Rdzanek E., Dolezal T., Nagy B., Saric T., Czech, M. (2014). The impact of treatment patterns and the risk of severe hypoglycaemia events in type 1&2 diabetes mellitus in five central European countries. *Value in Health* 17(3):A259;
- 25 Agencja Oceny Medycznych i Taryfikacji. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie o bowiązującej od dnia 4 listopada 2015 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=1064> ostatni dostęp: 2016.02.23;
- 26 Ramirez de Arellano A., Orozco-Beltran D., Mezquita-Raya P., Pérez A., Galan M., Cost-Effectiveness Analysis of Insulin Degludec Compared with Current Standard of Care in the Management of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in the Spanish Health System. *Value in Health*. 11/2013; 16(7):A442
- 27 Jugrin AV., Lamotte M., Malfait M., Vandebrouck T. The Cost-Utility of Insulin Degludec Compared with Current Standard of Care in the Management of Type One and Type Two Diabetes Mellitus in Belgium. *Value in Health*. 11/2013; 16(7):A442
- 28 Ministerstwo Zdrowia, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86). <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>, ostatni dostęp: 2016.02.26;
- 29 Narodowy Fundusz Zdrowia, Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych, <http://www.nfz.gov.pl>, ostatni dostęp: 2016.02.26;
- 30 Diabetyk24.pl, <http://diabetyk24.pl/>, ostatni dostęp: 2016.02.15;

- 31 [REDACTED]
[REDACTED] Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2016;
- 32 [REDACTED]
[REDACTED] Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna. Warszawa, 2016;
- 33 Rowen D., Brazier J., Roberts J. (2009). Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health and Quality of Life Outcomes* 7:27;
- 34 Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu;
- 35 Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2015 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2016 r., <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20150001385>; ostatni dostęp: 2016.02.15;
- 36 Charakterystyka Produktu Leczniczego Mixtard®, European Medicines Agency, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000428/WC500029822.pdf, ostatni dostęp: 2016.02.26;
- 37 Charakterystyka Produktu Leczniczego Novomix®, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <http://leki.urpl.gov.pl/>, ostatni dostęp: 2016.02.26;
- 38 Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych;
- 39 Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20001141188> ostatni ostęp 2016.02.15;
- 40 Vora, J., Christensen, T., Rana, A., et al (2014). Insulin Degludec Versus Insulin Gargine in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Endpoints in Phase 3a Trials. *Diabetes Therapy* 5:435-446;
- 41 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; <http://www.whocc.no/>, ostatni dostęp: 2016.02.09;
- 42 Riley R.D., Lambert P.C., Abo-Zaid G. (2010). Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *British Medical Journal* 340:c221;

- 43 Indeks Leków Medycyny Praktycznej, <http://indeks.mp.pl/>, ostatni dostęp: 2016.02.15;
- 44 Evans, M., Jensen, H.H., Bøgelund, M., et al (2013). Flexible insulin dosing improves health-related quality-of-life (Hrql): a time trade-off survey. *Journal of Medical Economics* 16(11):1357-65;
- 45 Einhorn, D., Handelsman, Y., Bode, B.W., Endahl, L.A., Mersebach, H., King A.B. (2015). Patients achieving good glycemic control (hba1c <7%) experience a lower rate of hypoglycemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase 3a trials. *Endocr Pract* 21(8):917-26;
- 46 Heller, S., Mathieu, C., Kapur, R., Wolden, M.L., Zinman, B. (2015). A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia. *Diabetic Medicine*;
- 47 Russell-Jones, D., Gall, M.-A., Niemeier, M., Diamant, M., Del Prato, S. (2015). Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: a meta-analysis of seven clinical trials, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*;
- 48 Sorli, C., Warren, M., Oyer, D., Mersebach, H., Johansen, T., Gough, S.C. (2013). Elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase IIIa trials. *Drugs Aging*, Dec;30(12):1009-18;
- 49 Polonski L, Gasior M, Gierlotka M, Osadnik T, Kalarus Z, Trusz-Gluza M, Zembala M, Wilczek K, Lekston A, Zdrojewski T, Tendera M; PL-ACS Registry Pilot Group. A comparison of ST elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database: are non-ST myocardial infarctions associated with worse long-term prognoses? *Int J Cardiol* 2011 Oct 6;152(1):70-7;
- 50 Barranco RJ, Gomez-Peralta F, Abreu C, Delgado M, Palomares R, Romero F, Morales C, de la Cal MA, Garcia-Almeida JM, Pasquel F, Umpierrez GE. Incidence and care-related costs of severe hypoglycaemia requiring emergency treatment in Andalusia (Spain): the PAUEPAD project. *Diabet Med*. 2015 Nov; 32(11):1520-6;
- 51 Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund JY, Lachin JM, Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*. 2015 Jan 6;313(1):45-53;
- 52 Philis-Tsimikas A, Brod M, Niemeier M, et al Insulin Degludec Once-Daily in Type 2 Diabetes: Simple or Step-Wise Titration (BEGIN: Once Simple Use). *Adv Ther* 2013; 30:607-22;
- 53 DOZ.pl, <https://www.doz.pl/>, ostatni dostęp: 2016.02.15;

- 54 Apteka Gemini, <http://www.aptekagemini.pl/>, ostatni dostęp: 2016.02.15;
- 55 Apteka Internetowa Eskulap, <http://www.aptekaeskulap.com/>, ostatni dostęp: 2016.01.25;
- 56 Droptima.pl, <http://www.droptima.pl/>, ostatni dostęp: 2016.02.15;
- 57 SwiatLeku.pl, <http://www.swiatleku.pl/>, ostatni dostęp: 2016.02.15;
- 58 [REDACTED]
[REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego.
Warszawa, 2016.