

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.0



INSULINA DEGLUDEC/INSULINA ASPART (RYZODEG®) W LECZENIU CUKRZYCY



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 21 grudnia 2018

Kierownik projektu: [REDAKTOWANO]

Autorzy:

[REDAKTOWANO]

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

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

Kontrola obliczeń: [REDAKTOWANO]

Korekta językowa: [REDAKTOWANO]

Kontrola merytoryczna: [REDAKTOWANO]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

ul. Krakowiaków 46
02-255 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[REDAKTOWANO]

Spis treści

STRESZCZENIE	9
1. WPROWADZENIE	12
1.1. Cel	12
1.2. Problem zdrowotny	13
1.3. Interwencja oceniana	14
1.4. Komparatory.....	15
1.4.1. Insulina biaspart (BIAsp).....	17
1.4.2. Insulina detemir (IDet).....	18
1.4.3. Insulina glargine(IGlar).....	18
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	19
2. METODYKA	22
2.1. Technika analityczna.....	22
2.2. Struktura modelu.....	23
2.3. Populacja docelowa	25
2.4. Porównywane interwencje	25
2.5. Perspektywa analizy	26
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	26
2.7. Efekty zdrowotne.....	27
2.8. Koszty.....	27
2.9. Dyskontowanie	27
2.10. Korekta połowy cyklu	28
2.11. Próg opłacalności.....	28
2.12. Analiza wrażliwości	28
3. DANE ŹRÓDŁOWE	31
3.1. Charakterystyka populacji.....	31
3.2. Efektywność interwencji.....	31
3.2.1. Występowanie hipoglikemii.....	33
3.2.2. Zmiana BMI.....	39
3.3. Śmiertelność	41
3.4. Użyteczności stanów zdrowia	41

3.4.1.	Użyteczność dla cukrzycy ogółem	41
3.4.2.	Spadek użyteczności dla hipoglikemii	45
3.4.3.	Spadek użyteczności dla samokontroli glikemii	47
3.4.4.	Spadek użyteczności dla BMI	48
3.4.5.	Spadek użyteczności dla braku elastyczności dawkowania insuliny	49
3.5.	Koszty.....	51
3.5.1.	Dawkowanie insuliny.....	51
3.5.2.	Zużycie pozostałych zasobów.....	54
3.5.3.	Koszty insulinoterapii	56
3.5.4.	Koszty OAD	62
3.5.5.	Koszt igieł.....	62
3.5.6.	Koszty monitorowania glikemii	64
3.5.7.	Koszty hipoglikemii.....	65
4.	WYNIKI	67
4.1.	Wyniki kliniczne	67
4.1.1.	Wyniki kliniczne a metodyka analizy	67
4.1.2.	Analiza kosztów-użyteczności.....	67
4.2.	Wyniki ekonomiczne	68
4.2.1.	Analiza kosztów-użyteczności.....	68
4.2.2.	Analiza minimalizacji kosztów	72
4.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	76
4.3.1.	Perspektywa NFZ.....	76
4.3.2.	Perspektywa NFZ + pacjent.....	79
5.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	83
5.1.	Analiza kosztów-użyteczności	83
5.1.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	83
5.1.2.	Wyniki	85
5.1.3.	Podsumowanie wyników	88
5.2.	Analiza minimalizacji kosztów	89
5.2.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	89
5.2.2.	Wyniki	89
5.2.3.	Podsumowanie wyników	90
6.	WALIDACJA.....	91
6.1.	Walidacja wewnętrzna	91
6.2.	Walidacja konwergencji.....	91
6.3.	Walidacja zewnętrzna	92

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	93
8. OGRANICZENIA.....	95
9. DYSKUSJA	97
10. BIBLIOGRAFIA	99
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	104
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	108
ANEKS A.....	111
A.1. Strategie wyszukiwania.....	111
A.1.1. Analizy ekonomiczne	111
A.1.2. Użyteczności.....	115
A.2. Oszacowanie QALY na potrzeby wyboru metodyki analizy.....	116
A.2.1. Dzieci z T1DM – IDeg Asp + IAsp vs IDet + IAsp	117
A.2.2. T2DM – IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD.....	117
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	118

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIAsp	Insulina dwufazowa aspart (<i>Biphasic insulin aspart</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body mass index</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (<i>Cost-minimisation analysis</i>)
CSII	Ciągły podskórny wlew insuliny (<i>Continuous Subcutaneous Insulin Infusion</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (<i>Cost-utility analysis</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
HbA1c	Hemoglobina glikowana (<i>Glycated hemoglobin</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IAsp	Insulina aspart (<i>Insulin aspart</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IDegAsp	Insulina degludec/insulina aspart (<i>Insulin degludec/insulin aspart</i>)

IDet	Insulina detemir (<i>Insulin detemir</i>)
IGlar	Insulina glargine (<i>Insulin glargine</i>)
IGlu	Insulina glulizynowa (<i>Insulin glulisine</i>)
ILis	Insulina lispro (<i>Insulin lispro</i>)
ISPAD	Międzynarodowe Stowarzyszenie Diabetologiczne Dzieci i Młodzieży (<i>International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes</i>)
LAA	Długodziałające analogi insuliny (<i>Long acting analogues</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean difference</i>)
MDI	Metoda wielokrotnych iniekcji insuliny (<i>Multiple Daily Injection</i>)
MIX	Mieszanki insulinowe
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPH	Insulina ludzka o pośrednim czasie działania (<i>Neutral Protamin Hagedorn</i>)
OAD	Doustne leki przeciwcukrzycowe (<i>Oral Anti-diabetic Drugs</i>)
OI	Okres interwencji
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RAA	Szybkodziałający analog insuliny (<i>Rapid-acting insulin analogs</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RHI	Regularna insulina ludzka (<i>Regular human insulin</i>)
SMBG	Samokontrola stężenia glukozy we krwi (<i>Self-Monitoring of Blood Glucose</i>)
T1DM	Cukrzyca typu 1 (<i>Type 1 Diabetes Mellitus</i>)

T2DM Cukrzyca typu 2
(*Type 2 Diabetes Mellitus*)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności IDegAsp (Ryzodeg®) w leczeniu w populacji:

- dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia z cukrzycą typu 1 (T1DM),
- pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM):
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą efektywności klinicznej i analizą problemu decyzyjnego. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo terapii insuliną degludec/insuliną aspart (IDegAsp) oraz opcjonalnych sposobów leczenia.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią:

- dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 2 roku życia z T1DM,
- pacjenci z T2DM:
 - leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub
 - leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- pacjenci z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO).

IDegAsp porównano z następującymi schematami insulinoterapii:

- w T1DM:
 - IDet + IAsp (insulina detemir + insulina aspart),
- w T2DM:
 - BIAsp \pm OAD (insulina dwufazowa aspart \pm doustne leki przeciwcukrzycowe)
 - IGlar + IAsp \pm OAD (insulina glargine + insulina aspart \pm doustne leki przeciwcukrzycowe).

Ze względu na metodykę badań klinicznych (kontrola glikemii testowana za pomocą testów typu *non-inferiority*) brak jest dowodów na wyższość interwencji ocenianej nad komparatorami w zakresie kontroli glikemii, co mogłoby się w istotny sposób przekładać się na jakość życia pacjentów. W ramach analizy klinicznej wykazano jednak istotne statystycznie różnice w zakresie innych punktów końcowych (zmiana BMI, występowanie hipoglikemii). Dowody dotyczące różnic w efektywności porównywanych interwencji w sposób ograniczony przekładają się na jakość życia. W konsekwencji dla porównań, dla których uzyskano różnicę w efektach

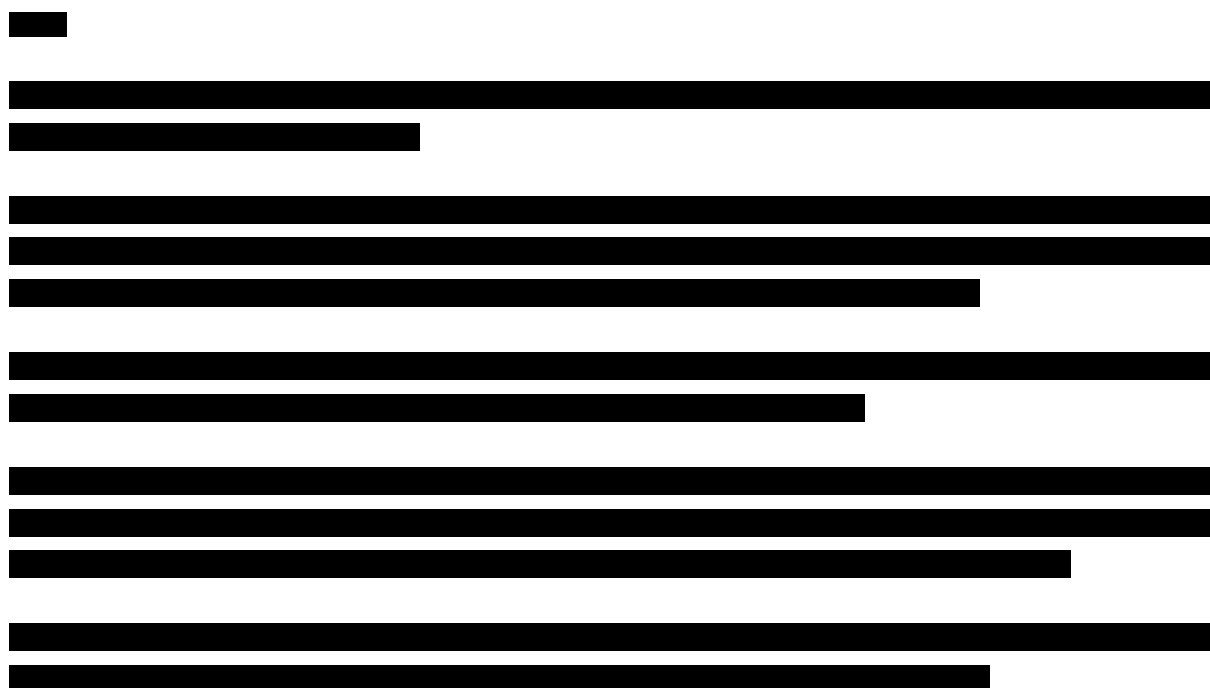
zdrowotnych równą lub mniejszą niż 0,03 QALY przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). W przypadku, gdy różnica w efektach zdrowotnych wynosi więcej niż 0,03 QALY przeprowadzono analizę kosztów użyteczności.

Wykorzystano modele ekonomiczne dostarczone przez Zamawiającego, które dostosowano do warunków polskich. W ramach dostosowania modeli wprowadzono polskie dane kosztowe i dane dotyczące zużycia zasobów. Ponadto w ramach analizy dla populacji dzieci z T1DM oraz porównania IDegAsp ± OAD vs IGlAR + IAsp ± OAD wprowadzono dane dotyczące efektywności interwencji.

Dane dotyczące skuteczności terapii zaczerpnięto z badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej. Dane kosztowe zaczerpnięto z aktualnie obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku oraz serwisu IKAR pro. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uwzględniono na podstawie dostępnych danych literaturowych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (współpłacenie za leki). Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w 5-letnim horyzoncie czasowym, a zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY), koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla IDegAsp. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 139 953 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie. Wyniki analizy minimalizacji kosztów wyznaczono w rocznym horyzoncie czasowym, a zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie) oraz ceny progowe dla IDegAsp. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

■ Wyniki



[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności IDegAsp (Ryzodeg®) w leczeniu w populacji:

- dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia z cukrzycą typu 1 (T1DM),
- pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM):
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

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

Populacja

- Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 2 roku życia z T1DM
- Pacjenci z T2DM:
 - leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub
 - leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii
- Pacjenci z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO)

Interwencja

IDegAsp (Ryzodeg®) stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

Komparatory

Dorośli, młodzież i dzieci od 2 r.ż. z T1DM:

- IDet + IAsp stosowane zgodnie z ChPL

Pacjenci z T2DM leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $>8\%$ lub pacjenci z T2DM leczonych NPH od co najmniej 6 miesięcy z dokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii:

- BIAsp \pm OAD stosowane zgodnie z ChPL
- IGIar + IAsp \pm OAD stosowane zgodnie z ChPL

Punkty końcowe

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

1.2. Problem zdrowotny

Cukrzyca jest poważną, przewlekłą i nieuleczalną chorobą metaboliczną, charakteryzującą się podwyższonym stężeniem glukozy we krwi, spowodowanym brakiem wytwarzania insuliny przez trzustkę (cukrzyca typu 1) lub zaburzonym wydzielaniem i działaniem insuliny (cukrzyca typu 2). Cukrzyca typu 1 (T1DM, *type 1 diabetes mellitus*) stanowi około 10–15% wszystkich przypadków zachorowań na cukrzycę, natomiast cukrzyca typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*) występuje u około 81% diabetyków. Zdecydowaną mniejszość stanowią przypadki cukrzycy ciążowej oraz przypadki cukrzycy o innych, znanych przyczynach, wywołanych obecnością niektórych chorób lub stosowaniem leków. [1]

Częstość występowania cukrzycy na świecie wzrasta z roku na rok. Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (IDF, *International Diabetes Federation*) prognozuje na 2045 r. wzrost rozpowszechnienia cukrzycy o ponad 200 mln na świecie z czego o ok. 200 tys. w Polsce. Spodziewany wzrost zachorowań na cukrzycę jest wynikiem zmian cywilizacyjnych, prowadzących do zwiększenia rozpowszechnienia nadwagi i otyłości, które stanowią istotne czynniki ryzyka dla rozwoju T2DM wśród coraz młodszych grup wiekowych. Jednocześnie cukrzyca jest wiodącą przyczyną zgonu w grupie wiekowej 20–79 lat – zgodnie z danymi IDF światowy odsetek zgonów w 2017 r. z powodu cukrzycy wynosił 10,7%. Wobec powyższych alarmujących danych epidemiologicznych, cukrzyca stanowi poważny problem z perspektywy zdrowia publicznego. [1]

Cukrzyca jest chorobą postępującą w czasie. Nieleczona lub nieprawidłowo leczona wiąże się z ryzykiem rozwoju szeregu powikłań o przewlekłym charakterze, które obejmują powikłania mikronaczyniowe (retinopatia, nefropatia, neuropatia) oraz makronaczyniowe (choroby sercowo-naczyniowe). W miarę postępu choroby, do prawidłowej kontroli glikemii i zapobiegania ww. powikłaniom, konieczna jest intensyfikacja leczenia przeciwcukrzycowego – w przypadku cukrzycy typu 2 od zmiany stylu życia poprzez stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych aż do insulinoterapii – początkowo prostej (insulina bazalna), a następnie złożonej, polegającej na wielokrotnych podaniach insuliny w ciągu doby (insulina bazalna + bolusowa). W przypadku cukrzycy typu 1 standardowym i jedynym zalecanym przez wytyczne sposobem leczenia T1DM, bez względu na wiek pacjentów, jest intensywna insulinoterapia. Niestety, stosowanie insulinoterapii złożonej, związane jest z obniżeniem komfortu życia pacjentów z cukrzycą, na co wpływają wielokrotne wkłucia

oraz zwiększone ryzyko hipoglikemii, pojawiających się w sytuacji nadmiaru insuliny we krwi w stosunku do zapotrzebowania organizmu.

Stąd u pacjentów z cukrzycą istnieje uzasadniona potrzeba medyczna (*clinical unmet need*) do wprowadzenia nowych, rzadziej podawanych terapii, których stosowanie skutecznie kontroluje poziom glikemii, nie narażając tym samym pacjentów na ryzyko niedocukrzeń. [1]

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

1.3. Interwencja oceniana

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, o pośrednim czasie działania w lub długodziałające w skojarzeniu z szybko działającymi [1]

Mechanizm działania: działanie IDegAsp (produkt leczniczy Ryzodeg®) polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi. Insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyt glukozy i jednocześnie hamując uwalnianie glukozy z wątroby. [1]

Wskazania do stosowania: leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat. [1]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. [1]

Dawkowanie: dawkowanie określa się indywidualnie zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Produkt leczniczy Ryzodeg® może być stosowany raz lub dwa razy dziennie na dobę z głównym(i) posiłkiem(ami). [1]

U pacjentów z T2DM produkt leczniczy może być stosowany w monoterapii, w skojarzeniu z OAD lub w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (bolus). U pacjentów z T1DM produkt leczniczy Ryzodeg® stosowany jest w skojarzeniu z insuliną krótko i (lub) szybko działającą (bolus) podawaną z pozostałymi posiłkami. [1]

Działania niepożądane: najczęściej ($\geq 1/10$) obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia (w tym ciężka hipoglikemia mogąca doprowadzić do zgonu), poza tym często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występują reakcje alergiczne w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwiak, ból, krwotok, rumień, guzki, obrzęk, przebarwienia, świąd, uczucie ciepła lub zgrubienie w miejscu podania) reakcje te na ogół miały charakter łagodny i przemijający w trakcie trwania leczenia. [1]

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Ryzodeg® po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego przez EMA firmie Novo Nordisk A/S dnia 21 stycznia 2013 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 21 września 2017 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza (Rp). [1]

Status refundacyjny w Polsce: aktualnie produkt leczniczy Ryzodeg® nie jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu. [1]

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:

- Ryzodeg® (Novo Nordisk A/S). [1]

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

1.4. Komparatory

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. [1]

Produkt leczniczy Ryzodeg® jest unikatowym preparatem, który w swoim składzie posiada nowoczesny długodziałający analog insuliny ludzkiej, do którego dodano komponentę posiłkową w postaci insuliny aspart. Tym samym preparat ten odzwierciedla zalecany przez wytyczne model złożonej insulinoterapii, w ramach której stosowana jest insulina bazalna w skojarzeniu z insuliną bolusową podawaną okołoposiłkowo. Powyższy schemat leczenia zalecany jest zarówno u pacjentów z T1DM, jak i u pacjentów w zaawansowanych stadiach T2DM. Stosowanie produktu leczniczego Ryzodeg® eliminuje konieczność dodatkowego podawania insuliny bolusowej podczas posiłków, z którymi jest przyjmowany. W praktyce klinicznej produkt leczniczy Ryzodeg® będzie zastępował stosowane dotychczas przez pacjentów złożenia insulin „basal-bolus” oraz mieszanki insulinowe. [1]

T1DM

Polskie wytyczne praktyki klinicznej wskazują, iż podstawowym sposobem leczenia pacjentów z T1DM jest intensywna insulinoterapia, realizowana metodą wielokrotnych wstrzyknięć, a ze względu na profil farmakokinetyczny preferowane są insuliny analogowe. Wobec powyższego w ramach analiz HTA preparat Ryzodeg® zostanie porównany ze schematem LAA + RAA. W ramach LAA dostępne i refundowane są dwa preparaty – insulina glargine oraz insulina detemir, przy czym zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, a także dostępnymi dowodami naukowymi profil skuteczności i bezpieczeństwa obu tych preparatów uznaje się za podobny. W przypadku szybko działających analogów insuliny w ramach refundacji dostępne są trzy preparaty (IAsp, ILis, IGlu) również cechujące się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem. [1]

W ramach refundacji dla pacjentów z T1DM dostępne są również preparaty insuliny ludzkiej, które ze względu na mniej fizjologiczny profil działania nie stanowią opcji preferowanej przez wytyczne praktyki klinicznej. Ponadto należy podkreślić, że insuliny ludzkie od insuliny analogowych w warunkach polskich różnią się dwoma czynnikami 1) mniejszą dopłatą dla pacjenta, 2) odmiennym profilem farmakokinetycznym. Preparat Ryzodeg® zarówno pod względem profilu farmakokinetycznego, jak

również poziomu odpłatności będzie odpowiadał aktualnie dostępnym insulinom analogowym, dlatego w praktyce klinicznej nie będzie zastępował insulin ludzkich, które wobec tego nie stanowią komparatorów. [1]

W populacji T1DM wytyczne praktyki klinicznej dopuszczają również stosowane CSII, przy czym rezerwują ją dla pacjentów, którzy nie uzyskali satysfakcjonującej kontroli cukrzycy za pomocą MDI. Wobec powyższego CSII nie stanowi alternatywy dla MDI (w tym dla schematów zawierających Ryzodeg®), natomiast może być stosowany dopiero po jej nieskuteczności. Ponadto metodą CSII stosowana jest znacznie rzadziej od MDI, cechuje zdecydowanie wyższym kosztem oraz ograniczoną dostępnością (refundacja tylko dla pacjentów do 26 roku życia). [1]

Podsumowując, w oparciu o zalecenia zawarte w wytycznych praktyki klinicznej oraz aktualny status refundacyjny insulin i dostępne dowody naukowe dla IDegAsp uznano, iż komparatorem dla IDegAsp w populacji docelowej pacjentów z T1DM będzie:

- schemat „basal-bolus” realizowany za pomocą insulin analogowych tj. LAA + RAA. [1]

Dostępne dowody naukowe odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Ryzodeg® wskazują, że komparatorem w ramach analiz HTA w obrębie schematu „basal-bolus” będzie IDet + IAsp. [1]

T2DM

U pacjentów z T2DM nieskutecznie leczonych schematami insulinoterapii prostej wytyczne praktyki klinicznej zalecają intensyfikację leczenia poprzez zastosowanie: insuliny bazalnej w skojarzeniu z insuliną posiłkową podawaną 1 do 3 razy na dobę w zależności od potrzeb lub alternatywnie stosowanie mieszanek insulinowych. W każdym schemacie możliwe jest stosowanie leków doustnych. Oznacza to, że wśród komparatorów należy rozważyć schematy zawierające:

- insulinę bazalną + insulinę posiłkową („basal-bolus”),
- mieszanki insulinowe. [1]

Schemat „basal-bolus”

Populację docelową stanowią pacjenci nieskutecznie leczeni uprzednio insuliną NPH, a zatem alternatywą dla produktu Ryzodeg® będą inne długodziałające analogi insulin dostępne i refundowane w Polsce w tej populacji, czyli IGlir lub IDet. W świetle wytycznych praktyki klinicznej, a także dostępnych dowodów naukowych skuteczność i profil bezpieczeństwa obu preparatów są zbliżone, zatem porównanie z którymkolwiek z nich będzie reprezentatywne dla całej grupy LAA. Spośród insulin posiłkowych dostępne są w Polsce zarówno insuliny ludzkie, jak również szybko działające analogi. Biorąc pod uwagę zarówno profil farmakokinetyczny, jak również odpłatność dla pacjenta – preparat Ryzodeg® będzie stanowił alternatywę dla analogów insuliny ludzkiej, spośród których refundowane są w Polsce IAsp, ILis oraz IGlu. Skuteczność oraz profil bezpieczeństwa wszystkich

preparatów uznaje się za zbliżony, zatem porównanie z dowolnym z nich można uznać za reprezentatywne dla całej grupy RAA. [1]

Mieszanki insulinowe

W warunkach polskich refundowane są zarówno mieszanki insulin ludzkich, jak również dwufazowe analogi insulin, które różnią się między sobą zarówno profilem farmakokinetycznym, jak również poziomem odpłatności. Uwzględniając fakt, że w skład preparatu Ryzodeg® wchodzi analogi insulin można uznać, że będzie on stanowił alternatywę dla pacjentów stosujących obecnie mieszanki analogowe, czyli chorych którzy preferują profil działania typowy dla insulin analogowych i są w stanie pokryć dodatkowy koszt terapii związany z wyższym współpłaceniem. Spośród dwufazowych analogów insuliny w Polsce dostępne i refundowane są dwa preparaty (BILis, BIAsp), których skuteczność i profil bezpieczeństwa uznaje się za zbliżony, a zatem porównanie produktu Ryzodeg® z którymkolwiek z ww. preparatów można uznać za reprezentatywne dla całej grupy mieszanek dwufazowych. Podsumowując komparatorem dla preparatu Ryzodeg® w warunkach polskich będą również dwufazowe insuliny analogowe. [1]

Podsumowując, w oparciu o zalecenia zawarte w wytycznych praktyki klinicznej oraz aktualny status refundacyjny insulin i dostępne dowody naukowe dla IDegAsp uznano, iż komparatorem dla IDegAsp w populacji docelowej pacjentów z T2DM będą:

- schemat „basal-bolus” realizowany za pomocą insulin analogowych tj. LAA + RAA.
- dwufazowe insuliny analogowe. [1]

Dostępne dowody naukowe odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Ryzodeg® wskazują, że komparatorem w ramach analiz HTA w obrębie schematu bazal + bolus będzie IGLar + IAsp ± OAD, a w obrębie dwufazowych insulin analogowych – BIAsp ± OAD. [1]

1.4.1. Insulina biaspart (BIAsp)

BIAsp należy do grupy leków stosowanych w cukrzycy, insulin i jej analogów do wstrzykiwań, o pośrednim lub długim czasie działania w skojarzeniu z szybko działającymi, kod ATC: A10AD05.

Produkt leczniczy NovoMix® 30 jest wskazany w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 10 lat i powyżej. Produkt leczniczy NovoMix® 50 jest wskazany w leczeniu cukrzycy u dorosłych

Dawkowanie określa się indywidualnie zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Należy monitorować stężenie glukozy we krwi w celu dostosowania dawki insuliny.

U pacjentów z T2DM produkt leczniczy NovoMix® 30 może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z OAD. U pacjentów z T2DM produkt leczniczy NovoMix® 50 może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą.

Produkty lecznicze NovoMix® 30 oraz NovoMix® 50 po raz pierwszy zostały dopuszczone do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego przez EMA firmie Novo Nordisk A/S dnia 01 sierpnia 2000 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano w dniu 2 lipca 2010. Lek wydawany jest z przepisu lekarza (Rp).

Obecnie produkty lecznicze NovoMix® 30 Penfill oraz NovoMix® 50 Penfill są finansowane ze środków publicznych we wskazaniu zgodnym z ChPL poszczególnych produktów. [1]

1.4.2. Insulina detemir (IDet)

Insulina detemir należy do grupy leków stosowanych w cukrzycy, insulin i jej analogów do wstrzykiwań, długodziałających, kod ATC: A10AE05.

Produkt leczniczy Levemir® jest wskazany w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1 roku życia.

Dawkowanie określa się indywidualnie zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. IDet podaje się tylko podskórnie w udo, okolice brzucha, okolice pośladkową lub okolice mięśnia naramiennego. Produkt leczniczy Levemir® może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (bolus), w skojarzeniu z OAD i (lub) agonistami receptora GLP-1.

Produkt leczniczy Levemir® po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na podstawie pozwolenia wydanego przez EMA firmie Novo Nordisk A/S dnia 01 czerwca 2004 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano: 16 kwietnia 2009 roku. Lek wydawany jest z przepisu lekarza (Rp).

Obecnie produkt leczniczy Levemir® jest finansowany ze środków publicznych w Polsce:

- u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 roku życia z T1DM,
- u pacjentów z T2DM
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO). [1]

1.4.3. Insulina glargine (IGlar)

Insulina glargine należy do grupy leków stosowanych w cukrzycy, insulin i jej analogów do wstrzykiwań, produktów długodziałających, kod ATC: A10AE04.

Produkt leczniczy Lantus® oraz produkt leczniczy Abasaglar® są wskazane w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 2 roku życia. Produkt Leczniczy Toujeo® jest wskazany w leczeniu cukrzycy u dorosłych.

IGlar stosuje się podskórnie w powłoki brzuszne, udo lub mięsień naramienny, raz na dobę, zawsze o tej samej porze. Dawkowanie określa się indywidualnie zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta.

U pacjentów z T1DM produkt leczniczy Toujeo® musi być stosowany w skojarzeniu z krótko i/lub szybko działającą insuliną. U pacjentów z T2DM IGLar można stosować również w skojarzeniu z OAD.

Statusy rejestracyjne produktów leczniczych zawierających IGLar przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1). [1]

Tabela 1.
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających IGLar

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	KD
Lantus®	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.	09.06.2000	17.02.2015	Rp
Abasaglar®	Eli Lilly regional Operations GmbH.	09.09.2014	nd	Rp
Toujeo®	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.	27.06.2000	17.02.2015	Rp

Obecnie produkty lecznicze zawierające insulinę glargine są finansowane ze środków publicznych w Polsce:

- u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 roku życia z T1DM (za wyjątkiem preparatu Toujeo®, który finansowany jest wyłącznie u dorosłych z T1DM)
- u pacjentów z T2DM
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO). [1]

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Niniejsza analiza została oparta na wynikach analizy klinicznej [2], której celem była ocena efektywności ocenianej interwencji względem wymienionych wcześniej komparatorów.

Ze względu na metodykę badań klinicznych (kontrola glikemii testowana za pomocą testów typu *non-inferiority*) brak jest dowodów na wyższość interwencji ocenianej nad komparatorami w zakresie kontroli glikemii, co mogłoby się w istotny sposób przekładać się na jakość życia pacjentów.

W ramach analizy klinicznej wykazano jednak istotne statystycznie różnice w zakresie innych punktów końcowych m.in. w zakresie punktów końcowych uwzględnionych w modelu ekonomicznym:

- względna częstość zdarzeń dla hipoglikemii nocnych potwierdzonych 0,63 [0,49; 0,81] po 26 tygodniach i 0,62 [0,48; 0,79] po 52 tygodniach dla porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp w populacji dorosłych z T1DM,

- MD (średnia różnica, *mean difference*) dla zmiany BMI: [REDACTED] dla porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp w populacji dzieci z T1DM,
- względna częstość zdarzeń dla hipoglikemii ciężkich po 26 tygodniach: [REDACTED] dla porównania IDegAsp ± OAD vs BAsp ± OAD w populacji T2DM,
- względna częstość zdarzeń dla hipoglikemii nocnych w okresie od 16 do 26 tygodni: [REDACTED] dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD w populacji T2DM.

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonych różnic w skuteczności IDegAsp w porównaniu z komparatorami, zasadne jest przeprowadzenie analizy w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, *cost-utility analysis*). Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. Inna metodyka przeprowadzenia analizy dopuszczalna jest w następujących przypadkach:

- w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów,
- w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

Dowody dotyczące różnic w efektywności porównywanych interwencji w sposób ograniczony przekładają się na jakość życia, a co za tym idzie na wynik QALY. W literaturze określono dla dorosłych pacjentów z T2DM minimalną znaczącą różnicę (*minimal important difference*) w użytecznościach mierzonych z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D (ściślej: EQ-5D-5L) na poziomie 0,03 – 0,05 (zależnie od przyjętej metodyki) [3]. W konsekwencji dla porównań, dla których uzyskano różnicę w efektach zdrowotnych równą lub mniejszą niż 0,03 QALY przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, *cost-minimisation analysis*) w rocznym horyzoncie czasowym. Sytuację taką należy uznać jako sytuację, w której różnice między porównywanymi interwencjami nie są istotne klinicznie. Ze względu na brak danych dotyczących populacji dzieci oraz pacjentów dorosłych z T1DM dla porównań w tych populacjach przyjęto tę samą graniczną wartość QALY.

W przypadku, gdy różnica w efektach zdrowotnych wynosi więcej niż 0,03 QALY przeprowadzono analizę kosztów użyteczności. Nie przedstawiono wyników analizy efektywności kosztów względem lat życia ze względu na brak różnic w zakresie śmiertelności dla porównywanych interwencji.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4], analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wybrana metodyka analizy opłacalności jest zatem zgodna z wytycznymi AOTMiT i rozporządzeniem.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badania randomizowane porównujące bezpośrednio IDegAsp z uwzględnionymi komparatorami. Dla porównań z komparatorami, dla których przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów należy przyjąć, że zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [5] w związku z niewykazaniem wyższości IDegAsp nad tymi komparatorami. Dla pozostałych porównań ww. okoliczności nie zachodzą.

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy minimalizacji kosztów. W przypadku analizy kosztów-użyteczności koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w 5-letnim horyzoncie czasowym.

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

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

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

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

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

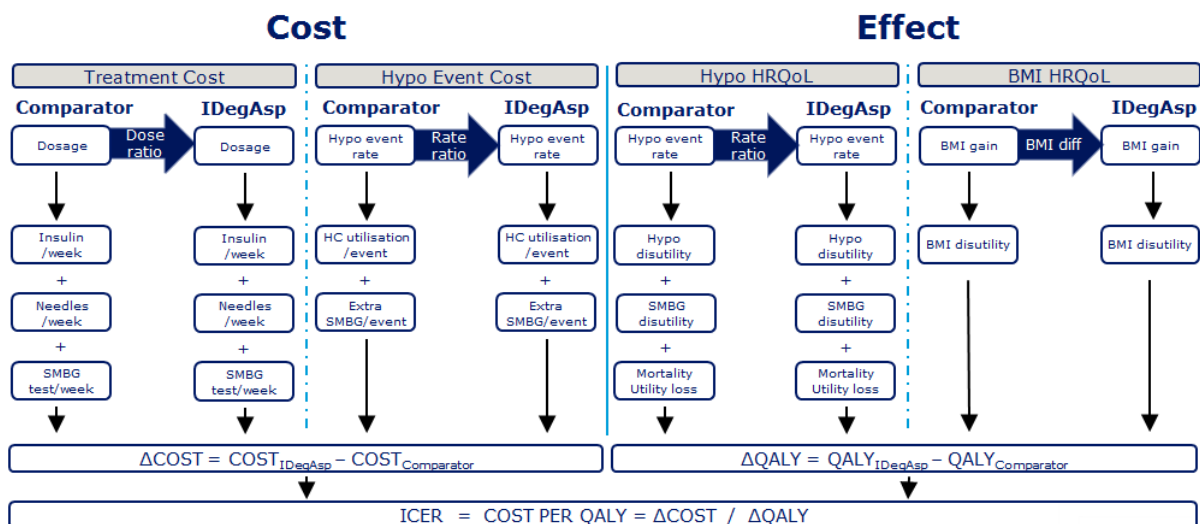
Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.11).

W przypadku analizy minimalizacji kosztów za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

Struktura modelu przedstawiona została na poniższym rysunku (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Struktura modelu ekonomicznego



Zasada działania modelu polega na zliczaniu częstości zdarzeń klinicznych oraz zużycia zasobów i związanych z nimi kosztów, a także użyteczności związanych z wybraną terapią.

Uwzględniono następujące zdarzenia kliniczne:

- częstość hipoglikemii (ciężkich, łagodnych nocnych, łagodnych dziennych)
- zmiana BMI.

W analizie dla dorosłych pacjentów z T1DM modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem trzech okresów, dla których oddzielnie określono parametry efektywności klinicznej:

- okres od rozpoczęcia terapii do zakończenia 16. tygodnia terapii,
- okres od zakończenia 16. tygodnia terapii do zakończenia 52. tygodnia,
- okres od zakończenia 52. tygodnia terapii do zakończenia 5. roku terapii.

W przypadku porównania w populacji dzieci z T1DM dostępne są jedynie dane dot. efektywności terapii w horyzoncie 16 tygodni. W konsekwencji uwzględniono jedynie dwa okresy, dla których oddzielnie określono parametry efektywności klinicznej:

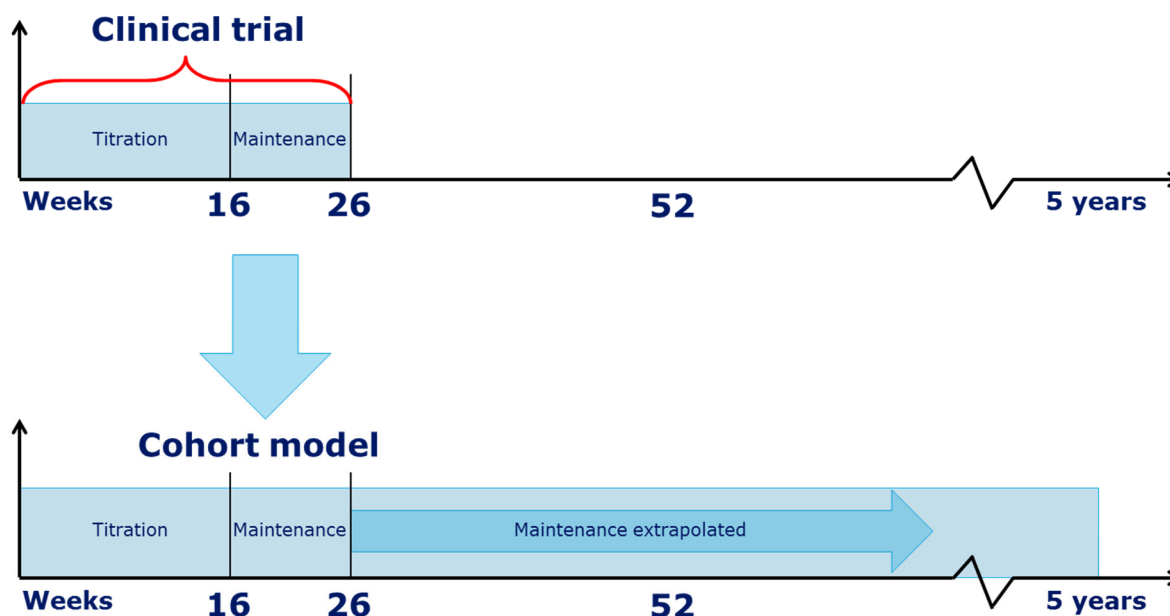
- okres od rozpoczęcia terapii do zakończenia 16. tygodnia terapii,
- okres od zakończenia 16. tygodnia terapii do zakończenia 5. roku terapii.

W analizie dla T2DM modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem trzech okresów, dla których oddzielnie określono parametry efektywności klinicznej:

- okres od rozpoczęcia terapii do zakończenia 16. tygodnia terapii (dla porównania z BIAsp ± OAD) lub do zakończenia 26. tygodnia terapii (dla porównania z IGLar + IAsp ± OAD)
- okres od zakończenia 16. tygodnia terapii do zakończenia 26. tygodnia (dla porównania z BIAsp ± OAD) lub od zakończenia 26. tygodnia terapii do zakończenia 38. tygodnia (dla porównania z IGLar + IAsp ± OAD),
- okres od zakończenia 26. tygodnia terapii (dla porównania z BIAsp ± OAD) lub od zakończenia 38. tygodnia terapii (dla porównania z IGLar + IAsp ± OAD) do zakończenia 5. roku terapii.

Na poniższych rysunkach przedstawiono sposób ekstrapolacji wyników na przykładzie porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w T2DM (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Sposób ekstrapolacji wyników – T2DM – IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD



Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty związane z insulinoterapią
 - koszty insuliny,
 - koszty igieł,

- koszty testów SMBG,
- koszty hipoglikemii.

Koszty związane ze stosowaniem poszczególnych interwencji wyznaczono sumując koszty ponoszone w kolejnych latach zgodnie z przyjętymi danymi dot. zużycia zasobów oraz efektywności klinicznej w kolejnych przedziałach czasowych.

W analizie uwzględniono następujące użyteczności:

- spadek użyteczności związany z wystąpieniem hipoglikemii,
- spadek użyteczności związany ze wzrostem BMI,
- spadek użyteczności związany z wykonaniem testu SMBG.

Ponadto uwzględniono początkową wartość użyteczności (X) odzwierciedlającą użyteczność stanu cukrzycy bez hipoglikemii. QALY dla poszczególnych ramion obliczane jest w następujący sposób:

1. Każdy pacjent w momencie rozpoczęcia modelowania ma przypisaną użyteczność X.
2. Od początkowej wartości odejmowane są iloczyny spadków użyteczności (Y1, Y2, Y3, Y4, Y5) i częstości wystąpienia zdarzeń:
 - a. Y1 * liczba łagodnych dziennych hipoglikemii
 - b. Y2 * liczba łagodnych nocnych hipoglikemii
 - c. Y3 * liczba ciężkich hipoglikemii
 - d. Y4 * liczba wykonanych testów SMBG w ramach rutynowego monitorowania glikemii
 - e. Y4 * liczba wykonanych testów SMBG w ramach dodatkowego monitorowania glikemii w związku z wystąpieniem hipoglikemii
 - f. Y5 * przyrost BMI ponad 25 kg/m².

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią:

- dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 2 roku życia z T1DM,
- pacjenci z T2DM:
 - leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub
 - leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- pacjenci z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO).

2.4. Porównywane interwencje

IDegAsp porównano z:

- IDet + IAsp w T1DM,
- BIAsp ± OAD w T2DM,
- IGlar + IAsp ± OAD w T2DM.

Schemat dawkowania i czas trwania terapii dla poszczególnych leków przyjęto na podstawie charakterystyk produktów leczniczych oraz badań klinicznych. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.5.1.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

2.5. Perspektywa analizy

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

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym. Taka długość horyzontu została określona jako kompromis pomiędzy okresem, w którym uwzględnione zostaną istotne koszty i efekty zdrowotne oraz niepewnością związaną z ekstrapolacją wyników badań klinicznych na dłuższy okres.

Krótszy horyzont czasowy uzasadniony jest ze względu na specyfikę badań klinicznych, na podstawie których przeprowadzono modelowanie. Zgodnie z wytycznymi FDA i EMA dotyczącymi przeprowadzania badań klinicznych w cukrzycy [6, 7] są to badania typu *treat-to-target*, w ramach których pacjenci leczeni są w celu osiągnięcia tego samego poziomu glikemii mierzonego parametrem HbA1c. Kontrola glikemii jest testowana za pomocą testów typu *non-inferiority*. W konsekwencji różnice między poszczególnymi schematami terapii są określone przez inne parametry, takie jak częstość hipoglikemii.

W świetle powyższych uwag modelowanie w długim horyzoncie czasowym jest nieuzasadnione, gdyż ze względu na brak różnic w zakresie kontroli glikemii nie jest możliwe uzyskanie różnic w zakresie długoterminowych komplikacji (ich częstość zależna jest przede wszystkim od kontroli glikemii).

Przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT [8], w których zaleca się, żeby horyzont czasowy był wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont 1 roku, tj. najdłuższy horyzont spośród uwzględnionych badań klinicznych dla IDegAsp.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, gdyż koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie. Takie podejście jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT.

2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- występowanie hipoglikemii,
- zmiana BMI.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2.

Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.3 oraz w Aneksie.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego lub pacjenta. W ramach analizy kosztów-użyteczności uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty insulinoterapii,
- koszty igieł,
- koszty testów SMBG,
- koszty hipoglikemii.

W ramach analizy minimalizacji kosztów uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty insulinoterapii,
- koszty igieł,
- koszty testów SMBG.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.5.

2.9. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4, 8].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

2.10. Korekta połowy cyklu

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

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 rok (poczynając od drugiego roku), a zatem jest względnie długa, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

2.11. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 139 953 zł. [9]

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 200 000 zł.

2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (139 953 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla parametrów ryzyka względnego przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla początkowych wartości dawek oraz zmian w zakresie BMI przyjęto rozkład normalny,
- dla parametrów wyznaczających spadki użyteczności przyjęto rozkład normalny.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- użyteczności,
- kosztów insuliny,
- zużycia testów SMBG.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Ze względu na przyjęty sposób modelowania, parametry początkowe populacji takie jak wiek, płeć, poziom HbA1c, BMI itp. nie mają wpływu na wyniki analizy. W konsekwencji parametry te nie zostały wprowadzone do modelu.

3.2. Efektywność interwencji

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- występowanie hipoglikemii,
- zmiana BMI.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o badania zidentyfikowane w ramach analizy klinicznej [2]:

- w T1DM:
 - Battelino 2018 [10] dla populacji dzieci,
 - BOOST T1 [11] dla populacji dorosłych,
- w T2DM:
 - INTENSIFY PREMIX I [12], INTENSIFY ALL [13], INTENSIFY PREMIX/ALL 2 [14] dla porównania IDegAsp ± OAD vs BAsp ± OAD,
 - Philis-Tsimikas 2018 [15] dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD.

W analizie dla dorosłych pacjentów z T1DM modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem trzech okresów, dla których oddzielnie określono parametry efektywności klinicznej:

- okres od rozpoczęcia terapii do zakończenia 16. tygodnia terapii – na podstawie wyników badań RCT,
- okres od zakończenia 16. tygodnia terapii do zakończenia 52. tygodnia – na podstawie wyników badań RCT,
- okres od zakończenia 52. tygodnia terapii do zakończenia 5. roku terapii (ekstrapolacja wyników badania klinicznego – przyjęto, że efektywność interwencji będzie taka jak w okresie od zakończenia 26. tygodnia terapii do zakończenia 52. tygodnia).

W analizie dla dzieci z T1DM, ze względu na 16–tygodniowy horyzont badania Battelino 2018 przyjęto jednakowe parametry efektywności dla pierwszych 16 tygodni terapii i dla okresu od zakończenia 16. tygodnia terapii do zakończenia 5. roku terapii.

W analizie dla T2DM modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem trzech okresów, dla których oddzielnie określono parametry efektywności klinicznej:

- okres od rozpoczęcia terapii do zakończenia 16. tygodnia terapii (dla porównania z BIAsp ± OAD) lub do zakończenia 26. tygodnia terapii (dla porównania z IGLar + IAsp ± OAD) terapii – na podstawie wyników badań RCT,
- okres od zakończenia 16. tygodnia terapii do zakończenia 26. tygodnia (dla porównania z BIAsp ± OAD) lub od zakończenia 26. tygodnia terapii do zakończenia 38. tygodnia terapii (dla porównania z IGLar + IAsp ± OAD) – na podstawie wyników badań RCT,
- okres od zakończenia 26. tygodnia terapii (dla porównania z BIAsp ± OAD) lub od zakończenia 38. tygodnia terapii (dla porównania z IGLar + IAsp ± OAD) do zakończenia 5. roku terapii – przyjęto, że efektywność interwencji będzie taka jak w okresie od zakończenia 16./26. tygodnia terapii do zakończenia 26./38. tygodnia).

W analizie dla dorosłych pacjentów z T1DM oraz dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w T2DM uwzględniono dane z oryginalnego modelu ekonomicznego. Dane te zostały uzyskane na podstawie analizy danych indywidualnych pacjentów z dostosowaniem względem leczenia stosowanego w momencie kwalifikacji do badania, płci, wieku i regionu pochodzenia. Przyjęcie danych z dostosowanych analiz jest podejściem zasadnym i wiąże się z uzyskaniem bardziej precyzyjnych wyników w porównaniu do przeprowadzenia oszacowań w oparciu o wyniki z analizy klinicznej, które są dostępne jedynie w postaci zagregowanej. Częstość występowania hipoglikemii została przeanalizowana przez autorów oryginalnego modelu z zastosowaniem modelu ujemnego dwumianowego, natomiast zmiana BMI z zastosowaniem modelu ANOVA. Wyniki uzyskane przez autorów oryginalnego modelu są spójne z wynikami przedstawionymi w ramach analizy klinicznej.

W analizie dla dzieci z T1DM ze względu na brak stosownych danych w modelu ekonomicznym, uwzględniono dane z analizy klinicznej.

W analizie dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD w T2DM ze względu na brak stosownych danych w modelu ekonomicznym, uwzględniono niepublikowane dane z badania Phillis-Tsimikas 2018 [15] dostarczone przez Zamawiającego.

W analizie uwzględniono jedynie punkty końcowe, dla których uzyskano istotne statystycznie różnice między porównywanymi interwencjami. Ze względu na fakt, że niemal wszystkie wyniki wskazują na przewagę IDegAsp nad komparatorami, uwzględnienie jedynie istotnych statystycznie wyników stanowi podejście konserwatywne.

Również w ramach PSA uwzględniono zmienność jedynie dla punktów końcowych, dla których uzyskano istotne statystycznie różnice między porównywanymi interwencjami.

3.2.1. Występowanie hipoglikemii

Wartości początkowe określające częstość występowania hipoglikemii w populacji docelowej określono na podstawie opublikowanych danych obserwacyjnych, zgodnie z danymi przyjętymi w oryginalnym modelu. Dane pochodzą z publikacji UKHSG 2007 [16]. Celem tego badania była analiza częstości występowania hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną w zależności od typu cukrzycy oraz długości insulinoterapii. Do badania włączono 383 pacjentów z Wielkiej Brytanii, a czas trwania badania wyniósł 9-12 miesięcy. Pacjenci z T2DM podzieleni zostali na następujące grupy:

- pacjenci leczeni sulfonilomocznikiem,
- pacjenci leczeni insulinami poniżej 2 lat,
- pacjenci leczeni insulinami powyżej 5 lat.

Pacjenci z T1DM podzieleni zostali na następujące grupy:

- pacjenci z czasem od diagnozy poniżej 5 lat,
- pacjenci z czasem od diagnozy powyżej 15 lat.

W niniejszej analizie przyjęto, że:

- populacji T2DM odpowiadać będzie grupa pacjentów leczonych insulinami powyżej 5 lat,
- populacji dorosłych z T1DM odpowiadać będzie grupa pacjentów z czasem od diagnozy powyżej 15 lat,
- populacji dzieci z T1DM odpowiadać będzie grupa pacjentów z czasem od diagnozy poniżej 5 lat.

Przyjęte założenia są zgodne z charakterystykami pacjentów włączonych do badań RCT:

- w T1DM:
 - w Battelino 2018 czas od diagnozy wyniósł 4 lata,
 - w BOOST T1 czas od diagnozy wyniósł 17 lat,
- w T2DM:
 - w INTENSIFY PREMIX I czas od diagnozy wyniósł 13 lat,
 - w INTENSIFY ALL czas od diagnozy wyniósł 16 lat,
 - w Philis-Tsimikas 2018 czas od diagnozy wyniósł 13 lat.

W poniższej tabeli zestawiono częstości hipoglikemii dla poszczególnych grup pacjentów (Tabela 2).

Tabela 2.
Bazowa częstość występowania hipoglikemii

Populacja	Liczba epizodów na pacjenta na rok	
	Łagodne hipoglikemie	Ciężkie hipoglikemie
T2DM	10,2	0,7
T1DM – dorośli	29,0	3,2
T1DM – dzieci	35,5	1,1

Przyjęcie danych z badań obserwacyjnych lepiej odzwierciedla rzeczywistą częstość hipoglikemii w porównaniu z wynikami badań klinicznych. Częstości raportowane w badaniach klinicznych mogą być obciążone czynnikami takimi jak dobór pacjentów i sposób leczenia. W badaniach klinicznych wykluczono pacjentów, u których występowały w przeszłości ciężkie hipoglikemie, a także pacjentów określonych jako „nieświadomi hipoglikemii” jako, że te kryteria są postrzegane jako silne wskaźniki możliwości wystąpienia hipoglikemii w przyszłości [17–21]. Ponadto, w badaniach klinicznych uwzględniono jedynie epizody hipoglikemii, które zostały potwierdzone poprzez pomiar SMBG < 3,1 mmol/L, co może prowadzić do niedoszacowania rzeczywistej liczby epizodów hipoglikemii, przy których pacjenci wymagaliby interwencji klinicznej lub używaliby dodatkowych testów SMBG.

W niniejszej analizie, bazowe częstości występowania hipoglikemii zostały przyjęte jako bazowe wartości dla komparatorów. Odpowiadające im częstości epizodów hipoglikemii dla pacjentów stosujących IDegAsp określono wykorzystując względne częstości zdarzeń (*rate ratio*) z włączonych badań klinicznych porównujących IDegAsp z odpowiednimi komparatorami.

Łagodne hipoglikemie zostały uwzględnione z podziałem na hipoglikemie nocne i dzienne. Częstość występowania hipoglikemii nocnych/dziennych wśród hipoglikemii łagodnych określono na podstawie wyników dla komparatorów raportowanych w odpowiednich badaniach RCT.

3.2.1.1. T1DM

Dorośli

Częstość występowania hipoglikemii wśród pacjentów dorosłych z T1DM określono na podstawie danych z oryginalnego modelu (Tabela 3). Istotnie statystycznie różnice uzyskano jedynie w zakresie częstości łagodnych nocnych hipoglikemii.

Tabela 3.
Względne częstości zdarzeń dla częstości hipoglikemii – populacja dorosłych z T1DM – IDegAsp/IDet

Okres	Względna częstość zdarzeń [95% CI]		
	Łagodne dzienne hipoglikemie	Łagodne nocne hipoglikemie	Ciężkie hipoglikemie
Do 16. tygodnia	██████████	██████████	██████████
Po 16 tygodniach	██████████	██████████	██████████

Na podstawie oszacowanych względnych częstości hipoglikemii oraz bazowej częstości hipoglikemii u pacjentów dorosłych z T1DM oszacowano częstości hipoglikemii dla porównywanych interwencji (Tabela 4).

Tabela 4.
Częstość występowania hipoglikemii – populacja dorosłych z T1DM

	Łagodne hipoglikemie		Ciężkie hipoglikemie
	Dzienne	Nocne	
Bazowa częstość hipoglikemii dla IDet + IAsp	■	■	■
Do 16. tygodnia			
Podział: nocne / dzienne epizody^a	■	■	■
IDet + IAsp	■	■	■
Względna częstość zdarzeń	■	■	■
IDegAsp + IAsp	■	■	■
Po 16 tygodniach			
Podział: nocne / dzienne epizody	■	■	■
IDet + IAsp	■	■	■
Względna częstość zdarzeń	■	■	■
IDegAsp + IAsp	■	■	■

a) na podstawie wyników badania BOOST T1
NS – nieistotne statystycznie

Dzieci

Częstość występowania hipoglikemii u dzieci z T1DM określono na podstawie wyników analizy klinicznej (Tabela 5).

Tabela 5.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii w populacji dzieci z T1DM

Badanie	OI [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup Rate ratio [95% CI]	p
		N	Częstość	N	Częstość		
Częstość występowania hipoglikemii potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok]							
Battelino 2018	16	181	46,23	179	49,55	0,95 [0,76; 1,17]	NS
Częstość występowania hipoglikemii potwierdzonej wg ISPAD [epizodów/pacjent/rok]							
Battelino 2018	16	181	106,51	179	109,82	0,97 [0,94; 1,01]	bd
Częstość występowania hipoglikemii ciężkiej wg ISPAD [epizodów/pacjent/rok]							
Battelino 2018	16	181	0,26	179	0,07	3,20 [0,88; 11,66]	NS
Częstość występowania hipoglikemii nocnej potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok]							
Battelino 2018	16	181	5,77	179	5,40	1,09 [0,81; 1,48]	NS
Częstość występowania hipoglikemii nocnej wg ISPAD [epizodów/pacjent/rok]							
Battelino 2018	16	181	13,37	179	12,61	1,06 [0,96; 1,18]	bd
Częstość występowania hipoglikemii nocnej ciężkiej wg ISPAD [epizodów/pacjent/rok]							
Battelino 2018	16	181	0,04	179	0,04	1,00 [0,14; 7,10]	bd

Wyniki analizy klinicznej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania hipoglikemii. W konsekwencji w analizie przyjęto jednakową częstość występowania hipoglikemii dla IDegAsp + IAsp oraz IDet + IAsp (Tabela 6). Ze względu na brak danych dotyczących podziału hipoglikemii łagodnych na nocne i dzienne przyjęto upraszczająco, że wszystkie łagodne hipoglikemie mają miejsce w dzień. Założenie to nie ma wpływu na wyniki inkrementalne analizy ze względu na brak różnic między interwencjami w przedmiotowym punkcie końcowym.

Tabela 6.
Częstość występowania hipoglikemii – populacja dzieci z T1DM

Interwencja	Łagodne hipoglikemie		Ciężkie hipoglikemie
	Nocne	Dzienne	
IDegAsp + IAsp	0	35,5	1,1
IDet + IAsp	0	35,5	1,1

3.2.1.2. T2DM

IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD

Częstość występowania hipoglikemii określono na podstawie niepublikowanych wyników badania Philis-Tsimikas 2018 (Tabela 7).

Tabela 7.
Względne częstości zdarzeń dla częstości hipoglikemii – populacja T2DM – IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD

Okres	Względna częstość zdarzeń [95% CI]		
	Łagodne dzienne hipoglikemie	Łagodne nocne hipoglikemie	Ciężkie hipoglikemie
Do 16. tygodnia	██████████	██████████	■
Tygodnie 16-26	██████████	██████████	■
Tygodnie 26-38	██████████	██████████	■

Dla epizodów ciężkich hipoglikemii nie przeprowadzono analizy statystycznej w przedziałach czasowych wyróżnionych na potrzeby modelowania. Wyniki analizy klinicznej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania hipoglikemii ciężkiej po 26 i 38 tygodniach (Tabela 8).

Tabela 8.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii ciężkiej dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD w populacji z T2DM

Badanie	OI [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlar + IAsp ± OAD		Porównanie grup Rate ratio [95% CI]	p
		N	Częstość	N	Częstość		
Częstość występowania hipoglikemii ciężkiej wg ADA [epizodów/pacjent/rok]							
Philis-Tsimikas 2018	26	265	0,03	263	0,02	1,33 [0,30; 5,94]	bd
	38	265	0,04	263	0,05	0,77 [0,29; 2,08]	bd

Na podstawie oszacowanych względnych częstości hipoglikemii oraz bazowej częstości hipoglikemii u pacjentów dorosłych z T2DM oszacowano częstości hipoglikemii dla porównywanych interwencji (Tabela 9).

Tabela 9.
Częstość występowania hipoglikemii – populacja T2DM – IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD

	Łagodne hipoglikemie		Ciężkie hipoglikemie
	Dzienne	Nocne	
Bazowa częstość hipoglikemii dla IGLar + IAsp ± OAD	■		■
Do 16. tygodnia			
Podział: nocne / dzienne epizody ^a	■	■	
IGlar+ IAsp ± OAD	■	■	■
Względna częstość zdarzeń	■	■	■
IDegAsp ± OAD	■	■	■
Tygodnie 16-26			
Podział: nocne / dzienne epizody	■	■	
IGlar+ IAsp ± OAD	■	■	■
Względna częstość zdarzeń	■	■	■
IDegAsp ± OAD	■	■	■
Po 26 tygodniach			
Podział: nocne / dzienne epizody	■	■	
IGlar+ IAsp ± OAD	■	■	■
Względna częstość zdarzeń	■	■	■
IDegAsp ± OAD	■	■	■

a) na podstawie wyników badania Philis-Tsimikas 2018
NS – nieistotnie statystycznie

IDegAsp ± OAD vs BAsp ± OAD

Częstość występowania hipoglikemii określono na podstawie danych z oryginalnego modelu (Tabela 10). Dane te zostały również opublikowane w badaniu Christiansen 2016 [22]. Dla okresu do 16. tygodnia istotnie statystycznie różnice uzyskano jedynie w zakresie częstości łagodnych nocnych

hipoglikemii. W okresie od 16. do 26. tygodnia uzyskano istotne statystycznie różnice dla wszystkich typów hipoglikemii.

Tabela 10.
Względne częstości zdarzeń dla częstości hipoglikemii – T2DM – IDegAsp ± OAD / BIAsp ± OAD

Okres	Względna częstość zdarzeń [95% CI]		
	Łagodne dzienne hipoglikemie	Łagodne nocne hipoglikemie	Ciężkie hipoglikemie
Do 16. tygodnia	■	■	■
Po 16 tygodniach	■	■	■

Na podstawie oszacowanych względnych częstości hipoglikemii oraz bazowej częstości hipoglikemii u pacjentów dorosłych z T2DM oszacowano częstości hipoglikemii dla porównywanych interwencji (Tabela 11).

Tabela 11.
Częstość występowania hipoglikemii – populacja T2DM – IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD

	Łagodne hipoglikemie		Ciężkie hipoglikemie
	Dzienne	Nocne	
Bazowa częstość hipoglikemii dla BIAsp ± OAD	■	■	■
Do 16. tygodnia			
Podział: nocne / dzienne epizody ^a	■	■	■
BIAsp ± OAD	■	■	■
Względna częstość zdarzeń	■	■	■
IDegAsp ± OAD	■	■	■
Po 16 tygodniach			
Podział: nocne / dzienne epizody	■	■	■
BIAsp ± OAD	■	■	■
Względna częstość zdarzeń	■	■	■
IDegAsp ± OAD	■	■	■

a) na podstawie wyników badań INTENSIFY PREMIX I i INTENSIFY ALL
NS – nieistotnie statystycznie

3.2.2. Zmiana BMI

3.2.2.1. T1DM

Dorośli

Zmianę BMI u dorosłych pacjentów z T1DM określono na podstawie danych z oryginalnego modelu (Tabela 12). Uzyskano istotne statystycznie różnice w zakresie zmiany BMI zarówno po 16 jak i po 52 tygodniach terapii.

Tabela 12.
Zmiana BMI – populacja dorosłych z T1DM

		Zmiana BMI – IDet	Różnica w BMI (IDegAsp–IDet)	Zmiana BMI – IDegAsp
Zmiana BMI w stosunku do wartości początkowej				
Do 16. tygodnia		■	■	■
Po 16 tygodniach		■	■	■
Średnia zmiana BMI w modelu ^a				
Do 16. tygodnia	Tygodnie 0-16	■		■
Po 16 tygodniach	Tygodnie 16-52	■		■
	Tygodnie 52+	■		■

a) średnia zmiana BMI z początku i końca danego okresu

Dzieci

Zmianę BMI u dzieci z T1DM określono na podstawie wyników analizy klinicznej (Tabela 13).

Tabela 13.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zmiany BMI w populacji dzieci z T1DM

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup MD [95% CI]	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Battelino 2018	16	180	0,3 (0,9)	178	-0,0 (0,8)	0,30 [0,12; 0,48]	bd

Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotną statystycznie różnicę w zakresie zmiany BMI po 16 tygodniach. W poniższej tabeli zestawiono dane przyjęte w modelu (Tabela 14).

Tabela 14.
Zmiana BMI – populacja dzieci z T1DM

		Zmiana BMI – IDet	Różnica w BMI (IDegAsp–IDet)	Zmiana BMI – IDegAsp
Zmiana BMI w stosunku do wartości początkowej				
Do 16. tygodnia		0,0	0,30	0,30

		Zmiana BMI – IDet	Różnica w BMI (IDegAsp–IDet)	Zmiana BMI – IDegAsp
Po 16 tygodniach		0,0	0,30	0,30
Średnia zmiana BMI w modelu ^a				
Do 16. tygodnia	Tygodnie 0-16	0,0		0,15
Po 16 tygodniach	Tygodnie 16+	0,0		0,30

a) średnia zmiana BMI z początku i końca danego okresu

3.2.2.2. T2DM

IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD

Zmianę BMI określono na podstawie wyników analizy klinicznej (Tabela 15).

Tabela 15.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zmiany BMI dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar+ IAsp ± OAD w populacji z T2DM

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlar + IAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI]	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Phillis-Tsimikas 2018	26	242	0,6 (1,1)	242	0,5 (1,2)	0,10 [-0,11; 0,31]	bd
	38	238	0,9 (1,3)	235	0,9 (1,2)	0,00 [-0,23; 0,23]	bd

Wyniki analizy klinicznej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany BMI. W konsekwencji w analizie nie uwzględniono tego punktu końcowego.

IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD

Zmianę BMI u dorosłych pacjentów z T1DM określono na podstawie danych z oryginalnego modelu (Tabela 16). Uzyskano istotne statystycznie różnice w zakresie zmiany BMI po 26 tygodniach terapii.

Tabela 16.

Zmiana BMI – populacja T2DM – IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD

		Zmiana BMI – BIAsp ± OAD	Różnica w BMI (IDegAsp ± OAD–BIAsp ± OAD)	Zmiana BMI – IDegAsp ± OAD
Zmiana BMI w stosunku do wartości początkowej				
Do 26. tygodnia		■	■	■
Po 26 tygodniach		■	■	■
Średnia zmiana BMI w modelu ^a				
Do 26. tygodnia	Tygodnie 0-26	■		■
	Tygodnie 26-52	■		■
Po 26 tygodniach	Tygodnie 52+	■		■

NS – nieistotnie statystycznie

a) średnia zmiana BMI z początku i końca danego okresu

3.3. Śmiertelność

W analizie nie uwzględniono śmiertelności. Ze względu na brak różnic w zakresie kontroli glikemii śmiertelność jest taka sama niezależnie od stosowanego schematu insuliny, zatem nie wpływa na wyniki analizy.

3.4. Użyteczności stanów zdrowia

W dostosowywanym modelu ekonomicznym określana jest użyteczność bazowa dla cukrzycy ogółem, a następnie implementowane są spadki użyteczności dla następujących stanów zdrowia:

- pojedynczy epizod łagodnej lub umiarkowanej dziennej hipoglikemii,
- pojedynczy epizod łagodnej lub umiarkowanej nocnej hipoglikemii,
- pojedynczy epizod ciężkiej hipoglikemii,
- pojedynczy test samokontroli glikemii (SMBG, *self-monitoring of blood glucose*),
- wzrost BMI o jeden punkt,
- spadek użyteczności ze względu na brak elastyczności dawkowania insuliny

W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia chorych z cukrzycą dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE) [23]. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.2). Dodatkowo przeprowadzono uzupełniające przeszukanie niesystematyczne sieci Internet oraz przegląd referencji odnalezionych publikacji.

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

- populację objętą danym badaniem stanowili pacjenci z cukrzycą,
- oceniano jakość życia dla przynajmniej jednego z uwzględnionych w modelu powikłań lub dla cukrzycy bez powikłań,
- jakość życia mierzono kwestionariuszem EQ-5D (wykluczano badania prezentujące wyłącznie wyniki EQ-5D VAS), bądź bezpośrednio wyznaczono użyteczności stanów zdrowia za pomocą metody handlowania czasem (TTO, *time trade off*).

W analizie przyjęto taki sam zestaw użyteczności w odniesieniu do pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz cukrzycą typu 2, za wyjątkiem wartości spadku użyteczności związanego z brakiem elastyczności terapii ze względu na różnice w stosowanych terapiach w obu typach cukrzycy.

3.4.1. Użyteczność dla cukrzycy ogółem

W ramach przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 46 publikacji prezentujących średnie wartości użyteczności dla pacjentów z cukrzycą (Tabela 17).

Tabela 17.
Wartości użyteczności dla cukrzycy ogółem odnalezione w ramach przeszukania

Publikacja	Państwo	Typ cukrzycy	N	Średnia wartość użyteczności	Kwestionariusz	Normy	Metoda	Uwagi
Dudzińska 2013 [24], Golicki 2015 [25]	Polska	2	274	0,792	EQ-5D	polskie	TTO	
Bagust 2005 [26]	Belgia, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania	2	4 641	0,694	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
Boye 2011 [27]	Szkocja	2	151	0,74	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
Chancellor 2008 [28]	Wielka Brytania	1	132	0,75	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
		2	212	0,75	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
Clarke 2002 [29]	Wielka Brytania	2	3 192	0,77	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
Clarke 2009 [30]	Australia, Nowa Zelandia, Finlandia	2	7 348	0,81	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
				0,85	EQ-5D	USA	TTO	
Collado Mateo 2015 [31]	Hiszpania	1 i 2	1 857	0,742	EQ-5D	hiszpańskie	TTO	
Evans 2013a [32]	Kanada, Niemcy, Szwecja, Stany Zjednoczone i Wielka Brytania	1 i 2	8 286	0,844	–	–	TTO	pacjenci bez hipoglikemii
Glasziou 2007 [33]	Australia	2	975	0,801	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
				0,848	EQ-5D	USA	TTO	
Grandy 2012 [34]	USA	2	1 741	0,798	EQ-5D	USA	TTO	
Harris 2014 [35]	Kanada	1 i 2	1 562	0,8186	–	–	TTO	
Hart 2003 [36]	Holandia	1	274	0,88	EQ-5D	holenderskie	TTO	
Hayes 2011 [37]	Australia, Nowa Zelandia	2	7 348	0,807	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
Hayes 2016 [38]	20 państw z Australazji, Azji, Europy i Ameryki Północnej	2	11 081	0,82	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
Jhita 2014 [39]	Wielka Brytania	2	492	0,7	EQ-5D	brytyjskie	TTO	Europejczycy rasy białej

Publikacja	Państwo	Typ cukrzycy	N	Średnia wartość użyteczności	Kwestionariusz	Normy	Metoda	Uwagi
Kiadaliri 2014 [40], Kiadaliri 2015 [41]	Szwecja	2	1 757	0,77	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
	Szwecja	2	1 757	0,88	EQ-5D	szwedzkie	TTO	
Kiadaliri 2015 [41]	Szwecja	2	1 757	0,83	EQ-5D	USA	TTO	
	Szwecja	2	1 757	0,80	EQ-5D	duńskie	TTO	
	Szwecja	2	1 757	0,86	EQ-5D	niemieckie	TTO	
Koopmanschap 2002 [42]	Belgia, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja i Wierka Brytania"	2	4 189	0,69	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
Lee 2011 [43]	USA	1	213	0,81	–	–	TTO	dorośli
Marret 2009 [44], Marret 2011 [45]	USA	2	736	0,86	EQ-5D	USA	TTO	pacjenci bez hipoglikemii
Matza 2007a [46]	Wierka Brytania	2	129	0,76	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
Matza 2007b [47]	Wierka Brytania	2	130	0,75	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
Matza 2017 [48]	Wierka Brytania	2	206	0,76	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
McQueen 2014 [49]	USA	1	176	0,909	EQ-5D	USA	TTO	
Mitchell 2013 [50]	Wierka Brytania	2	964	0,69	EQ-5D	brytyjskie	TTO	pacjenci bez hipoglikemii
O'Reilly 2011 [51]	Kanada	2	1 143	0,75	EQ-5D	USA	TTO	
O'Shea 2014 [52]	Irlandia	2	141	0,76	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
Pagkalos 2018 [53]	Grecja	2	218	0,8	EQ-5D	brytyjskie	TTO	pacjenci bez hipoglikemii
Peña-Longobardo 2017 [54]	Hiszpania	bd	1 905	0,781	EQ-5D-5L	bd	TTO	
Peters 2014 [55]	Wierka Brytania	bd	301	0,73	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
Pettersson 2011 [56]	Szwecja	2	430	0,87	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
Raymakers 2018 [57]	Irlandia	1	437	0,87	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
Redekop 2002 [58]	Holandia	2	1 136	0,74	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
Sayah 2016 [59]	Kanada	2	1 948	0,79	EQ-5D	kanadyjskie	TTO	
Sayah 2017 [60]	Kanada	2	1 832	0,79	EQ-5D	kanadyjskie	TTO	

Publikacja	Państwo	Typ cukrzycy	N	Średnia wartość użyteczności	Kwestionariusz	Normy	Metoda	Uwagi
Solli 2010 [61]	Norwegia	1	165	0,83	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
		2	356	0,81	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
Stevens 2015 [62]	USA	2	540	0,67	EQ-5D	USA	TTO	
Thiel 2017a [63], Thiel 2017b [64]	Kanada	2	1 948	0,79	EQ-5D	kanadyjskie	TTO	
Tsiachristas 2014 [65]	Holandia	2	407	0,84	EQ-5D	holenderskie	TTO	
van Dijk 2014 [66]	Holandia	1	281	0,94	EQ-5D	holenderskie	TTO	
Vexiau 2008 [67]	Francja	2	264	0,82	EQ-5D	brytyjskie	TTO	pacjenci bez hipoglikemii
		2	400	0,79	EQ-5D	brytyjskie	TTO	wszyscy
Yordanova 2014 [68]	Bułgaria	1	19	0,84	EQ-5D	bd	bd	
		2	111	0,71	EQ-5D	bd	bd	
Zhang 2012 [69]	USA	2	7 327	0,80	EQ-5D	USA	TTO	

bd – brak danych

Zakres wartości wyniósł od 0,67 w badaniu Stevens 2015 [62] do 0,94 w publikacji van Dijk 2014 [66].

Dwie spośród odnalezionych publikacji opisywały badanie dotyczące jakości życia pacjentów z cukrzycą w Polsce – Dudzińska 2013 [24] i Golicki 2015 [25]. Badanie to miało charakter przekrojowy i obejmowało 274 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych w Klinice Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie oraz w poradniach diabetologicznych w Lublinie w latach 2007-2008. Zastosowano metodę pośrednią badania jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D z wykorzystaniem norm polskich. Średnia wartość użyteczności dla pacjentów z tego badania wyniosła 0,792. Wartość ta jest zbliżona do wartości użyteczności przyjętej w oryginalnym modelu, tj. 0,80 z publikacji Zhang 2012 [69].

Ze względu na dostępność polskich danych w niniejszej analizie jako bazową wartość użyteczności przyjęto dane z publikacji Dudzińska 2013 i Golicki 2015 (Tabela 18).

Tabela 18.
Bazowa użyteczność dla pacjentów z cukrzycą – wartość przyjęta w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Bazowa użyteczność dla pacjentów z cukrzycą	0,792	Dudzińska 2013, Golicki 2015

Bazowa wartość użyteczności w modelu jest taka sama dla obu ramion porównania, a w konsekwencji nie ma wpływu na wyniki inkrementalne, dlatego nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla tego parametru.

3.4.2. Spadek użyteczności dla hipoglikemii

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 11 publikacji prezentujących spadki użyteczności związane z wystąpieniem hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą (Tabela 19).

Tabela 19.
Spadki użyteczności w związku z hipoglikemią według odnalezionych badań

Publikacja	Państwo	Typ cukrzycy	N	Typ hipoglikemii	Spadek użyteczności dla hipoglikemii	Kwestionariusz	Normy	Metoda
Currie 2006 [70]	Wielka Brytania	1 i 2	1 305	Symptomatyczna hipoglikemia	0,0142 / 0,0035 ^a	EQ-5D	brytyjskie	TTO
		1 i 2		Ciężka hipoglikemia	0,047 / 0,0118 ^a	EQ-5D	brytyjskie	TTO
		1 i 2		Nocna hipoglikemia	0,0084 / 0,0021 ^a	EQ-5D	brytyjskie	TTO
Evans 2013a [32]	Kanada, Niemcy, Szwecja, Stany Zjednoczone i Wielka Brytania	1 i 2	8 286	Łagodny lub umiarkowany epizod hipoglikemii dziennej	0,004	–	–	TTO
				Łagodny lub umiarkowany epizod hipoglikemii nocnej	0,007	–	–	TTO
				Ciężki epizod hipoglikemii dziennej	0,057	–	–	TTO
				Ciężki epizod hipoglikemii nocnej	0,062	–	–	TTO
Harris 2014 [35]	Kanada	1 i 2	1 512	Łagodny lub umiarkowany epizod hipoglikemii dziennej	0,0030	–	–	TTO
			1 487	Łagodny lub umiarkowany epizod hipoglikemii nocnej	0,0052	–	–	TTO
			714	Ciężki epizod hipoglikemii dziennej	0,0277	–	–	TTO
			744	Ciężki epizod hipoglikemii nocnej	0,0657	–	–	TTO
Levy 2008 [71]	Kanada, Wielka Brytania	1 i 2	75	Epizod hipoglikemii objawowej	0,0032	–	–	TTO
Marrett 2009 [44]	USA	2	540	Łagodna	–	EQ-5D	USA	TTO
			442	Umiarkowana	0,05	EQ-5D	USA	TTO
			201	Ciężka / Bardzo ciężka	0,16	EQ-5D	USA	TTO

Publikacja	Państwo	Typ cukrzycy	N	Typ hipoglikemii	Spadek użyteczności dla hipoglikemii	Kwestionariusz	Normy	Metoda
Marrett 2011 [45]	USA	2	540	Łagodna	0,01	EQ-5D	USA	TTO
			442	Umiarkowana	0,06	EQ-5D	USA	TTO
			156	Ciężka	0,13	EQ-5D	USA	TTO
			45	Bardzo ciężka	0,21	EQ-5D	USA	TTO
Pagkalos 2018 [53]	Grecja	2	82	Łagodna	0,018	EQ-5D	brytyjskie	TTO
			68	Umiarkowana	0,043	EQ-5D	brytyjskie	TTO
			15	Ciężka	0,151	EQ-5D	brytyjskie	TTO
Peasgood 2016 [72]	Wielka Brytania	1	2 341	Epizody ciężkiej hipoglikemii w roku poprzednim	<i>Fixed-Effects Model: 0,0020</i> <i>Random-Effects: Model 0,0022</i>	EQ-5D	brytyjskie	TTO
Shi 2014 [73]	USA	2	578	Hipoglikemia objawowa	0,041	EQ-5D	USA	TTO
Shingler 2015 [74]	Wielka Brytania	2	100	Epizody hipoglikemii objawowej	0,150	–	–	TTO
				Epizody hipoglikemii w stopniu od łagodnej do umiarkowanej	0,110	–	–	TTO
Vexiau 2008 [67]	Francja	2	136	Łagodna	0,07	EQ-5D	brytyjskie	TTO
				Umiarkowana	0,08	EQ-5D	brytyjskie	TTO
				Ciężka	0,27	EQ-5D	brytyjskie	TTO

a) wynik raportowany w badaniu (dla okresu 3 miesięcy) / wyznaczony na podstawie danych z badania spadek użyteczności w skali roku

Spośród odnalezionych badań jedynie Evans 2013a [32], Harris 2014 [35] oraz Currie 2006 [70] raportowały stany zdrowia uwzględnione w modelu, tj. podział na hipoglikemię dzienną, nocną oraz stopień ciężkości.

Badanie Evans 2013a zostało przeprowadzone w Kanadzie, Niemczech, Szwecji, Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii wśród 8 286 respondentów. Badanie Harris 2014 obejmowało 1 696 z Kanady będących subpopulacją z publikacji Evans 2013a. Użyteczności stanów zdrowia w obu badaniach zostały wyznaczone bezpośrednio metodą handlowania czasem (TTO, *time trade-off*). Rozważano spadek użyteczności dla pojedynczego epizodu hipoglikemii w stopniu: umiarkowana hipoglikemia dzienna, umiarkowana hipoglikemia nocna, ciężka hipoglikemia dzienna, ciężka hipoglikemia nocna w skali roku.

W badaniu Currie 2006 oceniano jakość życia pacjentów doświadczających hipoglikemii z pośrednim wykorzystaniem skali HFS (*Hypoglycaemia Fear Survey*). W badaniu oszacowano spadek użyteczności związany z wystąpieniem ciężkiej hipoglikemii (zdefiniowanej jako hipoglikemii wymagającej pomocy osób trzecich) oraz symptomatycznej hipoglikemii (zdefiniowanej jako łagodna lub umiarkowana hipoglikemia, niewymagająca pomocy osób trzecich). Użyteczności wyznaczone zostały jako iloczyn spadku użyteczności związanego ze zmianą o 1 pkt w skali HFS oraz wielkości

zmiany HFS w przypadku wystąpienia rozważanych epizodów hipoglikemii w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Oszacowane spadki użyteczności dotyczyły najcięższego z epizodów hipoglikemii odnotowanego w rozważanym okresie czasu.

Ponieważ publikacja Harris 2014 opisuje dane dla populacji stanowiącej subpopulację respondentów z badania Evans 2013a, nie została ona uwzględniona w niniejszej analizie. W analizie podstawowej analizy uwzględniono spadki użyteczności z publikacji Evans 2013a zgodnie z założeniami oryginalnego modelu (Tabela 20). Raportowane spadki użyteczności w tym badaniu podane są w skali roku i nie ma konieczności ich przeliczania, jak to ma miejsce w przypadku badania Currie 2006. Wartość użyteczności dla pojedynczego epizodu ciężkiej hipoglikemii przyjęto na podstawie wartości dla ciężkiego epizodu hipoglikemii dziennej (założenie konserwatywne).

Wyznaczone na podstawie danych z badania Currie 2006 spadki użyteczności dla epizodu hipoglikemii w skali roku zostały uwzględnione w analizie wrażliwości (Tabela 20).

Tabela 20.
Spadki użyteczności związane z hipoglikemią uwzględnione w analizie ekonomicznej

	Pojedynczy epizod łagodnej lub umiarkowanej dziennej hipoglikemii	Pojedynczy epizod łagodnej lub umiarkowanej nocnej hipoglikemii	Pojedynczy epizod ciężkiej hipoglikemii	Źródło
Analiza podstawowa (SE)	0,004 (0,0003)	0,007 (0,0004)	0,057 (0,0021)	Evans 2013a
Analiza wrażliwości	0,0035	0,0021	0,0118	Currie 2006

SE – błąd standardowy (*standard error*)

3.4.3. Spadek użyteczności dla samokontroli glikemii

W ramach przeprowadzonego przeszukania danych odnaleziono jedno badanie raportujące spadek użyteczności związany z wykonaniem testu samokontroli glikemii – Evans 2013b (Tabela 21).

Badanie Evans 2013b [75] zostało przeprowadzone w Wielkiej Brytanii, Szwecji oraz Kanadzie i obejmowało 2 465 respondentów. Użyteczności stanów zdrowia w tym badaniu zostały wyznaczone bezpośrednio metodą handlowania czasem (TTO). Spadek użyteczności związany z wykonaniem testu SMBG wyniósł 0,0000221 w skali roku.

Tabela 21.
Spadki użyteczności w związane z wykonaniem pojedynczego testu SMBG według odnalezionych badań

Publikacja	Państwo	Typ cukrzycy	N	Spadek użyteczności na test SMBG	Kwestionariusz	Normy	Metoda
Evans 2013b [75]	Wielka Brytania, Szwecja, Kanada	bd	2 465	0,0000221	–	–	TTO

bd – brak danych

Wpływ wykonywania testów SMBG na jakość życia pacjentów z cukrzycą jest niepewny [76–78]. W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie, że dodatkowy test samokontroli glikemii nie wiąże się ze spadkiem użyteczności pacjenta. W analizie wrażliwości uwzględniono spadek użyteczności związany z pojedynczym testem SMBG z badania Evans 2013b (Tabela 22).

Tabela 22.
Spadki użyteczności dla samokontroli glikemii uwzględnione w analizie ekonomicznej

	Spadek użyteczności / test SMBG	Źródło
Analiza podstawowa (SE)	0,000 (0,000)	Założenie
Analiza wrażliwości	0,0000221	Evans 2013b

3.4.4. Spadek użyteczności dla BMI

W ramach przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 11 publikacji prezentujących spadek użyteczności związany ze wzrostem BMI o 1 punkt (Tabela 23).

Tabela 23.
Spadki użyteczności w związku ze wzrostem BMI według odnalezionych badań

Publikacja	Państwo	Typ cukrzycy	N	Spadek użyteczności na 1 pkt BMI	Kwestionariusz	Normy	Metoda	uwagi
Bagust 2005 [26]	Belgia, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania	2	4 183	0,0061	EQ-5D	brytyjskie	TTO	dla BMI>25
Hayes 2011 [37]	Australia, Nowa Zelandia	2	1 454	0,024	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
Kamradt 2017 [79]	Niemcy	2	404	0,0047	EQ-5D	europejskie ^a	TTO	Pacjenci z chorobami współistniejącymi
Kiadaliri 2014 [40]	Szwecja	2	1 757	0,0060	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
				0,0005	EQ-5D	szwedzkie	TTO	
Kontodimopoulos 2012 [80]	Grecja	2	319	0,006	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
Lane 2014 [81]	Kanada	2	96	0,0472	–	–	TTO	Wszyscy
			15	0,0684	–	–	TTO	BMI 18-25
			29	0,0473	–	–	TTO	BMI 25-30
			56	0,0434	–	–	TTO	BMI >30
Lee 2005 [82]	Wielka Brytania	1	536	0,0076	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
		2	2 037	0,0100	EQ-5D	brytyjskie	TTO	

Publikacja	Państwo	Typ cukrzycy	N	Spadek użyteczności na 1 pkt BMI	Kwestionariusz	Normy	Metoda	uwagi
Marrett 2009 [44]	USA	2	1 984	0,005	EQ-5D	USA	TTO	
Peasgood 2016 [72]	Wielka Brytania	1	2 341	0,0052	EQ-5D	brytyjskie	TTO	<i>Fixed-Effects Model</i>
			2 341	0,0028	EQ-5D	brytyjskie	TTO	<i>Random-Effects Model</i>
Ridderstråle 2016 [83]	Wielka Brytania	2	1 777	0,021	–	–	TTO	
	Dania	2	1 799	0,012	–	–	TTO	
Solli 2010 [61]	Norwegia	1	165	0,004	EQ-5D	brytyjskie	TTO	
		2	356	0,002	EQ-5D	brytyjskie	TTO	

a) zestaw wartości został skonstruowany na podstawie danych z sześciu krajów europejskich (Finlandia, Niemcy, Holandia, Hiszpania, Szwecja i Wielka Brytania)

W analizie podstawowej przyjęto spadek użyteczności z najbardziej licznego badania Bagust 2005 [26] (Tabela 24). Dane z tego badania zostały uwzględnione również w oryginalnym modelu.

Badanie Bagust 2005 obejmowało 4 641 pacjentów z cukrzycą typu 2 z Belgii, Włoch, Holandii, Hiszpanii, Szwecji oraz Wielkiej Brytanii. Zastosowano metodę pośrednią badania jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D z wykorzystaniem norm brytyjskich. Na podstawie danych dla 4 183 pacjentów skonstruowano model najmniejszych kwadratów (OLS, *ordinary least squares*), na podstawie którego wyznaczono spadek użyteczności związany ze wzrostem BMI o 1 punkt w przypadku przekroczenia wartości BMI równej 25.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono minimalną i maksymalną wartość spadku użyteczności dla BMI spośród odnalezionych publikacji – 0,002 z badania Solli 2010 [61] oraz 0,024 z badania Hayes 2011 [37] (Tabela 24).

Tabela 24.
Spadki użyteczności przy wzroście BMI o 1 punkt uwzględnione w analizie ekonomicznej

Parametr	Spadek użyteczności na 1 pkt BMI (SE)	Źródło
Analiza podstawowa	0,0061 (0,001)	Bagust 2005
Wariant minimalny	0,002	Solli 2010
Wariant maksymalny	0,024	Hayes 2011

SE – błąd standardowy (*standard error*)

3.4.5. Spadek użyteczności dla braku elastyczności dawkowania insuliny

IDegAsp pozwala na elastyczność w czasie podawania insuliny, o ile jest podawana z głównymi posiłkami. Dostosowywany model umożliwia uwzględnienie spadku użyteczności związanego z brakiem elastyczności terapii.

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 3 publikacje oceniające zmianę wartości użyteczności związanej z elastycznością podania insuliny (Tabela 25). Wszystkie określały jakość życia za pomocą metod bezpośrednich – dwie z nich metodą handlowania czasem (TTO): Evans 2013b [75] i Olofsson 2016 [84] oraz jedną metodą loterii (SG, *Standard Gamble*): Boye 2011 [27].

Tabela 25.
Spadki użyteczności w związane z brakiem elastyczności dawkowania insuliny według odnalezionych badań

Publikacja	Państwo	Typ cukrzycy	Porównanie	N	Spadek użyteczności	Kwestionariusz	Normy	Metoda	Uwagi
Boye 2011 [27]	Szkocja	2	elastyczne dawkowanie vs brak elastyczności dawkowania	151	0,006	–	–	SG	
Evans 2013b [75]	Wielka Brytania, Szwecja, Kanada	bd	elastyczne podanie raz dziennie insuliny vs sztywne podanie raz dziennie	1 121	0,016	–	–	TTO	Insulina bazalna
			elastyczne podanie raz dziennie insuliny vs sztywne podanie raz dziennie	1 144	0,013	–	–	TTO	Insulina bazalna + bolusowa
Olofsson 2016 [84]	Szwecja	1 i 2	1 sztywna iniekcja na dzień vs 1 elastyczna iniekcja na dzień	242	0,011	–	–	TTO	Insulina bazalna
			1 sztywna iniekcja na dzień vs 1 elastyczna iniekcja na dzień	239	0,010	–	–	TTO	Insulina bazalna + bolusowa

bd – brak danych

W analizie podstawowej przyjęto, że elastyczność podania nie wpływa na jakość życia pacjentów, co jest założeniem konserwatywnym ze względu na większą elastyczność podania ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorami (Tabela 26).

W analizie wrażliwości uwzględniono spadki użyteczności związane z brakiem elastyczności podań insuliny zaczerpnięte z badania Evans 2013b ze względu na większą liczbę respondentów w porównaniu z badaniem Olofsson 2016. Badanie Boye 2011 nie zostało uwzględnione ze względu na odmienną metodę pomiaru użyteczności w porównaniu z pozostałymi badaniami uwzględnionymi w analizie.

W badaniu Evans 2013b raportowano spadki użyteczności związane z brakiem elastyczności podań dla porównania elastycznego i sztywnego podania insuliny bazalnych lub schematów bazal + bolus. Brak jest natomiast danych dot. spadku użyteczności związanego z brakiem elastyczności podań dla „mieszanego” porównania, tj. elastycznego podania insuliny bazalnej i sztywnego podania schematu bazal + bolus. Takie dane odpowiadałyby porównaniu IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD. W konsekwencji, w przypadku porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD przyjęto konserwatywnie niższą wartość spadku użyteczności z badania Evans 2013b – 0,013 (Tabela 26).

Tabela 26.
Spadki użyteczności ze względu na brak elastyczności dawkowania insuliny uwzględnione w analizie ekonomicznej

Parametr	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2		Źródło
	IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp	IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD	IDegAsp ± OAD vs BAsp ± OAD	
Analiza podstawowa	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	Założenie
Analiza wrażliwości	0,013	0,013	0,016	Evans 2013b

3.5. Koszty

3.5.1. Dawkowanie insuliny

Dawkowanie insuliny określono na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej. Przyjęto analogiczną metodykę jak przy modelowaniu efektywności terapii, tj. w szczególności:

- uwzględnienie trzech okresów, dla których oddzielnie określono dawkowanie (z wyjątkiem populacji dzieci z T1DM, gdzie uwzględniono dwa okresy)
- w analizie dla dorosłych pacjentów z T1DM oraz dla porównania IDegAsp ± OAD vs BAsp ± OAD w T2DM uwzględniono dane z oryginalnego modelu ekonomicznego
- w analizie dla dzieci z T1DM oraz dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD ze względu na brak stosownych danych w modelu ekonomicznych, uwzględniono niepublikowane dane z badania Philis-Tsimikas 2018 [15] dostarczone przez Zamawiającego.
- w analizie uwzględniono jedynie istotne statystycznie różnice w dawkowaniu; ze względu na fakt, że wyniki wskazują na niższe dawkowanie w przypadku stosowania IDegAsp w porównaniu z komparatorami, uwzględnienie jedynie istotnych statystycznie różnic stanowi podejście konserwatywne.

Szczegółowy opis i uzasadnienie przyjętej metodyki przedstawiono w rozdziale 3.2.

3.5.1.1. T1DM

Dorośli

Dawkowanie insuliny u dorosłych pacjentów z T1DM określono na podstawie danych z oryginalnego modelu (Tabela 27). Uzyskano istotne statystycznie różnice w zakresie dawkowania po 52 tygodniach terapii.

Tabela 27.
Dawkowanie insuliny – dorośli z T1DM

		Dzienna dawka IDet + IAsp			Stosunek dawki (IDegAsp + IAsp / IDet + IAsp)			Dzienna dawka IDegAsp + IAsp		
Dawki całkowite [IU]										
Tydzień 0		■			■			■		
Tydzień 16		■			■			■		
Tydzień 52		■			■			■		
Udział bolus										
Tygodnie 0-16		■						■		
Tygodnie 16-52		■						■		
Tygodnie 52+		■						■		
Średnia dzienna dawka insuliny [IU] °										
		Bazal			Bolus			Suma		
Do 16 tygodnia		■			■			■		
Po 16 tygodniach		■			■			■		
		■			■			■		
		■			■			■		

a) założono, że początkowa całkowita dawka porównywanych interwencji jest jednakowa; b) nieistotna statystycznie różnica; c) średnia dawka z początku i końca danego okresu

Dzieci

Dawkowanie insuliny u dzieci z T1DM określono na podstawie badania Battelino 2018. W poniższej tabeli zestawiono wyniki zaprezentowane w analizie klinicznej (Tabela 28).

Tabela 28.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do końcowej dawki insuliny w populacji dzieci z T1DM

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup MD [95% CI]	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Końcowa dobowo dawka insuliny bazalnej i bolusowej [U/kg]							
Battelino 2018	16	181	0,87 (0,29)	179	1,02 (0,40)	-0,15 [-0,22; -0,08]	IS
Końcowa dobowo dawka insuliny bazalnej [U/kg]							
Battelino 2018	16	181	0,36 (0,15)	179	0,50 (0,27)	-0,14 [-0,19; -0,09]	IS
Końcowa dobowo dawka insuliny bolusowej [U/kg]							
Battelino 2018	16	181	0,52 (0,19)	179	0,52 (0,22)	0,00 [-0,04; 0,04]	bd

Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotną statystycznie różnicę w zakresie dawkowania po 16 tygodniach.

Na podstawie niepublikowanych danych z badania Battelino 2018 określono całkowitą dawkę insuliny oraz udziały insuliny bazalnej i bolusowej.

W poniższej tabeli zestawiono dane przyjęte w modelu (Tabela 29).

Tabela 29.
Dawkowanie insuliny – dzieci z T1DM

		Dzienna dawka IDet + IAsp			Stosunek dawki (IDegAsp + IAsp / IDet + IAsp)	Dzienna dawka IDegAsp + IAsp		
Dawki całkowite [IU]								
Tydzień 0		■			■	■		
Tydzień 16		■			■	■		
Udział bolus								
Tygodnie 0-16		■				■		
Tygodnie 16+		■				■		
Średnia dzienna dawka insuliny [IU] °								
		Bazal	Bolus	Suma		Bazal	Bolus	Suma
Do 16 tygodnia	Tygodnie 0-16	■	■	■	–	■	■	■
Po 16 tygodniach	Tygodnie 16+	■	■	■		■	■	■

a) założono, że początkowa całkowita dawka porównywanych interwencji jest jednakowa; b) nieistotna statystycznie różnica; c) średnia dawka z początku i końca danego okresu

3.5.1.2. T2DM

IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD

Dawkowanie określono na podstawie niepublikowanych wyników badania Philis-Tsimikas 2018 [15] (dane uzyskane od Zamawiającego).

Wyniki wskazują na istotną statystycznie różnicę w zakresie dawkowania zarówno po 16 jak i po 26 i 38 tygodniach terapii. W poniższej tabeli zestawiono dane przyjęte w modelu (Tabela 30).

Tabela 30.
Dawkowanie insuliny – populacja T2DM – IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD

		Dzienna dawka IGlar+IAsp			Stosunek dawki (IDegAsp/IGlar+IAsp)	Dzienna dawka IDegAsp		
Dawki całkowite [IU]								
Tydzień 0		■			■	■		
Tydzień 16		■			■	■		
Tydzień 26		■			■	■		
Tydzień 38		■			■	■		
Udział bolus								
Tygodnie 0-16		■				–		
Tygodnie 16-26		■				–		
Tygodnie 26-38		■				–		

		Dzienna dawka IGlAr+IAsp			Stosunek dawki (IDegAsp/IGlAr+IAsp)	Dzienna dawka IDegAsp
Tygodnie 38+		■				–
Średnia dzienna dawka insuliny [IU] ^b						
		Bazal	Bolus	Suma		Suma
Do 16 tygodnia	Tygodnie 0-16	■	■	■		■
Do 26 tygodnia	Tygodnie 16-26	■	■	■	–	■
Po 26 tygodniach	Tygodnie 26-38	■	■	■		■
	Tygodnie 38+	■	■	■		■

a) założono, że początkowa całkowita dawka porównywanych interwencji jest jednakowa; b) średnia dawka z początku i końca danego okresu

IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD

Dawkowanie insuliny u pacjentów z T2DM dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD określono na podstawie danych z oryginalnego modelu (Tabela 31). Uzyskano istotne statystycznie różnice w zakresie różnic w dawkowaniu zarówno po 16 jak i po 26 tygodniach terapii.

Tabela 31.
Dawkowanie insuliny – populacja T2DM – IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD

		Dzienna dawka BIAsp	Stosunek dawki (IDegAsp / BIAsp)	Dzienna dawka IDegAsp
Dawki całkowite [IU]				
Tydzień 0		■	■	■
Tydzień 16		■	■	■
Tydzień 26		■	■	■
Średnia dzienna dawka insuliny [IU] ^b				
Do 16 tygodnia	Tygodnie 0-16	■		■
Po 26 tygodniach	Tygodnie 16-26	■		■
	Tygodnie 26+	■		■

a) założono, że początkowa całkowita dawka porównywanych interwencji jest jednakowa; b) średnia dawka z początku i końca danego okresu

3.5.2. Zużycie pozostałych zasobów

3.5.2.1. Zużycie igieł

Liczba igieł wykorzystywanych dziennie została określona przy założeniu, że każdy pacjent stosuje jedną igłę na każde wstrzyknięcie insuliny. Dzienną liczbę podań określono na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych [85–88]:

- w T1DM:
 - zgodnie z ChPL dla produktu Ryzodeg, IDegAsp jest stosowany w skojarzeniu z insuliną krótko i (lub) szybko działającą podawaną z pozostałymi posiłkami (przyjęto 3 posiłki dziennie),

- zgodnie z ChPL dla produktu Levemir, jeżeli IDet stosowany jest jako insulina bazalna w schemacie bazal-bolus, powinien być podawany raz lub dwa razy na dobę w zależności od zapotrzebowania pacjenta – konserwatywnie przyjęto podanie raz na dobę,
- dla schematu IDet + IAsp założono stosowanie insuliny bolus z każdym większym posiłkiem, tj. 3 razy dziennie,
- w T2DM:
 - zgodnie z ChPL dla produktu Ryzodeg, IDegAsp może być stosowany raz lub dwa razy na dobę – w analizie przyjęto konserwatywnie podanie 2 razy na dobę,
 - zgodnie z ChPL dla produktu Lantus, IGlar należy stosować raz na dobę,
 - dla schematu IGlar + IAsp ± OAD założono stosowanie insuliny bolus z każdym większym posiłkiem, tj. 3 razy dziennie,
 - zgodnie z ChPL dla produktu NovoMix 30, BIAsp może być podawany 1-3 razy na dobę, w analizie przyjęto wartość środkową, tj. 2 podania na dobę.

W poniższej tabeli zestawiono przyjęte dane w zakresie zużycia igieł w insulinoterapii (Tabela 32).

Tabela 32.
Zużycie igieł w insulinoterapii

Interwencja	Insulina	Liczba wstrzyknięć na dzień	Dzienne zużycie igieł
T1DM			
IDegAsp + IAsp	IDegAsp	1	3
	IAsp	2	
IDet + IAsp	IDet	1	4
	IAsp	3	
T2DM			
IDegAsp ± OAD	IDegAsp	2	2
IGlar + IAsp ± OAD	IGlar	1	4
	IAsp	3	
BIAsp ± OAD	BIAsp	2	2

3.5.2.2. Zużycie testów SMBG

Koszt jednostkowy jednej procedury monitorowania glikemii składa się z kosztu testu SMBG i lancetu. Liczba wykorzystywanych testów (i lancetów) jest zależna od stosowanego schematu insulinoterapii. Tygodniową liczbę testów określono przyjmując następujące założenia:

- założono, że pacjent wykonuje test SMBG przy każdym podaniu insuliny bolus; przyjmując średnią liczbę 3 posiłków dziennie (3 podań insuliny bolus) tygodniowa liczba testów związana ze stosowaniem insuliny bolus wynosi 21,
- w przypadku stosowania schematu bazal-bolus przyjęto, że chorzy wykonują pomiar 4 razy dziennie, co jest zgodne z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [89],

- w przypadku stosowania IDegAsp przyjęto, że dawkowanie jest dostosowywane raz w tygodniu na podstawie pomiarów FPG z 3 wcześniejszych dni [12, 13]; przyjmując podanie IDegAsp 2 razy na dobę oznacza to konieczność wykonania 6 testów SMBG,
- w przypadku stosowania BIAsp przyjęto analogiczne założenia jak dla IDegAsp [12, 13].

Ponadto, w analizie założono, że wystąpienie epizodu hipoglikemii związane jest z wykonaniem jednego dodatkowego testu SMBG. Założenie to jest zgodne z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, które zaleca by pacjenci niezależnie od sposobu leczenia, w sytuacji złego samopoczucia lub nagłego pogorszenia stanu zdrowia częściej kontrolowali glikemię.

W poniższej tabeli zestawiono przyjęte dane w zakresie zużycia testów SMBG (Tabela 33).

Tabela 33.
Zużycie testów SMBG w insulinoterapii

Interwencja	Liczba testów na tydzień	Uzasadnienie
T1DM		
IDegAsp + IAsp	17	IDegAsp podawany raz dziennie Dostosowanie dawki raz w tygodniu na podstawie pomiarów FPG z 3 wcześniejszych dni (3 testy)
IDet + IAsp	28	IAsp podawany 2 razy dziennie Test SMBG przy każdym wykonaniu insuliny bolus (14 testów) Pomiar 4 razy dziennie, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego
T2DM		
IDegAsp ± OAD	6	IDegAsp podawany 2 razy dziennie Dostosowanie dawki raz w tygodniu na podstawie pomiarów FPG z 3 wcześniejszych dni (6 testów)
IGlar + IAsp ± OAD	28	Pomiar 4 razy dziennie, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego
BIAsp ± OAD	6	BIAsp podawany 2 razy dziennie Dostosowanie dawki raz w tygodniu na podstawie pomiarów FPG z 3 wcześniejszych dni (6 testów)

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym nie uwzględniono zużycia testów SMBG, co jest równoważne z założeniem o jednakowym zużyciu dla IDegAsp i komparatorów.

3.5.3. Koszty insulinoterapii

3.5.3.1. Cena preparatu Ryzodeg®



Tabela 34.
Cena preparatu Ryzodeg®

Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ
Ryzodeg®, 5 x 3 ml						

Obecnie finansowane preparaty insulin objęte są projektem Leki 75+, zatem dla pacjentów powyżej 75. r.ż. we wskazaniach objętych refundacją wydawane są one bezpłatnie. [REDACTED]

3.5.3.2. Koszty pozostałych insulin

Ceny preparatów insulin uwzględnionych w analizie ustalono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 roku [91]. Preparaty insulin objęte są projektem Leki 75+, zatem dla pacjentów powyżej 75. r.ż. we wskazaniach objętych refundacją wydawane są one bezpłatnie.

W celu oszacowania udziałów sprzedaży insulin w populacji poniżej 75 roku życia i powyżej 75 roku życia wykorzystano dane z komunikatów DGL i Uchwał Rady NFZ zaczerpnięte z serwisu IKAR pro [92]. Wielkość sprzedaży w populacji pacjentów powyżej 75 roku życia określono w następujących krokach:

1. Na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ oszacowano wartość sprzedaży poszczególnych opakowań i odpłatności pacjentów.
2. Na podstawie danych z komunikatów DGL oszacowano kwotę refundacji i liczbę zrefundowanych opakowań.
3. Wydatki Ministerstwa Zdrowia na program 75+ oszacowano jako różnicę między wartością sprzedaży a sumą odpłatności pacjenta i kwotą refundacji.

4. Oszacowane wydatki na program 75+ dla poszczególnych opakowań podzielono przez odpłatności pacjenta dla danego opakowania, gdyby nie otrzymał go bezpłatnie (zgodnie ze stosownym dla danego miesiąca obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych).

W tabelach poniżej zestawiono ceny insulin poza projektem Leki 75+ oraz w ramach tego projektu (Tabela 35, Tabela 36).

Tabela 35.
Ceny insuliny na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku [zł] – pacjenci nieobjęci projektem Leki 75+

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędo wa cena zbytu	Cena hurtow a brutto	Cena detalicz na	Limit finanso wania	Poziom odpłatn ości	Odpl. Pacjent a za op.	Odpl. NFZ za op.	Odpl. NFZ za 100 IU	Odpl. pacjent a za 100 IU
LAA											
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfil)	201,48	211,55	228,26	178,86	30%	103,06	125,20	8,35	6,87
	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	320,76	336,8	357,72	357,72	30%	107,32	250,40	8,35	3,58
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	172,8	181,44	198,15	178,86	30%	72,95	125,20	8,35	4,86
	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	172,8	181,44	198,15	178,86	30%	72,95	125,20	8,35	4,86
MIESZANKI										6,24	2,85
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	117,77	123,66	136,41	97,66	ryczałt	42,75	93,66	6,24	2,85
	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	117,77	123,66	136,41	97,66	ryczałt	42,75	93,66	6,24	2,85
SZYBKODZIAŁAJĄCE/KRÓTKODZIAŁAJĄCE										6,24	1,74
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	117,77	123,66	136,41	97,66	ryczałt	42,75	93,66	6,24	2,85
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	72,1	75,71	85,87	65,11	ryczałt	23,96	61,91	6,24	2,85
	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml OPTIPEN	72,1	75,71	85,87	65,11	ryczałt	32,65	93,66	6,19	2,40
	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.a 3 ml	108,15	113,56	126,31	97,66	ryczałt	32,65	93,66	6,24	2,18

Tabela 36.

Ceny insuliny na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku [zł] – pacjenci objęci projektem Leki 75+

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Odpł. Pacjenta za op.	Odpł. NFZ za op.	Odpł. NFZ za 100 IU	Odpł. pacjenta za 100 IU
LAA											
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfil)	201,48	211,55	228,26	178,86	30%	0,00	228,26	15,22	0,00
	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	320,76	336,8	357,72	357,72	30%	0,00	357,72	11,92	0,00
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	172,8	181,44	198,15	178,86	30%	0,00	198,15	13,21	0,00
	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	172,8	181,44	198,15	178,86	30%	0,00	198,15	13,21	0,00
MIESZANKI										9,09	0,00
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	117,77	123,66	136,41	97,66	ryczałt	0,00	136,41	9,09	0,00
	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	117,77	123,66	136,41	97,66	ryczałt	0,00	136,41	9,09	0,00
SZYBKODZIAŁAJĄCE/KRÓTKODZIAŁAJĄCE										7,98	0,00
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	117,77	123,66	136,41	97,66	ryczałt	0,00	136,41	9,09	0,00
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	72,1	75,71	85,87	65,11	ryczałt	0,00	85,87	8,59	0,00
	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml OPTIPEN	72,1	75,71	85,87	65,11	ryczałt	0,00	85,87	8,42	0,00
	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.a 3 ml	108,15	113,56	126,31	97,66	ryczałt	0,00	126,31	8,42	0,00

W tabelach poniżej zaprezentowano średnie ceny insulin ważne sprzedażą poszczególnych preparatów w okresie od lipca 2017 do czerwca 2018 roku [92]. W analizie podstawowej przyjęto średni koszt NFZ uwzględniający zarówno pacjentów objętych projektem Leki 75+, jak i ponoszących odpłatność za lek zgodnie z obwieszczeniem MZ (Tabela 37). Liczbę opakowań zrefundowanych w ramach projektu Leki 75+ oszacowano na podstawie danych z DGL i Uchwał Rady NFZ [93, 94]. W analizie wrażliwości przyjęto odpłatności odpowiednie dla pacjentów nieobjętych projektem Leki 75+ (Tabela 38) oraz przy założeniu bezpłatnych preparatów insulin dla wszystkich pacjentów (Tabela 39).

Tabela 37.
Średnie ceny insulin na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 roku – analiza podstawowa

Rodzaj insuliny	Odpłatność NFZ za 100 IU	Odpłatność pacjenta za 100 IU	NFZ + Pacjent za 100 IU
T1DM			
IDet	9,37	5,85	15,22
IAsp	6,61	2,49	9,09
T2DM			
IGlar^a	8,91	3,82	12,73
IAsp	6,61	2,49	9,09
BIAsp	7,22	1,87	9,09

a) W ramach kosztu IGlar nie uwzględniono kosztu preparatu Toujeo. Uwzględniono jedynie insulinę glargine 100 jednostek/ml, zgodnie z komparatorem stosowanym w ramach badania Philis-Tsimikas 2018. Zgodnie z ChPL dla Toujeo insulina glargine 100 jednostek/ml oraz produkt leczniczy Toujeo nie są biorównoważne i nie są bezpośrednio wymienne.

Tabela 38.
Średnie ceny insulin na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 roku – analiza wrażliwości – pacjenci nieobjęci projektem Leki 75+

Rodzaj insuliny	Odpłatność NFZ za 100 IU	Odpłatność pacjenta za 100 IU	NFZ + Pacjent za 100 IU
T1DM			
IDet	8,35	6,87	15,22
IAsp	6,24	2,85	9,09
T2DM			
IGlar^a	8,35	4,38	12,73
IAsp	6,24	2,85	9,09
BIAsp	6,24	2,85	9,09

a) W ramach kosztu IGlar nie uwzględniono kosztu preparatu Toujeo. Uwzględniono jedynie insulinę glargine 100 jednostek/ml, zgodnie z komparatorem stosowanym w ramach badania Philis-Tsimikas 2018. Zgodnie z ChPL dla Toujeo insulina glargine 100 jednostek/ml oraz produkt leczniczy Toujeo nie są biorównoważne i nie są bezpośrednio wymienne.

Tabela 39.
Średnie ceny insulin na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 roku – analiza wrażliwości – pacjenci objęci projektem Leki 75+

Rodzaj insuliny	Odpłatność NFZ za 100 IU	Odpłatność pacjenta za 100 IU	NFZ + Pacjent za 100 IU
T1DM			
IDet	15,22	0,00	15,22

Rodzaj insuliny	Odpłatność NFZ za 100 IU	Odpłatność pacjenta za 100 IU	NFZ + Pacjent za 100 IU
IAsp	9,09	0,00	9,09
T2DM			
IGlar^a	12,73	0,00	12,73
IAsp	9,09	0,00	9,09
BIAsp	9,09	0,00	9,09

a) W ramach kosztu IGlar nie uwzględniono kosztu preparatu Toujeo. Uwzględniono jedynie insulinę glargine 100 jednostek/ml, zgodnie z komparatorem stosowanym w ramach badania Phillis-Tsimikas 2018. Zgodnie z ChPL dla Toujeo insulina glargine 100 jednostek/ml oraz produkt leczniczy Toujeo nie są biorównoważne i nie są bezpośrednio wymienne.

3.5.4. Koszty OAD

W analizie nie uwzględniono kosztów OAD. Ze względu na jednakowy czas stosowania porównywanych schematów zawierających OAD, koszt ten ma charakter nieróżniący.

3.5.5. Koszt igieł

W analizie uwzględniono koszty igieł do penów. Igły nie są objęte refundacją, a zatem ich koszt w całości ponoszony jest przez pacjentów. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [95], preparat Ryzodeg w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu (Penfill) przeznaczony jest do stosowania z igłami do wstrzykiwań NovoFine lub NovoTwist. Igły NovoTwist nie są obecnie dostępne w polskich aptekach, dlatego w analizie przyjęto, że pacjenci stosujący interwencję ocenianą będą stosować igły NovoFine. Założono, że pacjenci stosujący pozostałe preparaty insuliny będą korzystać z igieł Insupen, Droplet oraz BD Micro-Fine. Jest to założenie konserwatywne, ponieważ w przypadku części z uwzględnionych w analizie preparatów można stosować również igły NovoFine, których koszt jest wyższy w porównaniu z kosztem pozostałych igieł. Koszt jednej igły wyznaczono na podstawie cen dostępnych w aptekach internetowych [96–100] (Tabela 40, Tabela 41).

Tabela 40.
Koszt igły NovoFine

Apteka internetowa	Rodzaj igieł	Liczba sztuk	cena za opak	cena 1 igły
diabetyk24.pl [96]	NovoFine 31 G, 0,25x6MM	7	6,70	0,96
	NovoFine 30 G, 0,30x8MM	7	6,70	0,96
aptekaemini.pl [97]	NovoFine 31 G, 0,25x6MM	7	7,79	1,11
	NovoFine 30 G, 0,30x8MM	7	6,39	0,91
aptekaeskulap.pl [98]	NovoFine 31 G, 0,25x6MM	7	5,75	0,82
	NovoFine 30 G, 0,30x8MM	7	5,56	0,79
doz.pl [99]	NovoFine 31 G, 0,25x6MM	7	5,99	0,86
	NovoFine 30 G, 0,30x8MM	7	6,99	1,00
swiatleku.pl [100]	NovoFine 31 G, 0,25x6MM	7	5,72	0,82

Apteka internetowa	Rodzaj igieł	Liczba sztuk	cena za opak	cena 1 igły
Średni koszt igły				0,91

Tabela 41.
Koszty pozostałych igieł

Apteka internetowa	Rodzaj igieł	Liczba sztuk	cena za opak	cena 1 igły
diabetyk24.pl [96]	INSUPEN 33G 0,20mm x 4mm - 100 sztuk	100	85,00	0,85
	INSUPEN 32G 0,23mm x 4mm - 100 sztuk	100	65,00	0,65
	INSUPEN 31G 0,25mm x5mm - 100 sztuk	100	60,00	0,60
	INSUPEN 31G 0,25mm x6mm - 100 sztuk	100	60,00	0,60
	INSUPEN 32G 0,23mm x 6mm - 100 sztuk	100	65,00	0,65
	INSUPEN 32G 0,23mm x 8mm - 100 sztuk	100	65,00	0,65
	INSUPEN 31G 0,25mm x8mm - 100 sztuk	100	60,00	0,60
	INSUPEN 30G 0,30mm x8mm - 100 sztuk	100	60,00	0,60
	INSUPEN 29G 0,33mm x12mm - 100 sztuk	100	60,00	0,60
	BD Micro-Fine Plus 30G 0,30 x 8 mm - 100 sztuk	100	55,00	0,55
	Droplet® 32G 4mm x 0.23mm - 100 sztuk	100	55,00	0,55
	Droplet® 32G 5mm x 0.23mm - 100 sztuk	100	49,00	0,49
	Droplet® 31G 5mm x 0.25mm - 100 sztuk	100	49,00	0,49
	Droplet® 32G 6mm x 0.23mm - 100 sztuk	100	49,00	0,49
	Droplet® 31G 6mm x 0.25mm - 100 sztuk	100	49,00	0,49
	Droplet® 32G 8mm x 0.23mm - 100 sztuk	100	39,00	0,39
	Droplet® 31G 8mm x 0.25mm - 100 sztuk	100	39,00	0,39
	Droplet® 29G 10mm x 0.33mm - 100 sztuk	100	39,00	0,39
	Droplet® 29G 12mm x 0.33mm - 100 sztuk	100	39,00	0,39
	doz.pl [99]	Insupen, igły do penów, 30G x 8 mm, 100 szt.	100	54,99
Insupen, igły do penów, 31G x 6 mm, 100 szt.		100	55,99	0,56
Insupen, igły do penów, 32G x 6 mm, 100 szt.		100	62,99	0,63
Insupen, igły do penów, 33G x 4 mm, 100 szt.		100	79,99	0,80
Insupen, igły do penów 31G x 8 mm, 100 szt.		100	59,99	0,60
Insupen, igły do penów 29G x 12 mm, 100 szt.		100	53,99	0,54
Insupen, igły do penów, 31G x 5 mm, 100 szt.		100	55,99	0,56
Insupen, igły do penów, 32G x 4 mm, 100 szt.		100	59,99	0,60
BD PEN igły, (micro-fine), (0,30 x 8 mm), 100 szt		100	64,99	0,65
BD PEN igły, (micro-fine), (0,25 x 5 mm), 100 szt		100	69,99	0,70
Średni koszt igły				0,57

3.5.6. Koszty monitorowania glikemii

3.5.6.1. Koszty testów SMBG

Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku [101] wyznaczono ceny testów SMBG w podziale pomiędzy grupy pacjentów korzystających z odpowiednich poziomów dofinansowania. Zgodnie z obecnie obowiązującymi zasadami refundacji, odpłatność ryczałtowa obowiązuje w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 1, pacjentów z pozostałymi typami cukrzycy wymagającymi co najmniej 3 wstrzyknięć insuliny na dobę oraz w przypadku terapii cukrzycy za pomocą pompy insulinowej. W pozostałych przypadkach cukrzycy obowiązuje odpłatność na poziomie 30%. W niniejszej analizie dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjęto konserwatywnie odpłatność wynoszącą 30%.

Wyznaczone ceny testów SMBG zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Koszty testów SMBG

Rozważana grupa pacjentów	Kategoria kosztowa	Koszt testu SMBG		
		NFZ	Pacjent	NFZ + Pacjent
Grupa z dopłatą 30%	Koszt opakowania	26,91	12,02	38,93
	Koszt pojedynczego testu SMBG	0,54	0,24	0,78
Grupa na ryczałcie	Koszt opakowania	35,24	3,68	38,93
	Koszt pojedynczego testu SMBG	0,70	0,07	0,78

3.5.6.2. Koszty lancetów

W analizie uwzględniono koszty lancetów do nakłuwaczy, jednakże nie są one objęte refundacją przez płatnika. Koszt lancetów pokrywany jest w całości przez pacjentów. Koszt jednego lancetu wyznaczono na podstawie cen z aptek internetowych [96] (Tabela 43).

Tabela 43.
Koszty jednostkowe lancetów

Produkt	Liczba lancetów w opakowaniu	Cena za opakowanie	Koszt 1 lancetu
Accu Chek Fastclix - lancety (24 szt.)	24	10,50	0,44
Accu Chek Multiclix - lancety 24 sztuki	24	12,00	0,50
Kolorowe lancety uniwersalne Mylife (30G) - 200 sztuk	200	26,90	0,13
Lancety Accu Chek Multiclix 102 sztuki	102	41,00	0,40
Lancety Accu Chek Multiclix 204 sztuki	204	74,00	0,36
Lancety Accu-Chek FastClix 204 sztuki	204	70,00	0,34
Lancety Accu-Chek Softclix 200 sztuk	200	47,00	0,24

Produkt	Liczba lancetów w opakowaniu	Cena za opakowanie	Koszt 1 lancetu
Lancety Accu-Chek Softclix 25 sztuk	24	11,50	0,48
Lancety CoaguChek Softclix Lancet 50 sztuk	50	32,00	0,64
Lancety Digitest 200 sztuk w opakowaniu	200	25,00	0,13
Lancety do nakłuwacza Multilet 50 sztuk	50	28,00	0,56
Lancety Droplet 28G (0,36mm) uniwersalne op. 100 sztuk	100	14,50	0,15
Lancety Droplet 28G (0,36mm) uniwersalne op. 200 sztuk	200	21,90	0,11
Lancety Droplet 30G (0,31mm) uniwersalne op. 100 sztuk	100	14,90	0,15
Lancety Droplet 30G (0,31mm) uniwersalne op. 200 sztuk	200	22,90	0,11
Lancety Glucosense - iXell 100 sztuk	100	29,50	0,30
Lancety MICROLET 200 sztuk	200	44,50	0,22
Lancety MICROLET 25 sztuk	25	19,90	0,80
Lancety OneTouch® UltraSoft 100 sztuk	100	13,00	0,13
Lancety OneTouch® Delica® 100 sztuk	100	21,00	0,21
Średni koszt lancetu			0,32

Źródło: diabetyk24.pl [96]

3.5.7. Koszty hipoglikemii

Koszty związane z terapią hipoglikemii są zależne od stopnia ciężkości powikłania. W analizie założono, że koszt łagodnej lub umiarkowanej hipoglikemii wynosi 0 zł. W przypadku wystąpienia bardzo ciężkiej hipoglikemii konieczna jest hospitalizacja pacjentów. Natomiast u chorych z lżejszą postacią niedocukrzenia wystarczające jest podjęcie leczenia farmakologicznego. W celu oszacowania odsetka pacjentów wymagających hospitalizacji w przypadku wystąpienia epizodu ciężkiej hipoglikemii (zdarzenie wymagające pomocy osób trzecich) wykorzystano dane z publikacji dotyczącej badania DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) [102], w której analizowane były działania niepożądane insulinoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 1. W badaniu tym 2,4% epizodów ciężkiej hipoglikemii wymagało hospitalizacji. W obliczeniach przyjęto odsetek osób hospitalizowanych zgodny z wynikami badania DCCT i założono, że w przypadku pozostałych 97,6% epizodów ciężkiej hipoglikemii stabilizację stanu zdrowia pacjenta można osiągnąć przez podanie dawki glukagonu, bez konieczności leczenia w szpitalu.

Koszt hospitalizacji związanej z wystąpieniem hipoglikemii określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 119/2017 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne [103] (Tabela 44).

Tabela 44.
Koszt hospitalizacji – hipoglikemia

Grupa JGP	Nazwa	Wycena JGP [pkt]	Cena punktu	Koszt hospitalizacji
K35	Cukrzyca z powikłaniami i inne stany hipoglikemiczne	2380	1 zł	2 380 zł

Koszt fiołki glukagonu zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 roku [101] (Tabela 45).

Tabela 45.
Koszt glukagonu

Kategoria kosztowa	Koszt 1 fiołki	
	NFZ	NFZ + pacjent
Glukagon	61,15 zł	64,35 zł

Na podstawie kosztu hospitalizacji, kosztu glukagonu oraz danych z badania DCCT wyznaczono średni koszt ciężkiej hipoglikemii (Tabela 46).

Tabela 46.
Koszt ciężkiej hipoglikemii

Kategoria kosztów	Koszt jednostkowy [zł]	Odsetek pacjentów	Koszt na epizod – NFZ [zł]	Koszt na epizod – NFZ + pacjent [zł]
Hospitalizacja	2 380,00	2,4%	57,12	57,12
Farmakoterapia		97,6%	59,68	62,81
	Razem		116,80	119,93

4. Wyniki

4.1. Wyniki kliniczne

4.1.1. Wyniki kliniczne a metodyka analizy

W poniższej tabeli zestawiono wyniki QALY uzyskane dla poszczególnych porównań wraz z wynikającą z nich decyzją dotyczącą przyjętej metodyki analizy (Tabela 47). Zgodnie z metodyką opisaną w rozdz. 1.5 przyjęto, że dla porównań, dla których uzyskano różnicę w QALY niższą niż 0,03 przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, natomiast dla pozostałych porównań przeprowadzono analizę kosztów użyteczności. Wartość graniczna została określona w oparciu o publikację McClure 2018 [3], gdzie wykazano, że minimalna istotna różnica w użytecznościach mierzonych z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D (ściślej: EQ-5D-5L) u dorosłych pacjentów z T2DM wynosi 0,03 – 0,05 (zależnie od przyjętej metodyki). Ze względu na brak danych dotyczących populacji dzieci oraz pacjentów dorosłych z T1DM dla porównań w tych populacjach przyjęto tę samą graniczną wartość QALY.

Tabela 47.
Metodyka analizy w kontekście wyników QALY

Porównanie	QALY	Metodyka analizy
T1DM		
IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp (dorośli)	■	CUA
IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp (dzieci)	■	CMA
T2DM		
IDegAsp ± OAD vs BAsp ± OAD	■	CUA
IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD	■	CMA

a) wynik oszacowano w sposób uproszczony, szczegóły przedstawiono w rozdz. A.2

4.1.2. Analiza kosztów-użyteczności

■
■
■
■
■

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

4.2. Wyniki ekonomiczne

4.2.1. Analiza kosztów-użyteczności

4.2.1.1. Perspektywa NFZ

IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp w T1DM (dorośli)

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w T2DM

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[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. Perspektywa NFZ + pacjent

IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp w T1DM (dorośli)

[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 text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w T2DM

[Redacted text]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

4.2.2. Analiza minimalizacji kosztów

4.2.2.1. Perspektywa NFZ

IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp w T1DM (dzieci)

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

IDegAsp ± OAD vs IGlAr + IAsp ± OAD w T2DM

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

4.2.2.2. Perspektywa NFZ + pacjent

IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp w T1DM (dzieci)

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD w T2DM

[Redacted text]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

4.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

4.3.1. Perspektywa NFZ

IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp w T1DM (dorośli)

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Table]

IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w T2DM

[Redacted Table]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]

4.3.2. Perspektywa NFZ + pacjent

IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp w T1DM (dorośli)

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]

IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w T2DM

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]

5. Analiza wrażliwości

5.1. Analiza kosztów-użyteczności

5.1.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 78.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – CUA

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej
2	Horyzont czasowy (5 lat, rozdz. 2.6)	1 rok (rozdz. 2.6)	Najdłuższy okres obserwacji z włączonych badań klinicznych dla IDegAsp.
3	Spadek użyteczności związany z hipoglikemią (Tabela 20)	Tabela 20	W celu badania wpływu wartości parametru na wyniki przetestowano alternatywne wartości spośród zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.
4	Spadek użyteczności dla samokontroli glikemii (nieuwzględnione, rozdz. 3.4.3)	Uwzględnione (Tabela 22)	W analizie podstawowej przyjęto konserwatywne założenie o braku wpływu samokontroli glikemii na jakość życia. W analizie wrażliwości testowano wariant uwzględniający spadek użyteczności zgodnie z danymi literaturowymi.
5a	Spadek użyteczności dla BMI (Tabela 24)	Wariant minimalny (Tabela 24)	W celu badania wpływu wartości parametru na wyniki przetestowano wpływ przyjęcia skrajnych wartości spośród zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.
5b		Wariant maksymalny (Tabela 24)	
6	Spadek użyteczności dla braku elastyczności dawkowania (nieuwzględnione, rozdz. 3.4.5)	Uwzględnione (Tabela 26)	W analizie podstawowej przyjęto konserwatywne założenie o braku wpływu braku elastyczności dawkowania na jakość życia. W analizie wrażliwości testowano wariant uwzględniający spadek użyteczności zgodnie z danymi literaturowymi.
7a	Koszty insulin (średnia, Tabela 37)	Bez uwzględnienia pacjentów 75+ (Tabela 38)	Preparaty insulin dostępne są dla pacjentów powyżej 75 roku życia bezpłatnie. Z tego

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
7b		Koszty dla pacjentów 75+ (Tabela 39)	względnie przetestowano warianty analizy uwzględniające i nieuwzględniające tę grupę pacjentów.
8	Zużycie testów SMBG (Tabela 33)	Nie uwzględnione (rodz. 3.5.2.2)	W celu zbadania wpływu uwzględnienia założenia o niższym zużyciu testów SMBG w przypadku stosowania IDegAsp w porównaniu z komparatorami, rozważono scenariusz bez uwzględnienia kosztów testów SMBG.

Lp	Leczenie		Leczenie		Leczenie			Leczenie
	1	2	3	4	5	6	7	
1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1

[Redacted text]

[Redacted text]

Lp	Leczenie		Leczenie		Leczenie			Leczenie
	1	2	3	4	5	6	7	
1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1

5.1.3. Podsumowanie wyników

Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w formie zestawienia scenariuszy optymistycznych i pesymistycznych. Scenariuszami optymistycznymi nazywano te scenariusze, w przypadku których zmiana współczynnika ICUR kształtowała się na korzyść ocenianej interwencji. Analogicznie, scenariuszami pesymistycznymi nazywano te scenariusze, dla których zmiana w ICUR kształtowała się na niekorzyść ocenianej interwencji. Wybrano po 2 scenariusze optymistyczne i 2 scenariusze pesymistyczne, dla których wartości zmian współczynników ICUR były największe. Zestawienie wybranych scenariuszy wraz z odpowiadającymi im współczynnikami ICUR przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 83).

Tabela 83.

Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]

5.2. Analiza minimalizacji kosztów

5.2.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 84.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – CMA

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1a	Koszty insulin (średnia, Tabela 37)	Bez uwzględnienia pacjentów 75+ (Tabela 38)	Preparaty insulin dostępne są dla pacjentów powyżej 75 roku życia bezpłatnie. Z tego względu przetestowano warianty analizy uwzględniające i nieuwzględniające tej grupy pacjentów.
1b		Koszty dla pacjentów 75+ (Tabela 39)	
2	Zużycie testów SMBG (Tabela 33)	Nie uwzględnione (rozdz. 3.5.2.2)	W celu zbadania wpływu uwzględnienia założenia o niższym zużyciu testów SMBG w przypadku stosowania IDegAsp w porównaniu z komparatorami, rozważono scenariusz bez uwzględnienia kosztów testów SMBG.

5.2.2. Wyniki

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

5.2.3. Podsumowanie wyników

[Redacted]

[Redacted]

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

6.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w Aneksie (rozdz. A.1.1).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 2 analizy ekonomiczne dla IDegAsp.

Obie odnalezione analizy ekonomiczne (Evans 2016 [104], Sanchez-Pedraza 2016 [105]) zostały przeprowadzone na tym samym modelu, co wykorzystany w niniejszej analizie. W obu modelach dokonano porównania IDegAsp vs BIAsp w populacji pacjentów z T2DM.

W poniższej tabeli porównano wyniki w zakresie QALY uzyskane w niniejszej analizie z wynikami raportowanymi w odnalezionych analizach ekonomicznych (Tabela 89). [REDACTED]

Tabela 89.
Zestawienie wyników niniejszej analizy ekonomicznej i odnalezionych analiz ekonomicznych

Analiza	QALY		
	IDegAsp	BIAsp	Różnica
Dyskontowanie: 3%			
Niniejsza analiza	■	■	■
Evans 2016 [104]	3,537	3,314	0,222
Dyskontowanie: 5%			
Niniejsza analiza	■	■	■
Sanchez-Pedraza 2016 [105]	3,408	3,194	0,214

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. Ze względu na krótki horyzont modelu oraz brak modelowania długofalowych konsekwencji zdrowotnych nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej.

7. Podsumowanie i wnioski

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Ograniczenia

- W analizie nie uwzględniono długofalowych powikłań cukrzycy. Podejście takie jest podyktowane metodyką badań dla IDegAsp. Kontrola glikemii była testowana za pomocą testów typu *non-inferiority*. W konsekwencji różnice między poszczególnymi schematami terapii zostały określone przez inne parametry, takie jak częstość hipoglikemii. Częstość długofalowych powikłań związana jest jednak przede wszystkim z kontrolą glikemii. W konsekwencji, ze względu na brak różnic w tym zakresie nie jest również możliwe uzyskanie różnic w zakresie długoterminowych komplikacji.
- W analizie przyjęto, że schematy leczenia pacjentów pozostają niezmiennie w horyzoncie analizy. W rzeczywistości terapia pacjentów z cukrzycą jest procesem dynamicznym – modyfikowane są dawki, schematy leczenia i poszczególne preparaty. Ze względu na jednakową skuteczność porównywanych schematów w zakresie kontroli glikemii założenie to ma nieistotny wpływ na wyniki analizy (prawdopodobieństwo zmiany terapii oraz potencjalne schematy stosowane po zmianie terapii będą jednakowe niezależnie od terapii stosowanej przed zmianą).
- Dane dot. efektywności zaczerpnięto z oryginalnego modelu. Dane te pochodzą z tych samych badań, które zostały włączone do analizy klinicznej, jednak zostały uzyskane na podstawie analizy danych indywidualnych pacjentów z dostosowaniem względem leczenia stosowanego w momencie kwalifikacji do badania, płci, wieku i regionu pochodzenia. Przyjęcie danych z dostosowanych analiz jest podejściem zasadnym i wiąże się z uzyskaniem bardziej precyzyjnych wyników w porównaniu do przeprowadzenia oszacowań w oparciu o wyniki z analizy klinicznej, które są dostępne jedyne w postaci zagregowanej.
- W analizie nie uwzględniono różnic w efektywności i dawkowaniu w przypadku stwierdzenia braku istotności statystycznej. Podejście takie jest konserwatywne, gdyż w niemal wszystkich ocenianych punktach końcowych uwzględnianych w modelu pacjenci leczeni IDegAsp uzyskali korzystniejsze wyniki w porównaniu do komparatora.
- W analizie uwzględniono fakt, iż część pacjentów (pacjenci w leku powyżej 75 roku życia) będzie stosować insuliny bezpłatnie. Dane NFZ dotyczące wielkości sprzedaży leków nie są jednak raportowane w podziale na pacjentów powyżej i poniżej 75 roku życia. W konsekwencji stosowane odsetki pacjentów i średnie koszty insuliny oszacowana w oparciu o komunikaty DGL oraz Uchwały Rady NFZ. Rzeczywiste udziały sprzedaży w poszczególnych grupach pacjentów może nieznacznie odbiegać od przeprowadzonych oszacowań.
- Zużycie testów SMBG określono kompilując dane z zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz badań RCT dla IDegAsp. Rzeczywiste zużycie SMBG może odbiegać od przyjętych założeń. Wpływ przyjętych założeń na wyniki analizy przetestowano w ramach analizy wrażliwości.

- Założenia dotyczące dawkowania przyjęto na podstawie badań RCT. Rzeczywiste dawkowanie może odbiegać od dawkowania w badaniach klinicznych. Niemniej jednak relacje w dawkowaniu IDegAsp w porównaniu do komparatorów najprawdopodobniej będą zbliżone w rzeczywistej praktyce do tych raportowanych w badaniach. Podejście takie zostało przyjęte w wyniku konieczności zestawienia efektów zdrowotnych z odpowiadającym im zużyciem leków.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności IDegAsp (Ryzodeg®) w leczeniu w populacji:

- dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia z cukrzycą typu 1 (T1DM),
- pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM):
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

W celu oceny opłacalności wykorzystano modele uzyskane od Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. W celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności parametry uwzględnione w modelu zostały określone na podstawie systematycznych przeszukań baz informacji medycznej.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej, w ramach których dokonano wyboru komparatorów oraz oceniono ich skuteczność i bezpieczeństwo. Na podstawie wyników analizy klinicznej określono ponadto metodykę niniejszej analizy. W celu oceny opłacalności IDegAsp stosowanej w populacji docelowej zastosowano analizę kosztów-użyteczności opartą na modelowaniu wyników zdrowotnych i ekonomicznych w 5-letnim horyzoncie czasowym. Dla dwóch porównań przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów ze względu na niewielką różnicę w zakresie inkrementalnego QALY ($<0,03$).

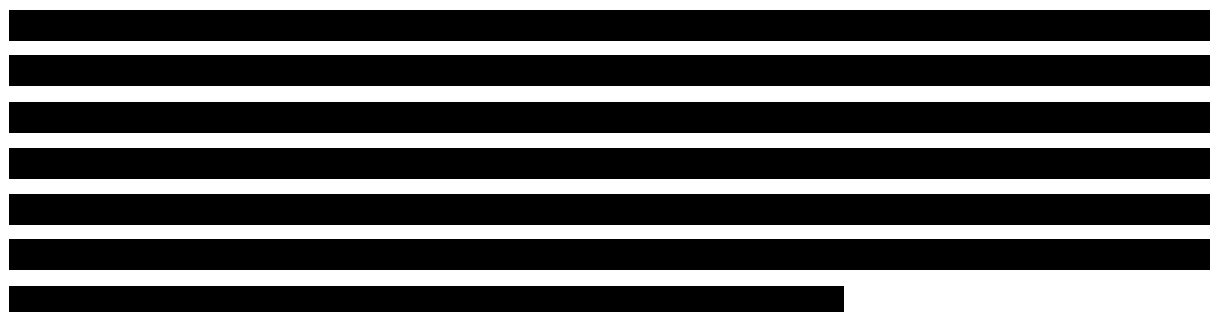
Ograniczenie obliczeń do analizy minimalizacji kosztów w przypadku różnic w QALY mniejszych od 0,03 upraszcza analizę i ogranicza niepewność związaną z modelowaniem wyników w dłuższym horyzoncie w sytuacji, gdy takie modelowanie nie przyniesie dodatkowej wartości informacyjnej.

Podstawowe znaczenie dla analiz kosztów-użyteczności w cukrzycy mają parametry odnoszące się do efektywności klinicznej. W przypadku terapii cukrzycy, podstawowymi parametrami z tego zakresu są wpływ interwencji na poziom hemoglobiny glikowanej we krwi i na przyrost masy ciała oraz częstość wystąpienia epizodów hipoglikemii, w tym epizodów hipoglikemii ciężkiej. Ze względu na metodykę badań klinicznych (kontrola glikemii testowana za pomocą testów typu *non-inferiority*) brak jest dowodów na wyższość interwencji ocenianej nad komparatorami w zakresie kontroli glikemii, co mogłoby się w istotny sposób przekładać na jakość życia pacjentów. Wykazano natomiast różnice między porównywanymi interwencjami w zakresie innych punktów końcowych. Ze względu na brak różnic w zakresie kontroli glikemii modelowanie w długim horyzoncie czasowym jest nieuzasadnione, gdyż nie jest możliwe uzyskanie różnic w zakresie długoterminowych komplikacji (ich częstość

zależna jest przede wszystkim od kontroli glikemii). W konsekwencji analizę kosztów użyteczności przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym.

Istotnym elementem oceny technologii medycznych skierowanych do pacjentów z cukrzycą jest kompleksowa ocena jakości życia. W niniejszej analizie jakość życia pacjentów z cukrzycą została wyrażona poprzez spadki wartości użyteczności związane z wystąpieniem hipoglikemii, wzrostem masy ciała, koniecznością prowadzenia samokontroli glikemii, a także poprzez wpływ elastyczności dawkowania. W analizie podstawowej przyjęto konserwatywne podejście i uwzględniono jedynie wpływ na jakość życia powodowany przez parametry kliniczne (zmiana masy ciała, wystąpienie hipoglikemii).

W obliczeniach zastosowano dawkowanie określone na podstawie badań randomizowanych włączonych do analizy klinicznej. Założenie to pozwala na zachowanie spójności pomiędzy przyjętymi efektami poszczególnych terapii i ich charakterystyką (skuteczność i bezpieczeństwo leczenia są zależne od dawkowania). Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że w rzeczywistej praktyce stosowane dawki poszczególnych insulin mogą znacznie odbiegać od dawek stosowanych w badaniach klinicznych. Niemniej jednak kluczowe dla określenia kosztów insulinoterapii jest nie tylko określenie bezwzględnych wartości zużycia insulin w poszczególnych schematach, ale również ocena relacji pomiędzy dawkowaniem wybranych preparatów. Dane z badań randomizowanych wskazują, że dobowe zużycie IDegAsp jest niższe niż uwzględnionych komparatorów. Biorąc pod uwagę, że przy takich relacjach dawek uzyskano w badaniach jednakowe wyniki w zakresie kontroli glikemii, można oczekiwać, że relacje dawek z badań przełożą się również na rzeczywistą praktykę kliniczną.



10. Bibliografia

1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Insulina degludec/insulina aspart (Ryzodeg®) w leczeniu cukrzycy. HTA Consulting 2018.
2. ██████████ Analiza kliniczna. Insulina degludec/insulina aspart (Ryzodeg®) w leczeniu cukrzycy. HTA Consulting 2018.
3. McClure NS, Sayah FA, Ohinmaa A, Johnson JA. (2018) Minimally Important Difference of the EQ-5D-5L Index Score in Adults with Type 2 Diabetes. *Value Health* 21(9):1090–1097.
4. 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. Dostęp: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> (19.4.2018).
5. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z późn. zmianami Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. Dostęp: <http://dziennikustaw.gov.pl/DU/2011/s/122/696/1>.
6. (2008) Food and Drug Administration. Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention. Dostęp: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071624.pdf>.
7. (2012) European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision_en.pdf.
8. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (19.4.2018).
9. Wysokość proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 31 października 2018 r. wysokości proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia_komunikat.pdf.
10. Battelino T, Deeb LC, Ekelund M, Kinduryte O, Klingensmith GJ, Kocova M, Kovarenko M, Shehadeh N. (2018) Efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec/insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes: A randomized trial. *Pediatr Diabetes* 19(7):1263–1270.
11. Hirsch IB, Bode B, Courreges J-P, Dykiel P, Franek E, Hermansen K, King A, Mersebach H, Davies M. (2012) Insulin degludec/insulin aspart administered once daily at any meal, with insulin aspart at other meals versus a standard basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes: a 26-week, phase 3, randomized, open-label, treat-to-target trial. *Diabetes Care* 35(11):2174–2181.
12. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, Polaszewska-Muszynska M, Mersebach H, Andersen TH, Niskanen LK, BOOST: Intensify Premix I Investigators. (2014) Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. *Diabetes Care* 37(8):2084–2090.
13. Kaneko S, Chow F, Choi DS, Taneda S, Hirao K, Park Y, Andersen TH, Gall M-A, Christiansen JS, BOOST: Intensify All Trial Investigators. (2015) Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal or pre-/self-mixed insulin: a 26-week, randomised, treat-to-target trial. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 107(1):139–147.
14. Raport NN do badania BOOST INTENSIFY PREMIX/ALL 2. Dostęp: 2017.
15. Philis-Tsimikas A, Astamirova K, Gupta Y, Haggag A, Roula D, Bak BA, Fita EG, Moller Nielsen A, Demir T. (2018) Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38-week trial comparing the IDegAsp co-formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart in basal insulin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.*
16. UK Hypoglycaemia Study Group. (2007) Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 50(6):1140–1147.
17. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. (1994) Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 17(7):697–703.
18. Akram K, Pedersen-Bjergaard U, Borch-Johnsen K, Thorsteinsson B. (2006) Frequency and risk factors of severe hypoglycemia in insulin-treated type 2 diabetes: a literature survey. *J. Diabetes Complicat.* 20(6):402–408.

19. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, Band MM, Reekie G, Leese GP, DARTS/MEMO Collaboration. (2005) Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet. Med.* 22(6):749–755.
20. Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, Frier BM. (2003) Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet. Med.* 20(12):1016–1021.
21. Heller SR. (2011) Hypoglycaemia: Its pathophysiology in insulin treated diabetes and hypoglycaemia unawareness. *Diabetes & Vascular Disease* 11(1_suppl):6–9.
22. Christiansen JS, Niskanen L, Rasmussen S, Johansen T, Fulcher G. (2016) Lower rates of hypoglycemia during maintenance treatment with insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30: a combined analysis of two Phase 3a studies in type 2 diabetes. *J Diabetes* 8(5):720–728.
23. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (19.4.2018).
24. Dudzińska M, Tarach JS, Zwolak A, Kurowska M, Malicka J, Smoleń A, Nowakowski A. (2013) Type 2 diabetes mellitus in relation to place of residence: evaluation of selected aspects of socio-demographic status, course of diabetes and quality of life—a cross-sectional study. *Ann Agric Environ Med* 20(4):869–874.
25. Golicki D, Dudzińska M, Zwolak A, Tarach JS. (2015) Quality of life in patients with type 2 diabetes in Poland - comparison with the general population using the EQ-5D questionnaire. *Adv Clin Exp Med* 24(1):139–146.
26. Bagust A, Beale S. (2005) Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ* 14(3):217–230.
27. Boye KS, Matza LS, Walter KN, Van Brunt K, Palsgrove AC, Tynan A. (2011) Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes. *Eur J Health Econ* 12(3):219–230.
28. Chancellor J, Aballéa S, Lawrence A, Sheldon R, Cure S, Plun-Favreau J, Marchant N. (2008) Preferences of patients with diabetes mellitus for inhaled versus injectable insulin regimens. *Pharmacoeconomics* 26(3):217–234.
29. Clarke P, Gray A, Holman R. (2002) Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making* 22(4):340–349.
30. Clarke PM, Hayes AJ, Glasziou PG, Scott R, Simes J, Keech AC. (2009) Using the EQ-5D index score as a predictor of outcomes in patients with type 2 diabetes. *Med Care* 47(1):61–68.
31. Collado Mateo D, García Gordillo MA, Olivares PR, Adsuar JC. (2015) NORMATIVE VALUES OF EQ-5D-5L FOR DIABETES PATIENTS FROM SPAIN. *Nutr Hosp* 32(4):1595–1602.
32. Evans M, Khunti K, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Gundgaard J, Bøgelund M, Harris S. (2013) Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health Qual Life Outcomes* 11:90.
33. Glasziou P, Alexander J, Beller E, Clarke P, ADVANCE Collaborative Group. (2007) Which health-related quality of life score? A comparison of alternative utility measures in patients with Type 2 diabetes in the ADVANCE trial. *Health Qual Life Outcomes* 5:21.
34. Grandy S, Fox KM, SHIELD Study Group. (2012) Change in health status (EQ-5D) over 5 years among individuals with and without type 2 diabetes mellitus in the SHIELD longitudinal study. *Health Qual Life Outcomes* 10:99.
35. Harris S, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Bøgelund M, Gundgaard J, Groleau D. (2014) The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey. *Can J Diabetes* 38(1):45–52.
36. Hart HE, Bilo HJG, Redekop WK, Stolk RP, Assink JH, Meyboom-de Jong B. (2003) Quality of life of patients with type I diabetes mellitus. *Qual Life Res* 12(8):1089–1097.
37. Hayes AJ, Clarke PM, Voysey M, Keech A. (2011) Simulation of quality-adjusted survival in chronic diseases: an application in type 2 diabetes. *Med Decis Making* 31(4):559–570.
38. Hayes A, Arima H, Woodward M, Chalmers J, Poulter N, Hamet P, Clarke P. (2016) Changes in Quality of Life Associated with Complications of Diabetes: Results from the ADVANCE Study. *Value Health* 19(1):36–41.
39. Jhita T, Petrou S, Gumber A, Szczepura A, Raymond NT, Bellary S. (2014) Ethnic differences in health related quality of life for patients with type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* 12:83.
40. Kiadaliri AA, Gerdtham U-G, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Svensson A-M, Carlsson KS. (2014) Health utilities of type 2 diabetes-related complications: a cross-sectional study in Sweden. *Int J Environ Res Public Health* 11(5):4939–4952.
41. Kiadaliri AA, Eliasson B, Gerdtham U-G. (2015) Does the choice of EQ-5D tariff matter? A comparison of the Swedish EQ-5D-3L index score with UK, US, Germany and Denmark among type 2 diabetes patients. *Health Qual Life Outcomes* 13:145.
42. Koopmanschap M, CODE-2 Advisory Board. (2002) Coping with Type II diabetes: the patient's perspective. *Diabetologia* 45(7):S18-22.
43. Lee JM, Rhee K, O'grady MJ, Basu A, Winn A, John P, Meltzer DO, Kollman C, Laffel LM, Lawrence JM, Tamborlane WV, Wysocki T, Xing D, Huang ES, JDRF Continuous Glucose Monitoring Study Group. (2011) Health utilities for children and adults with type 1 diabetes. *Med Care* 49(10):924–931.

44. Marrett E, Stargardt T, Mavros P, Alexander CM. (2009) Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes Obes Metab* 11(12):1138–1144.
45. Marrett E, Radican L, Davies MJ, Zhang Q. (2011) Assessment of severity and frequency of self-reported hypoglycemia on quality of life in patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents: A survey study. *BMC Res Notes* 4:251.
46. Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr JM, Barber BL. (2007) Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res* 16(7):1251–1265.
47. Matza LS, Boye KS, Yurgin N. (2007) Validation of two generic patient-reported outcome measures in patients with type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* 5:47.
48. Matza LS, Boye KS, Stewart KD, Davies EW, Paczkowski R. (2017) Health state utilities associated with attributes of weekly injection devices for treatment of type 2 diabetes. *BMC Health Serv Res* 17(1):774.
49. McQueen RB, Ellis SL, Maahs DM, Anderson HD, Nair KV, Libby AM, Campbell JD. (2014) Association between glycated hemoglobin and health utility for Type 1 diabetes. *Patient* 7(2):197–205.
50. Mitchell BD, Vietri J, Zagar A, Curtis B, Reaney M. (2013) Hypoglycaemic events in patients with type 2 diabetes in the United Kingdom: associations with patient-reported outcomes and self-reported HbA1c. *BMC Endocr Disord* 13:59.
51. O'Reilly DJ, Xie F, Pullenayegum E, Gerstein HC, Greb J, Blackhouse GK, Tarride J-E, Bowen J, Goeree RA. (2011) Estimation of the impact of diabetes-related complications on health utilities for patients with type 2 diabetes in Ontario, Canada. *Qual Life Res* 20(6):939–943.
52. O'Shea MP, Teeling M, Bennett K. (2015) Comorbidity, health-related quality of life and self-care in type 2 diabetes: a cross-sectional study in an outpatient population. *Ir J Med Sci* 184(3):623–630.
53. Pagkalos E, Thanopoulou A, Sampanis C, Bousboulas S, Melidonis A, Tentolouris N, Alexandrides T, Migdalis I, Karamousouli E, Papanas N. (2018) The Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Type 2 Diabetes Management in Greece. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 126(1):53–60.
54. Peña-Longobardo LM, Rodríguez-Sánchez B, Mata-Cases M, Rodríguez-Mañas L, Capel M, Oliva-Moreno J. (2017) Is quality of life different between diabetic and non-diabetic people? The importance of cardiovascular risks. *PLoS ONE* 12(12):e0189505.
55. Peters M, Crocker H, Dummett S, Jenkinson C, Doll H, Fitzpatrick R. (2014) Change in health status in long-term conditions over a one year period: a cohort survey using patient-reported outcome measures. *Health Qual Life Outcomes* 12:123.
56. Pettersson B, Rosenqvist U, Deleskog A, Journath G, Wändell P. (2011) Self-reported experience of hypoglycemia among adults with type 2 diabetes mellitus (Exhype). *Diabetes Res. Clin. Pract.* 92(1):19–25.
57. Raymakers AJN, Gillespie P, O'Hara MC, Griffin MD, Dinneen SF. (2018) Factors influencing health-related quality of life in patients with Type 1 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* 16(1):27.
58. Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, Rutten GEHM, Wolffenbuttel BHR, Niessen LW. (2002) Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25(3):458–463.
59. Sayah FA, Qiu W, Johnson JA. (2016) Health literacy and health-related quality of life in adults with type 2 diabetes: a longitudinal study. *Qual Life Res* 25(6):1487–1494.
60. Sayah FA, Qiu W, Xie F, Johnson JA. (2017) Comparative performance of the EQ-5D-5L and SF-6D index scores in adults with type 2 diabetes. *Qual Life Res* 26(8):2057–2066.
61. Solli O, Stavem K, Kristiansen IS. (2010) Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health Qual Life Outcomes* 8:18.
62. Stevens GD, Shi L, Vane C, Nie X, Peters AL. (2015) Primary care medical home experience and health-related quality of life among adult medicaid patients with type 2 diabetes. *J Gen Intern Med* 30(2):161–168.
63. Thiel DM, Al Sayah F, Vallance JK, Johnson ST, Johnson JA. (2017) Association between Physical Activity and Health-Related Quality of Life in Adults with Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes* 41(1):58–63.
64. Thiel DM, Sayah FA, Vallance J, Johnson ST, Johnson JA. (2017) Physical Activity and Health-Related Quality of Life in Adults With Type 2 Diabetes: Results From a Prospective Cohort Study. *J Phys Act Health* 14(5):368–374.
65. Tsiachristas A, Cramm JM, Nieboer AP, Rutten-van Mülken MP. (2014) Changes in costs and effects after the implementation of disease management programs in the Netherlands: variability and determinants. *Cost Eff Resour Alloc* 12:17.
66. Dijk PR van, Logtenberg SJ, Groenier KH, Keers JC, Bilo HJ, Kleefstra N. (2014) Fifteen-year follow-up of quality of life in type 1 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 5(4):569–576.
67. Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, Lyu R, Yin D. (2008) Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes Obes Metab* 10 Suppl 1:16–24.
68. Yordanova S, Petkova V, Petrova G, Dimitrov M, Naseva E, Dimitrova M, Petkova E. (2014) Comparison of health-related quality-of-life measurement instruments in diabetic patients. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* 28(4):769–774.

69. Zhang P, Brown MB, Bilik D, Ackermann RT, Li R, Herman WH. (2012) Health utility scores for people with type 2 diabetes in U.S. managed care health plans: results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *Diabetes Care* 35(11):2250–2256.
70. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. (2006) Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin* 22(8):1523–1534.
71. Levy AR, Christensen TL, Johnson JA. (2008) Utility values for symptomatic non-severe hypoglycaemia elicited from persons with and without diabetes in Canada and the United Kingdom. *Health Qual Life Outcomes* 6:73.
72. Peasgood T, Brennan A, Mansell P, Elliott J, Basarir H, Kruger J. (2016) The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type 1 Diabetes. *Med Decis Making* 36(8):1020–1033.
73. Shi L, Shao H, Zhao Y, Thomas NA. (2014) Is hypoglycemia fear independently associated with health-related quality of life? *Health Qual Life Outcomes* 12:167.
74. Shingler S, Fordham B, Evans M, Schroeder M, Thompson G, Dewilde S, Lloyd AJ. (2015) Utilities for treatment-related adverse events in type 2 diabetes. *J Med Econ* 18(1):45–55.
75. Evans M, Jensen HH, Bøgelund M, Gundgaard J, Chubb B, Khunti K. (2013) Flexible insulin dosing improves health-related quality-of-life (HRQoL): a time trade-off survey. *J Med Econ* 16(11):1357–1365.
76. Palmer AJ, Dinneen S, Gavin JR, Gray A, Herman WH, Karter AJ. (2006) Cost-utility analysis in a UK setting of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 22(5):861–872.
77. Muchmore DB, Springer J, Miller M. (1994) Self-monitoring of blood glucose in overweight type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 31(4):215–219.
78. Schwedes U, Siebolds M, Mertes G, SMBG Study Group. (2002) Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 25(11):1928–1932.
79. Kamradt M, Krisam J, Kiel M, Qreini M, Besier W, Szecsenyi J, Ose D. (2017) Health-Related Quality of Life in Primary Care: Which Aspects Matter in Multimorbid Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in a Community Setting? *PLoS ONE* 12(1):e0170883.
80. Kontodimopoulos N, Pappa E, Chadjiapostolou Z, Arvanitaki E, Papadopoulos AA, Niakas D. (2012) Comparing the sensitivity of EQ-5D, SF-6D and 15D utilities to the specific effect of diabetic complications. *Eur J Health Econ* 13(1):111–120.
81. Lane S, Levy AR, Mukherjee J, Sambrook J, Tildesley H. (2014) The impact on utilities of differences in body weight among Canadian patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 30(7):1267–1273.
82. Lee AJ, Morgan CL, Morrissey M, Wittrop-Jensen KU, Kennedy-Martin T, Currie CJ. (2005) Evaluation of the association between the EQ-5D (health-related utility) and body mass index (obesity) in hospital-treated people with Type 1 diabetes, Type 2 diabetes and with no diagnosed diabetes. *Diabet. Med.* 22(11):1482–1486.
83. Ridderstråle M, Evans LM, Jensen HH, Bøgelund M, Jensen MM, Ericsson Å, Jendle J. (2016) Estimating the impact of changes in HbA1c, body weight and insulin injection regimen on health related quality-of-life: a time trade off study. *Health Qual Life Outcomes* 14:13.
84. Olofsson S, Norrild H, Persson U. (2016) Preferences for improvements in attributes associated with basal insulin: a time trade-off and willingness-to-pay survey of a diabetic and non-diabetic population in Sweden. *J Med Econ* 19(10):945–958.
85. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Ryzodeg. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130121124986/anx_124986_pl.pdf.
86. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Lantus. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/28_Lantus_SoloStar.pdf.
87. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Levemir. Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/28_Levemir_100jml_roztw.pdf.
88. Charakterystyka Produktu Leczniczego. NovoMix 30. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2004/200408248141/anx_8141_pl.pdf.
89. Praktyczna D. (2018) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna* 4(1):1–94.
90. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Insulina degludec/insulina aspart (Ryzodeg®) w leczeniu cukrzycy. HTA Consulting 2018.
91. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-pazdziernika-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2018-r> (30.10.2018).
92. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/> (19.7.2018).
93. Aktualności Centrali. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (2.11.2018).
94. Uchwały Rady NFZ. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/> (2.11.2018).

95. Ryzodeg - charakterystyka produktu leczniczego. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ryzodeg-epar-product-information_pl.pdf.
96. Sklep dla cukrzyków (diabetyków) -- Diabetyk24.pl. Dostęp: <https://diabetyk24.pl/> (12.10.2018).
97. Apteka Internetowa – Apteka Gemini. Dostęp: <https://www.aptekagemini.pl/> (12.10.2018).
98. Apteka Internetowa Eskulap - leki, kosmetyki i suplementy diety w. Dostęp: <https://www.aptekaeskulap.com/> (12.10.2018).
99. Doz.pl- leki, suplementy diety, kosmetyki. Dostęp: <https://www.doz.pl/> (12.10.2018).
100. Leki, suplementy diety, sprzęt medyczny i dermokosmetyki - Świat Leku. Dostęp: <https://www.swiatleku.pl/> (12.10.2018).
101. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2018/68/> (3.9.2018).
102. (1995) Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 18(11):1415–1427.
103. Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1192017dsoz,6695.html> (29.8.2018).
104. Evans M, Gundgaard J, Hansen BB. (2016) Cost-Effectiveness of Insulin Degludec/Insulin Aspart Versus Biphasic Insulin Aspart in Patients with Type 2 Diabetes from a Danish Health-Care Perspective. *Diabetes Ther* 7(4):809–823.
105. Sánchez-Pedraza V, Hansen B, Gundgaard J, García Uranga Romano J, Evans. Cost-effectiveness of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) compared with biphasic insulin aspart (BIAsp 30) in patients with type 2 diabetes mellitus from a Mexican healthcare perspective. *ISPOR 19th Annual European Congress*; październik 2016; Wiedeń, Austria. .
106. Home | Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/> (23.4.2018).
107. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: https://tools.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp (9.11.2018).
108. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. CorporatePage, Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (23.4.2018).
109. CADTH.ca. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (23.4.2018).
110. AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/> (9.11.2018).
111. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Home. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (23.4.2018).
112. Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (9.11.2018).
113. CEA Registry. Dostęp: <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear2n/search/search.aspx> (8.11.2018).
114. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/Homepage.asp> (23.4.2018).

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających IGLar	19
Tabela 2.	Bazowa częstość występowania hipoglikemii.....	33
Tabela 3.	Względne częstości zdarzeń dla częstości hipoglikemii – populacja dorosłych z T1DM – IDegAsp/IDet.....	34
Tabela 4.	Częstość występowania hipoglikemii – populacja dorosłych z T1DM	35
Tabela 5.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii w populacji dzieci z T1DM.....	35
Tabela 6.	Częstość występowania hipoglikemii – populacja dzieci z T1DM.....	36
Tabela 7.	Względne częstości zdarzeń dla częstości hipoglikemii – populacja T2DM – IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD	36
Tabela 8.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii ciężkiej dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD w populacji z T2DM	37
Tabela 9.	Częstość występowania hipoglikemii – populacja T2DM – IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD	37
Tabela 10.	Względne częstości zdarzeń dla częstości hipoglikemii – T2DM – IDegAsp ± OAD / BIAsp ± OAD	38
Tabela 11.	Częstość występowania hipoglikemii – populacja T2DM – IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD	38
Tabela 12.	Zmiana BMI – populacja dorosłych z T1DM.....	39
Tabela 13.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zmiany BMI w populacji dzieci z T1DM.....	39
Tabela 14.	Zmiana BMI – populacja dzieci z T1DM	39
Tabela 15.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zmiany BMI dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar+ IAsp ± OAD w populacji z T2DM	40
Tabela 16.	Zmiana BMI – populacja T2DM – IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD	40
Tabela 17.	Wartości użyteczności dla cukrzycy ogółem odnalezione w ramach przeszukania.....	42
Tabela 18.	Bazowa użyteczność dla pacjentów z cukrzycą – wartość przyjęta w analizie.....	44
Tabela 19.	Spadki użyteczności w związane z hipoglikemią według odnalezionych badań.....	45
Tabela 20.	Spadki użyteczności związane z hipoglikemią uwzględnione w analizie ekonomicznej	47
Tabela 21.	Spadki użyteczności w związane z wykonaniem pojedynczego testu SMBG według odnalezionych badań	47
Tabela 22.	Spadki użyteczności dla samokontroli glikemii uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	48
Tabela 23.	Spadki użyteczności w związane ze wzrostem BMI według odnalezionych badań	48
Tabela 24.	Spadki użyteczności przy wzroście BMI o 1 punkt uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	49
Tabela 25.	Spadki użyteczności w związane z brakiem elastyczności dawkowania insuliny według odnalezionych badań	50
Tabela 26.	Spadki użyteczności ze względu na brak elastyczności dawkowania insuliny uwzględnione w analizie ekonomicznej	51
Tabela 27.	Dawkowanie insuliny – dorośli z T1DM.....	52
Tabela 28.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do końcowej dawki insuliny w populacji dzieci z T1DM	52
Tabela 29.	Dawkowanie insuliny – dzieci z T1DM	53
Tabela 30.	Dawkowanie insuliny – populacja T2DM – IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD	53
Tabela 31.	Dawkowanie insuliny – populacja T2DM – IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD	54
Tabela 32.	Zużycie igieł w insulinoterapii	55
Tabela 33.	Zużycie testów SMBG w insulinoterapii.....	56
Tabela 34.	Cena preparatu Ryzodeg®.....	57
Tabela 35.	Ceny insuliny na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku [zł] – pacjenci nieobjęci projektem Leki 75+	59

Tabela 36. Ceny insulin na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku [zł] – pacjenci objęci projektem Leki 75+	60
Tabela 37. Średnie ceny insulin na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 roku – analiza podstawowa	61
Tabela 38. Średnie ceny insulin na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 roku – analiza wrażliwości – pacjenci nieobjęci projektem Leki 75+	61
Tabela 39. Średnie ceny insulin na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 26 października 2018 roku – analiza wrażliwości – pacjenci objęci projektem Leki 75+	61
Tabela 40. Koszt igły NovoFine	62
Tabela 41. Koszty pozostałych igieł	63
Tabela 42. Koszty testów SMBG	64
Tabela 43. Koszty jednostkowe lancetów	64
Tabela 44. Koszt hospitalizacji – hipoglikemia	66
Tabela 45. Koszt glukagonu	66
Tabela 46. Koszt ciężkiej hipoglikemii	66
Tabela 47. Metodyka analizy w kontekście wyników QALY	67
.....	68
.....	68
.....	69
.....	69
.....	69
.....	70
.....	70
.....	70
.....	71
.....	71
.....	71
.....	71
.....	72
.....	72
.....	72
.....	72
.....	73
.....	73
.....	73
.....	74
.....	74
.....	74
.....	74
.....	75
.....	75
.....	75
.....	76
.....	76
.....	76
.....	76
.....	78
.....	79

[REDACTED]	[REDACTED]	81
[REDACTED]	[REDACTED]	82
Tabela 78.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – CUA.....	83
[REDACTED]	[REDACTED]	85
[REDACTED]	[REDACTED]	85
[REDACTED]	[REDACTED]	86
[REDACTED]	[REDACTED]	87
Tabela 83.	Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]	88
Tabela 84.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – CMA	89
[REDACTED]	[REDACTED]	89
[REDACTED]	[REDACTED]	89
[REDACTED]	[REDACTED]	90
[REDACTED]	[REDACTED]	90
Tabela 89.	Zestawienie wyników niniejszej analizy ekonomicznej i odnalezionych analiz ekonomicznych	92
Tabela 90.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	108
Tabela 91.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed	111
Tabela 92.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane.....	112
Tabela 93.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	113
Tabela 94.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia (PubMed).....	115
[REDACTED]	[REDACTED]	117
[REDACTED]	[REDACTED]	117
[REDACTED]	[REDACTED]	117
[REDACTED]	[REDACTED]	117
Tabela 99.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	118

Spis wykresów

[REDACTED]	[REDACTED]	77
[REDACTED]	[REDACTED]	77
[REDACTED]	[REDACTED]	78
[REDACTED]	[REDACTED]	79
[REDACTED]	[REDACTED]	80
[REDACTED]	[REDACTED]	80

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 90.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 4.3, 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz.A.1.1, A.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 4
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulaacji i oszacowań (...)	Dokumenty elektroniczne, umożliwiające powtórzenie wszystkich ka kulaacji i oszacowań stanowią załączniki do niniejszej analizy.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz. 4
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdz. 4

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	Nie dotyczy
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
	Rozdz. 4
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.9
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 3.4, A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 5
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 2.5
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1.1, A.1.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 10

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania IDegAsp z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w rozważanej populacji pacjentów z cukrzycą dokonano przeglądu systematycznego z uwzględnieniem następujących baz danych medycznych:

- PubMed [23],
- Cochrane Library [106],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [107],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [108],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [109],
- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [110],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [111],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [112],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [113],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [114].

Przeszukanie zostało przeprowadzone 8 listopada 2018. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 91, Tabela 92, Tabela 93).

Tabela 91.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	degludec	472
#2	insulin degludec [Supplementary Concept]	229
#3	"Insulin Deg"	44
#4	IDeg	148
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	537
#6	aspart	1 258
#7	"Insulin Asp"	857
#8	Insulin Aspart [MeSH]	620
#9	IAsp	423

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2 423
#11	#5 AND #10	105
#12	Ryzodeg	27
#13	insulin degludec, insulin aspart drug combination [Supplementary Concept]	25
#14	"insulin degludec - insulin aspart"	46
#15	IDegAsp	50
#16	"Insulin degludec/insulin aspart"	40
#17	"Insulin degludec (IDeg)/insulin aspart (IAsp)"	2
#18	NN5401	0
#19	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	107
#20	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 136 424
#21	#19 AND #20	9
Data przeszukania: 8 listopada 2018		

Tabela 92.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	degludec	568
#2	"insulin degludec"	557
#3	"insulin Deg"	0
#4	IDeg	274
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	570
#6	aspart	1 077
#7	"insulin Asp"	1
#8	"Insulin Aspart"	1 013
#9	IAsp	230
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	1 153
#11	#5 AND #10	307
#12	Ryzodeg	0
#13	insulin degludec, insulin aspart drug combination	0
#14	NN5401	13
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	307

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#16	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	44 902
#17	#15 AND #16	5

Data przeszukania: 8 listopada 2018

Tabela 93.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

Baza	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
NICE	Ryzodeg	0	0
	insulin degludec	12	0
	insulin aspart	7	0
PBAC	Ryzodeg	20	2
SMC	Ryzodeg	0	0
	insulin degludec	5	0
	insulin aspart	3	0
DARE	Ryzodeg	0	0
	insulin degludec	14	0
	insulin aspart	41	0
CEAR	Ryzodeg	0	0
	insulin degludec	8	1
	insulin aspart	20	1
ISPOR	Ryzodeg	0	0
	insulin degludec ^a	23	1
	insulin aspart ^a	67	1
CADTH	Ryzodeg	0	0
	insulin degludec	3	0
	insulin aspart	34	0
AOTMIT	Ryzodeg	0	0
	insulina degludec	2	0
	insulina aspart	2	0

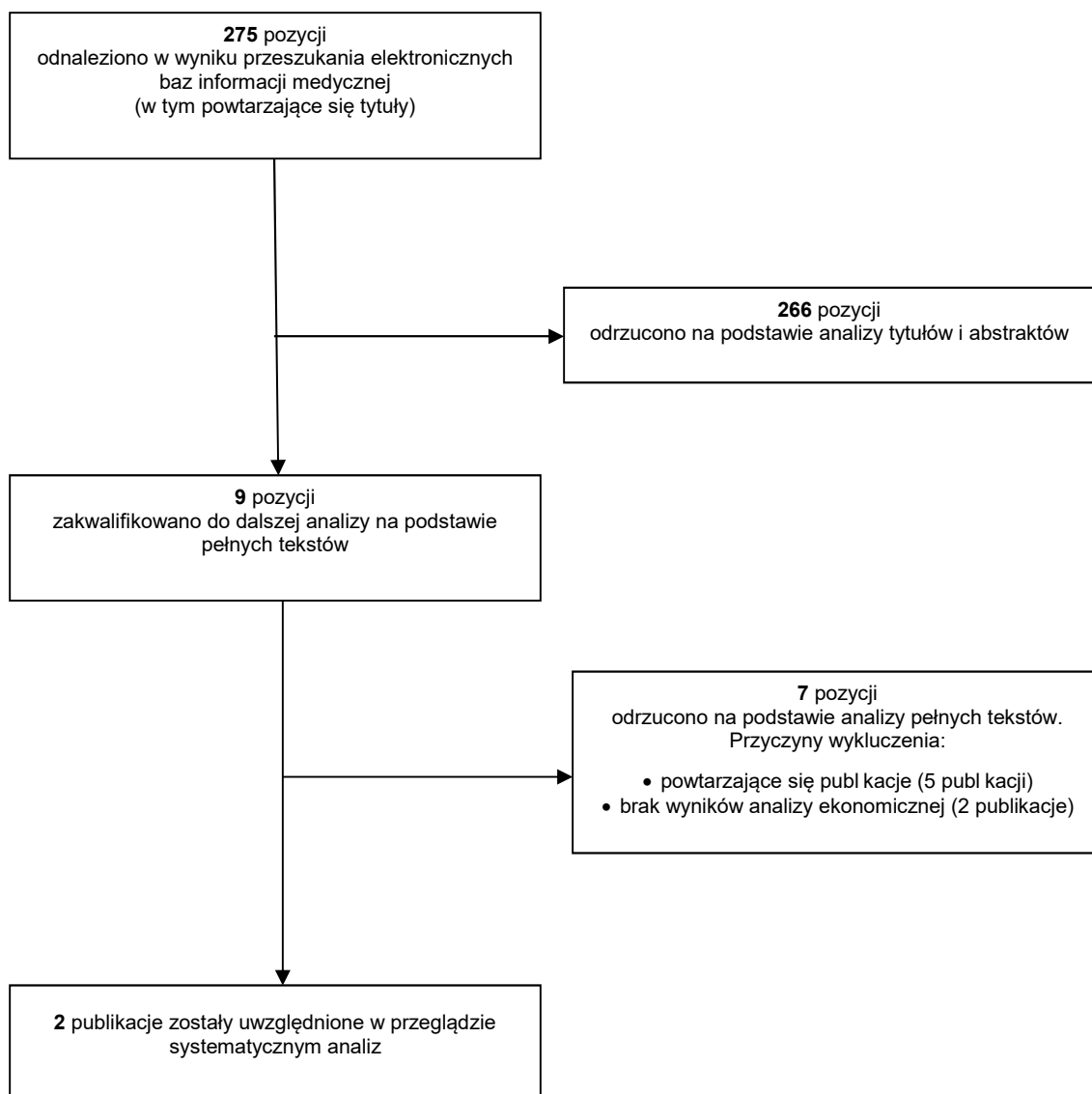
Data ostatniego przeszukania: 8 listopada 2018

a) wyszukiwanie zostało zawężone przez hasła „cost studies”

W ramach przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono 275 pozycji, spośród których 9 pozycji zakwalifikowano do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów. Wykluczono 5 pozycji powtarzających się w kilku bazach oraz 2 pozycje z bazy PBAC opisujące analizy minimalizacji kosztów ze względu na zaczerpnięte wyniki. Ostatecznie w wyniku przeprowadzonej selekcji uwzględniono 2 dokumenty zawierające wyniki analiz ekonomicznych dla IDegAsp.

Schemat selekcji publikacji przedstawiono na poniższym rysunku (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych z cukrzycą przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed (w tym MEDLINE) [23]. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 5 września 2018. Dodatkowo przeprowadzono uzupełniające niesystematyczne przeszukanie sieci Internet oraz przegląd referencji pełnych tekstów odnalezionych badań. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 94).

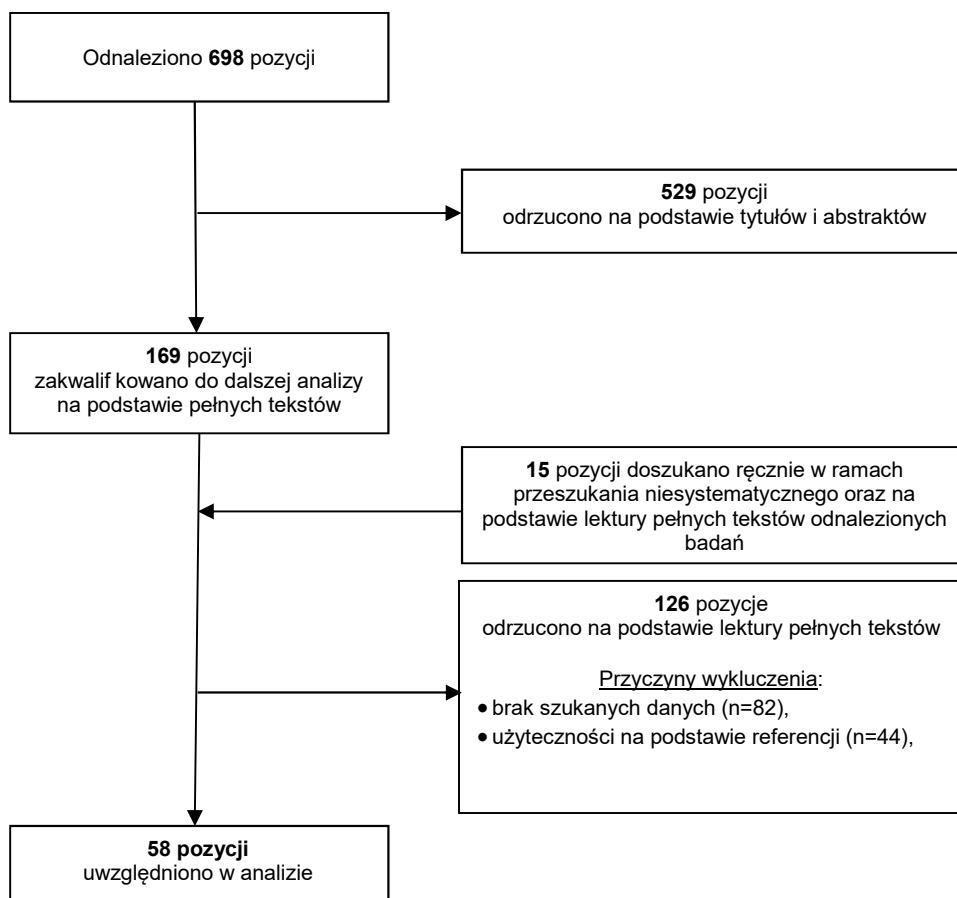
Tabela 94.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia (PubMed)

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	(utility OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QLY) AND ((eq AND 5d) OR eq-5d OR euroqol OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR cost-utility)	11 700
#2	diabetes	638 132
#3	#1 AND #2	698
Data przeszukania: 5 września 2018		

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 698 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 169 prac. Na tym etapie przeprowadzono również ponowne przeszukanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezione we wcześniejszych etapach przeszukania oraz odnalezione w wyniku niesystematycznego przeszukania sieci Internet. Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 184 publikacje odnalezione w ramach opisywanego przeszukania.

Finalnie w analizie uwzględniono dane pochodzące z 58 publikacji których wyniki opisano w rozdz. 3.4.

Rysunek 4.
Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów ze cukrzycą w ramach przeszukania bazy PubMed (w tym MEDLINE)



A.2. Oszacowanie QALY na potrzeby wyboru metodyki analizy

Zgodnie z metodyką opisaną w rozdz. 1.5 przyjęto, że dla porównań, dla których uzyskano różnicę w QALY niższą niż 0,03 przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, natomiast dla pozostałych porównań przeprowadzono analizę kosztów użyteczności. Wartość graniczna została określona w oparciu o publikację McClure 2018 [3], gdzie wykazano, że minimalna istotna różnica w użytecznościach mierzonych z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D (ściślej: EQ-5D-5L) u dorosłych pacjentów z T2DM wynosi 0,03 – 0,05 (zależnie od przyjętej metodyki). Ze względu na brak danych dotyczących populacji dzieci oraz pacjentów z T1DM dla porównań w tych populacjach przyjęto tę samą graniczną wartość QALY.

Oszacowania QALY dla porównania w populacji dorosłych z T1DM oraz dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w T2DM przeprowadzono w oparciu o dostosowywany model ekonomiczny. Dla porównania w populacji dzieci z T1DM oraz dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD w T2DM oszacowanie QALY dokonano w sposób uproszczony (ze względu na brak modelu ekonomicznego oraz występowanie jedynie po jednym punkcie końcowym, dla których stwierdzono istotne statystycznie różnice). Poniżej przedstawiono szczegóły obliczeń.

A.2.1. Dzieci z T1DM – IDeg Asp + IAsp vs IDet + IAsp

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[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.2.2. T2DM – IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD

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

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

A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 99.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Evans 2016 [104]	T2DM	IDegAsp vs BIAsp 30	Model kohortowy, CUA	5 lat	Dania, płatnik publiczny	QALY: IDegAsp: 3,5366 BIAsp 30: 3,3142 ΔQALY: 0,2224 ICUR 81 507,91 DKK	3% (koszty i efekty zdrowotne)
Sanchez-Pedraza 2016 [105]	T2DM	IDegAsp vs BIAsp 30	Model kohortowy, CUA	5 lat	Meksyk, płatnik publiczny	QALY: IDegAsp: 3,4078 BIAsp 30: 3,1940 ΔQALY: 0,2138 ICUR 99 738,26 MXN (4 841,66 EUR)	5% (koszty i efekty zdrowotne)