

## ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.0



### **SZYBCIEJ DZIAŁAJĄCA INSULINA ASPART (FIASP®) W TERAPII CUKRZYCY TYPU 1**



Analizy kosztów-użyteczności przeprowadzone w ramach niniejszej analizy ekonomicznej powstały w wyniku dostosowania do warunków polskich modelu *The CORE Diabetes Model* w wersji 9.0 [1], do którego prawa posiada IQVIA.

Dostosowanie polegało na zaimplementowaniu danych odzwierciedlających polskie warunki prowadzenia terapii cukrzycy typu 1 oraz sytuację ekonomiczno-prawną w Polsce. Dane te dotyczyły takich parametrów jak: charakterystyki kliniczne chorych, efektywność i koszty leczenia, rozwój choroby, śmiertelność i użyteczności stanów zdrowia. Dostosowanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2].

## **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: 28 lutego 2019

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.**

ul. Krakowiaków 46  
02-255 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

# Spis treści

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>9</b>
<b>1. WPROWADZENIE .....</b>	<b>12</b>
1.1. Cel .....	12
1.2. Problem zdrowotny .....	12
1.3. Uzasadnienie metodyki analizy.....	13
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>16</b>
2.1. Technika analityczna.....	16
2.2. Model CORE .....	17
2.2.1. Modelowanie cukrzycy .....	17
2.2.2. Struktura i założenia modelu .....	18
2.3. Populacja docelowa .....	24
2.4. Porównywane interwencje .....	24
2.5. Perspektywa analizy .....	24
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	24
2.7. Efekty zdrowotne.....	25
2.8. Koszty.....	26
2.9. Dyskontowanie.....	26
2.10. Korekta połowy cyklu .....	27
2.11. Próg opłacalności.....	27
2.12. Analiza wrażliwości .....	27
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>30</b>
3.1. Charakterystyki początkowe pacjentów .....	30
3.2. Efektywność interwencji.....	35
3.2.1. Pacjenci z T1DM stosujący insulinę za pomocą MDI .....	36
3.2.2. Pacjenci z T1DM stosujący insulinę za pomocą CSII.....	39
3.3. Modelowanie naturalnego przebiegu choroby w czasie .....	41
3.3.1. Modelowanie ryzyka powikłań.....	41
3.3.2. Zmiana parametrów efektywności w czasie .....	42
3.4. Śmiertelność .....	43
3.5. Pozostałe parametry dotyczące praktyki leczenia pacjentów z cukrzycą.....	44

3.6.	Użyteczności stanów zdrowia .....	45
3.7.	Dawkowanie .....	52
3.7.1.	Pacjenci z T1DM stosujący insulinę za pomocą MDI .....	52
3.7.2.	Pacjenci z T1DM stosujący insulinę za pomocą CSII .....	53
3.8.	Koszty .....	55
3.8.1.	Ceny preparatów insulin i koszty leczenia .....	55
3.8.2.	Koszty testów paskowych .....	60
3.8.3.	Koszty stanów uwzględnionych w modelu CORE .....	61
3.8.4.	Koszty prewencji powikłań .....	68
<b>4.</b>	<b>WYNIKI .....</b>	<b>70</b>
4.1.	Wyniki kliniczne a metodyka analizy .....	70
4.2.	Populacja T1DM – MDI – porównanie IDet + FIAsp pre vs IDet + IAsp .....	70
4.2.1.	Wyniki kliniczne .....	70
4.2.2.	Wyniki ekonomiczne .....	71
4.2.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	73
4.3.	Populacja T1DM – MDI – porównanie IDet + FIAsp post vs IDet + IAsp .....	76
4.3.1.	Perspektywa płatnika publicznego .....	76
4.3.2.	Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów .....	77
4.4.	Populacja T1DM – CSII .....	78
4.4.1.	Perspektywa płatnika publicznego .....	78
4.4.2.	Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów .....	79
<b>5.</b>	<b>ANALIZA WRAŻLIWOŚCI .....</b>	<b>81</b>
5.1.	Analiza kosztów-użyteczności .....	81
5.1.1.	Scenariusze analizy wrażliwości .....	81
5.1.2.	Wyniki .....	84
5.1.3.	Podsumowanie wyników .....	88
5.2.	Analiza minimalizacji kosztów .....	88
5.2.1.	Scenariusze analizy wrażliwości .....	88
5.2.2.	Wyniki .....	89
5.2.3.	Podsumowanie wyników .....	90
<b>6.</b>	<b>WALIDACJA .....</b>	<b>91</b>
6.1.	Walidacja wewnętrzna .....	91
6.2.	Walidacja konwergencji .....	91
6.3.	Walidacja zewnętrzna .....	92
<b>7.</b>	<b>PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>94</b>

---

<b>8. OGRANICZENIA</b> .....	<b>96</b>
<b>9. DYSKUSJA</b> .....	<b>97</b>
<b>10. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>99</b>
<b>11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW</b> .....	<b>103</b>
<b>12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI</b> .....	<b>106</b>
<b>ANEKS A</b> .....	<b>109</b>
A.1. Strategie wyszukiwania.....	109
A.1.1. Analizy ekonomiczne .....	109
A.1.2. Użyteczności.....	111
A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne .....	114

## Indeks skrótów

<b>ACE-I</b>	Inhibitory konwertazy angiotensyny ( <i>Angiotensin-Converting-Enzyme inhibitors</i> )
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BMI</b>	Indeks masy ciała ( <i>Body Mass Index</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa opłacalności ( <i>Cost-effectiveness acceptability curve</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów ( <i>Cost minimisation analysis</i> )
<b>CSII</b>	Ciągły podskórny wlew insuliny ( <i>Continuous subcutaneous insulin infusion</i> )
<b>CUA</b>	Analiza kosztów-użyteczności ( <i>Cost-utility analysis</i> )
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Cost-effectiveness ratio</i> )
<b>DBP</b>	Rozkurczowe ciśnienie tętnicze ( <i>Diastolic blood pressure</i> )
<b>DCCT</b>	Diabetes Control and Complications Trial
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>EDIC</b>	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia i użyteczności
<b>FIAsp</b>	Szybciej działająca insulina aspart ( <i>Faster Insulin Aspart</i> )
<b>FIAsp pre</b>	FIAsp stosowany przed posiłkiem
<b>FIAsp post</b>	FIAsp stosowany po posiłku
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny

---

<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glikowana ( <i>Glycated hemoglobin</i> )
<b>HDL</b>	Cholesterol frakcji HDL, lipoproteina wysokiej gęstości ( <i>High-density lipoprotein</i> )
<b>IAsp</b>	Insulina aspart ( <i>Insulin aspart</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental cost-utility ratio</i> )
<b>IDet</b>	Insulina detemir ( <i>Insulin detemir</i> )
<b>IGlu</b>	Insulina glulizynowa ( <i>Insulin glulisine</i> )
<b>ILis</b>	Insulina lispro ( <i>Insulin lispro</i> )
<b>IS</b>	Różnica istotna statystycznie
<b>IU</b>	Jednostka międzynarodowa ( <i>International unit</i> )
<b>LDL</b>	Cholesterol frakcji LDL, lipoproteina niskiej gęstości ( <i>Low-density lipoprotein</i> )
<b>LSM</b>	Metoda najmniejszych kwadratów ( <i>Least square methods</i> )
<b>LY</b>	Lata życia ( <i>Life years</i> )
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean difference</i> )
<b>MDI</b>	Wielokrotne wstrzyknięcia codzienne ( <i>Multiple daily injections</i> )
<b>N</b>	Liczebność próby
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NS</b>	Różnica nieistotna statystycznie
<b>PSA</b>	Probabilistyczna analiza wrażliwości ( <i>Probabilistic sensitivity analysis</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość ( <i>Quality-adjusted life years</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized clinical trial</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )

<b>SBP</b>	Skurczowe ciśnienie tętnicze ( <i>Systolic blood pressure</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy ( <i>Standard error</i> )
<b>T-CHOL</b>	Cholesterol całkowity ( <i>Total cholesterol</i> )
<b>T1DM</b>	Cukrzyca typu 1 ( <i>Diabetes mellitus type 1</i> )
<b>T2DM</b>	Cukrzyca typu 2 ( <i>Diabetes mellitus type 2</i> )
<b>TRIG</b>	Trójglicerydy ( <i>Triglycerides</i> )
<b>UKPDS</b>	UK Prospective Diabetes Study



## Streszczenie

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności FIASp (Fiasp®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 (T1DM) w porównaniu do terapii z wykorzystaniem IASp.

### ■ Metodyka

Analizę przeprowadzono w populacji pacjentów z T1DM: w populacji pacjentów stosujących insulinę za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć dziennych (MDI, *multiple daily injections*) oraz stosujących insulinę za pomocą ciągłego podskórnego wlewu insuliny (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*).

Komparatorami szybciej działającej insuliny aspart (FIAsp) były schematy z zastosowaniem insuliny aspart (IASp).

Ze względu na wykazane w analizie efektywności klinicznej występowanie istotnych statystycznie różnic w poziomie HbA1c pomiędzy FIAsp i IAsp w populacji pacjentów z T1DM stosujących MDI (FIAsp pre vs IAsp), opłacalność stosowania insuliny aspart względem insuliny ludzkiej oceniona została w ramach analizy kosztów-użyteczności (CUA). Na potrzeby analizy wykorzystano *The CORE Diabetes Model*.

W przypadku braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami lub istotnymi statystycznie różnicami w zakresie wyłącznie tych punktów końcowych, które nie są uwzględnione w modelu CORE lub które mają bardzo ograniczony wpływ na występowanie odległych powikłań cukrzycy, opłacalność FIAsp oceniona została w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA). Takie rozwiązanie minimalizuje niepewność związaną z modelowaniem w sytuacji, gdy różnice w ramach efektywności klinicznej są relatywnie niewielkie. Ocenę ograniczoną do analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono w populacji pacjentów z T1DM stosujących MDI (FIAsp post vs IAsp).

W przypadku porównań, w ramach których wykazano istotne statystycznie różnice między interwencjami, ale raportowane w badaniach różnice w efektywności leków w sposób ograniczony przekładały się na różnicę w jakości życia leczonych nimi pacjentów, a uzyskana różnica w QALY, była równa lub mniejsza niż 0,03 QALY, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W przypadku, gdy wartość bezwzględna różnicy w QALY wynosiła więcej niż 0,03 QALY, przeprowadzono analizę kosztów użyteczności.

Dane o efektywności terapii uzyskano z badań randomizowanych (RCT) uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego. W analizie kosztów-użyteczności przebieg choroby i rozwój późnych powikłań modelowano w oparciu o cztery parametry efektywności i bezpieczeństwa: zmiana poziomu HbA1c, zmiana indeksu masy ciała (BMI), częstość występowania hipoglikemii łagodnych oraz ciężkich.

Początkowe charakterystyki kliniczne pacjentów (dane demograficzne, czynniki ryzyka, częstość powikłań) określono na podstawie kompilacji danych z dostępnych badań RCT i badań obserwacyjnych / rejestrów przeprowadzonych w polskiej populacji.

Dawkowanie leków określono na podstawie danych z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ + Ministerstwo Zdrowia, MZ) i z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (współpłacenie za leki). W ramach perspektywy płatnika publicznego uwzględniono koszty ponoszone przez Ministerstwo Zdrowia (MZ) związane z finansowaniem leków w ramach programu Leki 75+. W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono wyłącznie koszty insuliny, natomiast w analizie kosztów-użyteczności uwzględniono koszty ocenianych leków oraz koszty profilaktyki powikłań cukrzycy oraz ich leczenia.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów określono w rocznym horyzoncie czasowym. W ramach tej analizy przedstawione zostały koszty leczenia pacjenta, współczynniki kosztów-efektywności (CUR) wyznaczone w odniesieniu do lat życia skorygowanych jakością (QALY) oraz ceny progowe dla preparatu FIASp. Wyniki analizy kosztów-użyteczności wyznaczono w dożywotnim horyzoncie czasowym, a zakres prezentowanych rezultatów obliczeń obejmuje koszty leczenia pacjenta (z podziałem na kategorie); oczekiwane dalsze przeżycie i oczekiwane dalsze przeżycie skorygowane jakością; inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY) oraz ceny progowe dla preparatów FIASp. Wyniki ekonomiczne w analizie CUA dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 139 953 zł, zgodnie z obowiązującymi wymaganiami w tym zakresie.

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

## ■ Wyniki



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## ■ Wnioski

[Redacted]

# 1. Wprowadzenie

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności FIAsp (Fiasp®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 (T1DM) w porównaniu do terapii z wykorzystaniem IAsp.

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

### Populacja

Dorośli pacjenci z T1DM

### Interwencja

FIAsp (Fiasp®) stosowana w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) oraz w schematach terapeutycznych aktualnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

### Komparatory

IAsp stosowana w dawce zgodnej z ChPL oraz w schematach terapeutycznych aktualnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

### Punkty końcowe

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

## 1.2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz komparatorów wraz z uzasadnieniem ich wyboru przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [3].

### 1.3. Uzasadnienie metodyki analizy

Niniejsza analiza została oparta na wynikach analizy klinicznej [4], której celem była ocena efektywności ocenianej interwencji względem wymienionych wcześniej komparatorów.

W ramach analizy klinicznej wykazano istotne statystycznie różnice w analizowanych porównaniach, w szczególności w zakresie następujących punktów końcowych:

- dla porównania IDet + FIAsp pre vs IDet + IAsp w populacji pacjentów z T1DM stosujących insulinę za pomocą MDI w zakresie zmiany poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c): -0,10 [-0,19; -0,00],
- dla porównania FIAsp vs IAsp w populacji pacjentów z T1DM stosujących insulinę za pomocą CSII w zakresie przyrostu masy ciała: -0,31 [-0,54; -0,09].

Dla porównania IDet + FIAsp post vs IDet + IAsp w populacji pacjentów z T1DM stosujących insulinę za pomocą MDI zaobserwowano istotny statystycznie przyrost w zakresie PPG po 1h od posiłku w grupie FIAsp post w porównaniu do IAsp, a także raportowano istotne statystycznie różnice na korzyść FIAsp post w zakresie niektórych punktów końcowych dotyczących hipoglikemii.

Ze względu na strukturę modelu CORE (patrz rozdział 1.3), nie wszystkie punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej mogły zostać ujęte w ramach analizy opłacalności. Z tego względu uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zmiany poziomu HbA1c,
- zmiany BMI,
- częstości hipoglikemii (w tym hipoglikemii ciężkich i łagodnych rozumianych jako nieciężkie objawowe).

W związku z powyższym, model CORE nie uwzględnia punktów końcowych, dla których wykazano istotne statystycznie różnice dla porównania IDet + FIAsp post vs IDet + IAsp w populacji pacjentów z T1DM stosujących insulinę za pomocą MDI. Ponadto istotne statystycznie różnice dla tych porównań wykazane zostały dla punktów końcowym o mniejszym znaczeniu klinicznym. W konsekwencji na potrzeby analizy ekonomicznej przyjęto założenie o braku różnic w efektywności dla porównywanych interwencji.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*) lub analizy kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*). Rekomenduje się wykonanie obu tych analiz 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 kosztów-żyteczności, kosztów-efektywności lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

W świetle powyższych spostrzeżeń, tj. potwierdzonych różnic w skuteczności FIAsp i IDet + FIAsp pre w porównaniu z IAsp / IDet + IAsp w T1DM, zasadne jest przeprowadzenie analizy w formie analizy kosztów-żyteczności. Dla porównań, dla których nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w efektywności (w zakresie punktów końcowych uwzględnionych w modelu CORE, tj. z pominięciem ewentualnych różnic wykazanych dla punktów końcowych o mniejszym znaczeniu klinicznym), przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Różnice w efektywności porównywanych interwencji mają przełożenie na zmianę jakości życia leczonych nimi pacjentów, a co za tym idzie na inkrementalny wynik QALY. W literaturze określono dla dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM) minimalną znaczącą klinicznie różnicę (ang. *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) [5]. W konsekwencji dla porównań, dla których uzyskano różnicę w efektach zdrowotnych, której wartość bezwzględna jest równa lub mniejsza niż 0,03 QALY, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *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 T1DM dla porównań w tej populacji przyjęto tę samą graniczną wartość minimalnej znaczącej klinicznie różnicy w uzyskanych wynikach QALY.

W przypadku, gdy wartość bezwzględna różnicy w efektach zdrowotnych wynosi więcej niż 0,03 QALY przeprowadzono analizę kosztów użyteczności.

Według rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6], analiza kosztów-żyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Z drugiej strony analizę minimalizacji kosztów należy przeprowadzić w przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie. Wybrana metodyka opracowania analizy opłacalności dla poszczególnych porównań interwencji ocenianej i komparatora jest zatem zgodna z wytycznymi AOTMiT i rozporządzeniem.

W poniższej tabeli podsumowano założenia dotyczące przyjętej metodyki dla poszczególnych porównań (Tabela 1). Analiza kosztów-żyteczności przeprowadzona została jedynie dla porównania IDet + FIAsp pre vs IDet + IAsp w populacji pacjentów z T1DM stosujących insulinę za pomocą MDI. Jest to jednocześnie jedyne porównanie, dla którego w analizie klinicznej wykazano istotną statycznie różnicę w zakresie kontroli glikemii, mierzonej zmianą poziomu HbA1c. Poziom wyrównania glikemii jest podstawową miarą skuteczności interwencji terapeutycznych cukrzycy. W licznych badaniach pierwotnych i wtórnych wykazano, że nieprawidłowe wyrównanie cukrzycy ma bezpośredni związek z

występowaniem m.in. powikłań sercowo-naczyniowych [7, 8]. Skuteczna kontrola glikemii pozwala tym samym na uniknięcie tych powikłań, a przez to wydłużenie oczekiwanego przeżycia chorych i polepszenie jakości życia. Spośród zastępczych punktów końcowych rozważanych w analizie efektywności klinicznej wskaźnikiem, który najczęściej analizowany jest w kontekście oceny efektywności terapii w cukrzycy i oczekiwanego wpływu interwencji na późne powikłania choroby jest poziom HbA1c [9, 10].

**Tabela 1.**  
**Metodyka analizy dla poszczególnych porównań**

Porównanie	Metodyka analizy	Uzasadnienie
<b>FIAsp pre vs IAsp – MDI</b>	CUA	Stwierdzono istotne statystycznie różnice w efektywności.
<b>FIAsp vs IAsp – CSII</b>	CMA (określona na podstawie wyniku QALY)	Stwierdzono istotne statystycznie różnice w efektywności. Konieczna ocena istotności klinicznej – różnica w QALY = ██████ por. rozdz. 4.1
<b>FIAsp post vs IAsp – MDI</b>	CMA	Brak istotnych statystycznie różnic w efektywności w zakresie punktów końcowych uwzględnionych w modelu CORE

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badania randomizowane porównujące bezpośrednio FIAsp z uwzględnionymi komparatorami. Dla porównań z komparatorami, dla których wykazano brak istotnych statystycznie różnic w efektywności, 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 [11] w związku z niewykazaniem wyższości FIAsp nad tymi komparatorami. W takich przypadkach, a także dla porównań, dla których przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów pomimo dowodów na istnienie różnic w efektywnościach porównanych interwencji, w ramach opracowanej analizy oszacowano wyniki w zakresie CUR. Dla pozostałych porównań ww. okoliczności nie zachodzą, w związku z czym wyniki w tym zakresie zostały pominięte.

## 2. Metodyka

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności oraz analizy minimalizacji kosztów. W przypadku analizy kosztów-użyteczności i analizy kosztów-efektywności koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model cukrzycy CORE, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju cukrzycy w dożywotnim 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 [6], 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. Jako, że przedmiotem wniosku są dwa opakowania FIASp cenę progową wyznaczono tak, żeby zachować proporcjonalność cen zbytu netto dla obydwu opakowań.

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMiT w ramach opracowanej analizy kosztów-efektywności dla ocenianych porównań wyznaczono wartości współczynnika ICER/LY i ceny progowe dla opakowań preparatu FIASp® względem tego współczynnika. Parametry te zostały zdefiniowane analogicznie do ww. współczynnika ICUR i cen progowych względem tego współczynnika, przy czym wyniki w zakresie QALY zostały w nich zastąpione przez odpowiednie wyniki w zakresie LY.

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

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badania randomizowane porównujące bezpośrednio FIASp z uwzględnionymi komparatorami. Dla porównań z komparatorami, dla których wykazano brak istotnych statystycznie różnic w efektywności, a także dla porównań, dla których przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów pomimo dowodów na istnienie różnic w efektywnościach porównanych interwencji, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [12], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}$$

## 2.2. Model CORE

### 2.2.1. Modelowanie cukrzycy

Cukrzyca jest złożonym problemem zdrowotnym, co sprawia, że modelowanie jej przebiegu jest skomplikowanym zagadnieniem. Liczne czynniki ryzyka cukrzycy, jej powikłania i zależności między nimi oraz mnogość badań klinicznych dotyczących tej jednostki chorobowej powodują, iż w ocenie technologii cukrzycowych najczęściej wykorzystuje się komercyjne i akademickie modele cukrzycowe. Najczęściej w literaturze opisuje się następujące narzędzia: model CORE (*The CORE Diabetes Model*), UKPDS *Outcomes Model*, model EAGLE, model Archimedes, *Cardiff Model*, *Sheffield Diabetes Model*, UKPDS *Risk Engine*, CDC/RTI (*Centers for Disease Control/Research Triangle*

*Institute) Type 2 Diabetes Progression Model*. Modele te różnią się między sobą założeniami, strukturą i wykorzystywanymi źródłami danych. Żaden z wymienionych modeli nie jest postrzegany jednoznacznie jako najlepszy. Pewną próbą oceny wiarygodności modeli cukrzycy są „zawody” *Mount Hood Challenge* (szczegóły w rozdziale 6.2), których głównym celem jest jednak porównanie metodyki modelowania, wskazanie jej mocnych i słabych stron oraz określenie kierunków dalszego rozwoju modeli, a nie stworzenie rankingu narzędzi.

Spośród wymienionych modeli CORE wydaje się być najbardziej rozpowszechnionym narzędziem. Niejednokrotnie wykorzystywano go do przeprowadzania analiz ekonomicznych na potrzeby refundacji, w tym również w Polsce [13–16].

Począwszy od 2004 roku, kiedy to została udostępniona pierwsza wersja narzędzia, model CORE jest systematycznie rozwijany i aktualizowany wraz z pojawianiem się nowych dowodów naukowych. Prawa do modelu posiada obecnie IQVIA [1]. W celu uzyskania dostępu do modelu należy zalogować się na indywidualne konto użytkownika za pośrednictwem przeglądarki internetowej pod adresem [www.core-diabetes.com](http://www.core-diabetes.com).

Użytkownik ma możliwość modyfikacji parametrów modelu, co pozwala na odzwierciedlenie warunków i zasad działania danego systemu ochrony zdrowia. Oprócz podstawowych parametrów specyficznych dla różnych regionów, takich jak koszty i efekty zdrowotne, istnieje również możliwość zmiany parametrów dotyczących np. częstości występowania powikłań czy śmiertelności, co ma szczególne znaczenie zwłaszcza w przypadku analizowania specyficznych podgrup pacjentów, w których parametry te mogą się różnić od ogólnej populacji. W modelu uwzględniono kilkanaście powikłań cukrzycy oraz współzależności między ich występowaniem, co pozwala na wiarygodne modelowanie skutków stosowania interwencji. Dzięki takiemu kompleksowemu podejściu do modelowania długoterminowe wyniki uzyskiwane w ramach symulacji są zbliżone do wyników raportowanych w długookresowych badaniach klinicznych (por. rozdział 6.2).

## 2.2.2. Struktura i założenia modelu

Model CORE [17–23] jest kompleksowym modelem Markowa z pamięcią, umożliwiającym analizę wpływu stosowania określonej interwencji u pacjentów z cukrzycą na koszty oraz jakość i długość życia osób nią dotkniętych. Powikłania związane z cukrzycą są symulowane w oddzielnych, współzależnych z pozostałymi pod-modelach Markowa. W modelu uwzględniono szesnaście powikłań:

- zawał mięśnia sercowego,
- dławica piersiowa,
- niewydolność zastoinowa serca,
- udar mózgu,
- choroba naczyń obwodowych,
- neuropatia,

- stopa cukrzycowa,
- retinopatia cukrzycowa,
- obrzęk płamki,
- zaćma,
- nefropatia,
- hipoglikemia,
- kwasica ketonowa (tylko dla T1DM),
- kwasica mleczanowa (tylko dla T2DM),
- depresja,
- śmiertelność z przyczyn innych niż wymienione.

Prawdopodobieństwa przejść w pod-modelach zależą od wielu czynników takich jak: stan zdrowia, w jakim znajduje się dany pacjent, charakterystyki pacjentów (wiek, płeć, poziom HbA1c, historia przebytych chorób itp.), czas, jaki upłynął od rozpoczęcia choroby i od wystąpienia danego powikłania. Uproszczony schemat modelu przedstawiono na rysunku (Rysunek 1).

Długość cyklu w modelu CORE wynosi 1 rok, z wyjątkiem pod-modeli dla stopy cukrzycowej, w których długość cyklu wynosi 1 miesiąc oraz dla hipoglikemii, w którym długość cyklu wynosi 3 miesiące.

W modelu CORE istnieje możliwość modyfikacji danych wejściowych, natomiast sposób działania modelu i struktura obliczeniowa są niedostępne do modyfikacji dla użytkownika. Model składa się z kilku modułów:

- *Cohort* (charakterystyki kohorty) – w którym określa się charakterystyki modelowanej populacji takie jak:
  - parametry demograficzne (wiek, płeć, rasa, czas trwania cukrzycy);
  - parametry kliniczne (poziom HbA1c, poziom skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, DBP), całkowitego cholesterolu (T-CHOL), cholesterolu frakcji HDL oraz LDL, trójglicerydów (TRIG), wartość BMI (*Body Mass Index*), odsetek palaczy, liczba wypalanych papierosów, spożycie alkoholu);
  - dodatkowe parametry kliniczne opcjonalnie wykorzystywane w analizie (poziomy: eGFR, hemoglobiny, białych krwinek, tętno, stosunek obwodu talii do obwodu bioder – WHR, współczynnik wydalania albumin z moczem, stężenie kreatyniny i albuminy);
  - występowanie 15 chorób współistniejących (choroby układu sercowo-naczyniowego, nerkowego, narządu wzroku i inne).
- *Treatment* (charakterystyki porównywanych interwencji) – w którym określa się skuteczność i bezpieczeństwo ocenianych interwencji za pomocą następujących punktów końcowych:
  - zmiany w parametrach klinicznych: HbA1c, SBP, DBP, T-CHOL, HDL, LDL, TRIG, BMI, eGFR, WHR;
  - bezpieczeństwo: częstość występowania łagodnych i ciężkich hipoglikemii, obrzęków;

- ryzyko względne (RR) w zakresie wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych: niewydolność serca, udar mózgu, zawał serca, choroba naczyń obwodowych, dławica piersiowa.
- *Treatment Cost Group* (koszty związane bezpośrednio ze stosowaniem interwencji) – w którym wprowadza się dane dotyczące kosztów związanych bezpośrednio ze stosowaniem zdefiniowanych w zakładce *Treatment* schematów leczenia (np. koszty leków, koszty badań laboratoryjnych i zmiany w diecie i ćwiczeniach). Model daje możliwość wprowadzenia danych osobno dla pierwszego roku i kolejnych lat terapii.
- *Treatment Algorithm* – w którym możliwe jest określenie strategii leczenia w przypadku niepowodzenia pierwotnie zastosowanej terapii.
- *Economics* (pozostałe dane ekonomiczne) – w którym określa się parametry ekonomiczne takie jak:
  - stopy dyskontowe (dla kosztów i efektów zdrowotnych);
  - koszty bezpośrednie (koszty leczenia powikłań);
  - koszty pośrednie;
  - użyteczności (lub spadki użyteczności) związane z poszczególnymi stanami zdrowia i nagłymi zdarzeniami.
- *Clinical* (dane kliniczne) – w którym określa się dane, takie jak prawdopodobieństwa i ryzyka względne w zakresie progresji choroby oraz występowania powikłań modelowanych na podstawie parametrów fizjologicznych, charakterystyk oraz stanu zdrowia pacjentów.
- *Other Management* (pozostałe parametry dotyczące praktyki leczenia pacjentów z cukrzycą) – np. odsetek chorych stosujących statyny i leki z grupy ACE-I w ramach profilaktyki chorób układu krążenia czy odsetek chorych poddawanych badaniom w kierunku retinopatii i chorób nerek.

W modelu przyjęto domyślne wartości dla parametrów takich jak prawdopodobieństwa przejść, progresja charakterystyk pacjentów z czasem, użyteczności stanów zdrowotnych. Zostały one określone na podstawie opublikowanych źródeł (m.in. na podstawie badań UKPDS, DCCT) [17] i są na bieżąco aktualizowane w miarę pojawiania się nowych doniesień naukowych. Jednocześnie istnieje możliwość modyfikacji każdego z parametrów na potrzeby określonej analizy (np. przyjęcie specyficznych dla danego kraju danych kosztowych czy epidemiologicznych).

W modelu CORE można przeprowadzić dwa rodzaje symulacji: mikrosymulacje oraz symulacje z zastosowaniem metody bootstrap. Po wprowadzeniu wszystkich danych wejściowych należy określić horyzont czasowy analizy, liczebność kohorty, maksymalną wartość prognozy dla krzywych opłacalności, a w przypadku symulacji bootstrap również liczbę symulacji.

W przypadku mikrosymulacji i symulacji bootstrap bez oceny niepewności 2-go rzędu, wyjściowe charakterystyki pacjentów określane są na podstawie zdefiniowanych w zakładce *Cohort* średnich wartości parametrów. Dodatkowo dla każdego pacjenta losowane jest, zgodnie z zadaniem

prawdopodobieństwem, występowanie współistniejących powikłań – determinują one stan modelu, w jakim pacjent rozpoczyna symulację.

Przejścia pomiędzy stanami modelu odbywają się zgodnie z prawdopodobieństwami przejść zależnymi od indywidualnych cech pacjenta (np. od poziomu HbA1c). W celu określenia, czy w danym cyklu następuje przejście (zachodzi pewne zdarzenie), losowana jest liczba z przedziału [0; 1] (zgodnie z rozkładem jednostajnym, tzn. prawdopodobieństwo wylosowania każdej liczby z przedziału jest takie samo). Jeżeli wylosowana liczba jest mniejsza lub równa niż dane prawdopodobieństwo przejścia, pacjent przechodzi do odpowiedniego stanu modelu, w przeciwnym razie pacjent pozostaje w tym samym stanie. Taka procedura jest przeprowadzana w każdym cyklu i dla każdego pod-stanu modelu. Wraz z kolejnymi cyklami modelu, w zależności od występowania indywidualnych czynników ryzyka, dostosowywane są prawdopodobieństwa przejść między stanami. Po zakończeniu symulacji (po osiągnięciu założonego horyzontu czasowego) zliczane są koszty interwencji (bezpośrednie / pośrednie), długość życia (LY), długość życia skorygowana jakością (QALY) oraz inne wyniki dotyczące kosztów i efektów zdrowotnych. Procedura ta jest przeprowadzana dwukrotnie: dla interwencji badanej i dla komparatora.

W ramach mikrosymulacji przeprowadzane są obliczenia dla liczby pacjentów zdefiniowanej przez użytkownika, a w ich wyniku uzyskuje się średnie wartości i odchylenia standardowe dla tak określonej kohorty. W ramach symulacji bootstrap bez próbkowania (bez oceny niepewności 2-go rzędu) przeprowadza się 1000 mikrosymulacji po 1000 pacjentów (istnieje możliwość modyfikacji domyślnych ustawień i wyboru innej liczby pacjentów i symulacji), a wyniki dla każdej grupy 1000 pacjentów zostają uśrednione i dodatkowo są prezentowane na wykresie. Wyniki symulacji bootstrap uzyskuje się jako średnie ze wszystkich symulacji (dla 1000 x 1000 pacjentów) oraz odchylenia pomiędzy wynikami dla symulowanych kohort.

W symulacjach z zastosowaniem metody bootstrap z próbkowaniem 2-go rzędu (probabilistyczna analiza wrażliwości, PSA) uwzględniona zostaje dodatkowo niepewność związana z ciągłymi parametrami modelu, takimi jak:

- charakterystyki pacjentów: wiek, czas trwania cukrzycy i podstawowe parametry fizjologiczne takie jak HbA1c oraz zmienne dychotomiczne (płeć, palenie papierosów),
- efekty leczenia, takie jak zmiana poziomu HbA1c, BMI,
- użyteczności i spadki użyteczności,
- koszty pośrednie i bezpośrednie,
- współczynniki regresji związane z kardiologicznymi pod-modelami: dla zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, dławicy piersiowej, niewydolności serca.

Powyższe parametry losowane są z zadanych wcześniej rozkładów (rozdział 2.12), oddzielnie dla interwencji ocenianej i komparatora.

Pozostałe parametry traktowane są w symulacjach jako deterministyczne. W konsekwencji w ramach PSA nie jest modelowana niepewność współczynników związanych z innymi pod-modelami niż te

wymienione wyżej. W wyniku wielokrotnego powtórzenia symulacji generowane są krzywe opłacalności.

W modelu CORE nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej, tj. ceny ocenianej interwencji, przy której uzyskuje się współczynnik ICUR na poziomie progu opłacalności. Cenę progową wyznaczono w odrębnym arkuszu kalkulacyjnym, stanowiącym załącznik do niniejszej analizy (*CUA\_FIASp\_kalkulator\_v1\_0\_20190228*). Aby wyznaczyć cenę progową dla danego porównania konieczne jest wprowadzenie do arkusza wyników symulacji uzyskanych w modelu CORE. Domyślnie w arkuszu kalkulacyjnym znajdują się wyniki wszystkich analiz kosztów-użyteczności przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy.

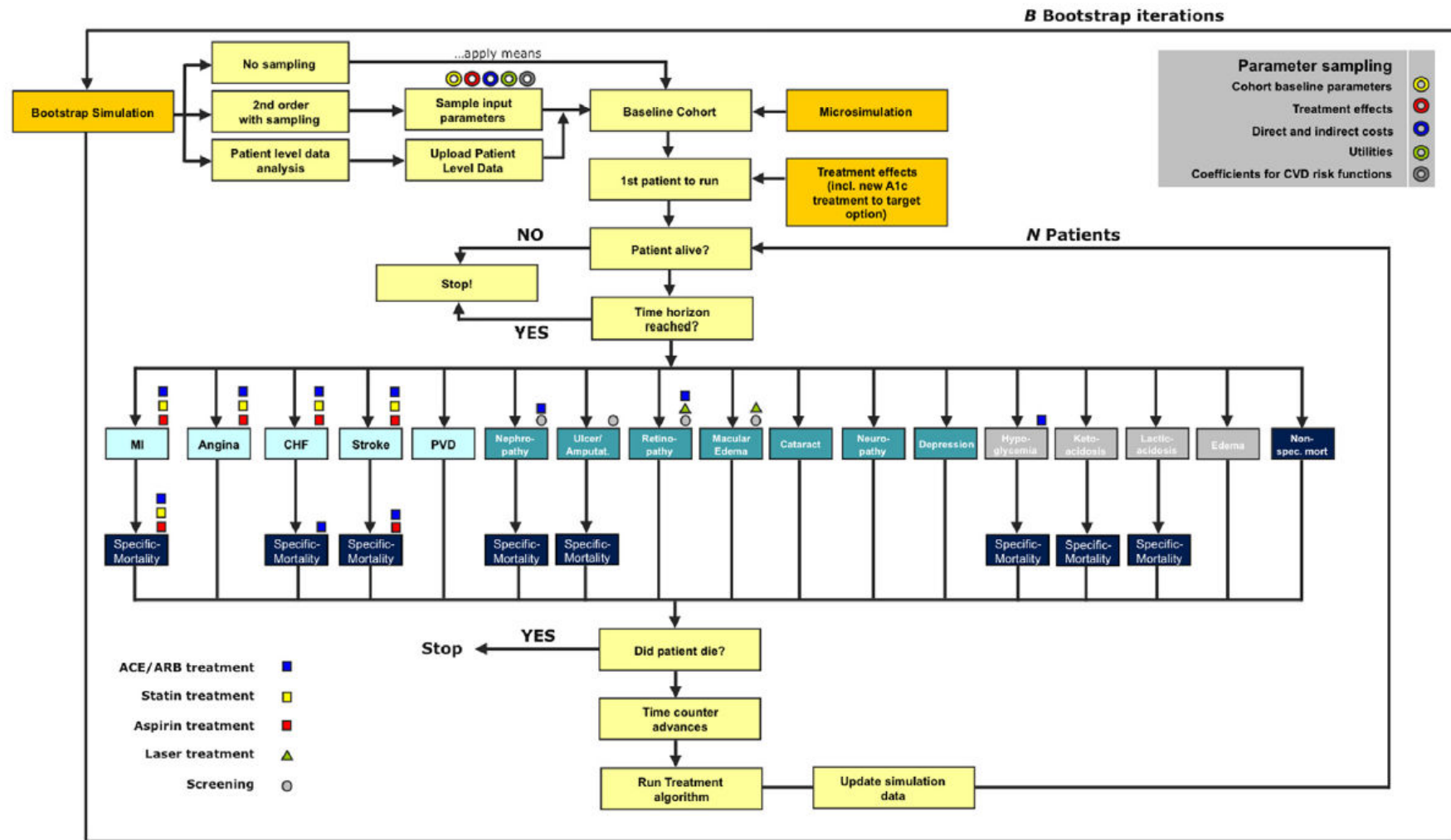
Model CORE wraz z instrukcją obsługi został opisany w publikacjach Palmer 2004a [17] i Palmer 2004b [18] oraz dokumentacji modelu [19–23].

Zestawienie parametrów uwzględnionych w modelu zawiera plik *CUA\_FIASp\_parametry\_20190228*, będący załącznikiem do niniejszej analizy.

Po załadowaniu do modelu CORE możliwy jest podgląd szczegółowych wyników każdej z przeprowadzonych i opisanych w niniejszym dokumencie symulacji, zarówno deterministycznych, probabilistycznych, jak i jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w odrębnym arkuszu kalkulacyjnym. Plik ten stanowi załącznik do niniejszej analizy (*CMA\_Fiasp\_T1DM\_v1\_0\_20190228*). W ramach analizy minimalizacji kosztów uwzględnione jedynie koszty insulinoterapii ponoszone w horyzoncie jednego roku. W celu oszacowania wartości współczynnika CUR uwzględniono stałą wartość użyteczności stanu zdrowia dla pacjentów z T1DM bez powikłań, zgodnie z przeprowadzonym przeglądem systematycznym

Rysunek 1.  
Uproszczony schemat modelu CORE



Źródło: [24]

## 2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z T1DM.

## 2.4. Porównywane interwencje

W analizie przeprowadzono następujące porównania:

- w populacji T1DM stosujących insulinę za pomocą MDI:
  - IDet + FIASp pre vs IDet + IAsp,
  - IDet + FIASp post vs IDet + IAsp,
- w populacji T1DM stosujących insulinę za pomocą CSII:
  - FIASp vs IAsp.

Schemat dawkowania dla poszczególnych leków przyjęto na podstawie charakterystyk produktów leczniczych oraz badań klinicznych. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.7.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [3].

## 2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ + Ministerstwo Zdrowia, MZ) i świadczeniobiorcy (w przypadku współpłacenia za leki), a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. W ramach perspektywy płatnika publicznego uwzględniono koszty ponoszone przez Ministerstwo Zdrowia (MZ) związane z finansowaniem leków w ramach programu Leki 75+.

## 2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Taka długość horyzontu jest związana ze specyfiką modelowanej choroby, jako że jej powikłania rozwijają się przez całe życie pacjenta. Stosowanie terapii mających na celu kontrolę glikemii zmniejsza ryzyko występowania powikłań lub je opóźnia, tak więc różnice w efektywności interwencji mogą przełożyć się na różnice w rezultatach modelowania. Dożywotni horyzont czasowy pozwala w takiej sytuacji w sposób pełny uwzględnić wpływ poszczególnych terapii na wyniki zdrowotne i ekonomiczne.

W ramach analizy wrażliwości, w celu uwzględnienia wytycznych AOTMiT testowano alternatywny pośredni wariant dla długości horyzontu czasowego, tj. horyzont równy 10 lat.



Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym. W przypadku porównania interwencji nie różniących się pod względem efektów mogących mieć wpływ na wyniki zdrowotne uzyskiwane w ocenianej populacji, modelowanie choroby w długim horyzoncie nie niesie ze sobą najczęściej wartości dodanej, a jednocześnie uzyskany wynik wiąże się ze znaczną niepewnością. W przypadku porównania insulin szybko działających jeden rok wydaje się być wystarczającym okresem do wiarygodnego porównania kosztów ich zastosowania. Ze względu na fakt, że uwzględnione w CMA koszty insulinoterapii są stałe w czasie, uwzględnienie innego horyzontu czasowego nie wpłynęłoby na wnioskowanie z analizy.

## 2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono na podstawie wyników badań klinicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego [4].

Wybór efektów zdrowotnych uwzględnionych w analizie kosztów-użyteczności podyktowany został specyfiką działania modelu CORE. Uwzględniono następujące punkty końcowe spośród wszystkich rozważanych w analizie efektywności klinicznej:

- zmiana poziomu HbA1c,
- zmiana BMI,
- roczna częstość ciężkich hipoglikemii,
- roczna częstość łagodnych hipoglikemii.

Pozostałe punkty końcowe oceniane w analizie efektywności klinicznej, w odniesieniu do których w analizie efektywności klinicznej zidentyfikowano istotne statystycznie różnice między ocenianymi interwencjami (redukcja poziomu FPG, zmiana przyrostu PPG, jakość życia, utrata z badania, występowanie działań niepożądanych), nie są bezpośrednio uwzględnione w modelu CORE, niektóre z nich są wykorzystywane w pośredni sposób, np. ocena jakości życia jest ujęta przez przypisanie użyteczności stanom zdrowia modelu.

W modelu CORE uwzględniono ponadto inne punkty końcowe (takie jak zmiana SBP, DBP, czy parametrów lipidowych). W niniejszej analizie przyjęto założenie o braku różnic w efektywności porównywanych terapii w zakresie tych punktów końcowych.

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

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto uproszczające założenie, że pacjent pozostaje w stanie bez komplikacji przez cały okres modelowania i w konsekwencji efekty zdrowotne określono na podstawie użyteczności stanu zdrowia T1DM bez powikłań. Występowanie powikłań jest czynnikiem nieróżniącym w przypadku analizy minimalizacji kosztów (ze względu na założony brak różnic w

efektywności porównywanych terapii), co oznacza, że przyjęte uproszczenie nie wpływa na wnioskowanie z analizy.

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz. 3.5 oraz w Aneksie.

## 2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego lub pacjenta. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich. W przypadku analizy kosztów-użyteczności pominięcie kosztów pośrednich stanowi podejście konserwatywne, gdyż miałyby one niewielki wpływ na wyniki analizy na korzyść FIASp (ze względu na dłuższe przeżycie i mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań). W przypadku analizy minimalizacji kosztów koszty pośrednie mają charakter nieróżniący.

W ramach analizy kosztów-użyteczności uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty insulinoterapii,
- koszty powikłań,
- koszty prewencji powikłań.

W ramach analizy minimalizacji kosztów uwzględniono jedynie koszty insulinoterapii. Koszty leczenia powikłań oraz ich prewencji mają charakter nieróżniący ze względu na założony brak różnic w efektywności porównywanych interwencji.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.8.

## 2.9. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności 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 [6].

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

Dla porównań, dla których analizę ekonomiczną opracowano w formie analizy minimalizacji kosztów, uwzględniono roczny horyzont czasowy, w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania wyników analizy dla tych porównań.

## 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 CORE wykorzystanym w analizie opłacalności FIAsp długość cyklu wynosi 1 rok, z wyjątkiem podmodeli dla stopy cukrzycowej i hipoglikemii. Dla stopy cukrzycowej przyjęto cykl równy 1 miesiąc, natomiast dla hipoglikemii przyjęto cykl równy 3 miesiące. W modelu CORE, a zatem również w opracowanej analizie kosztów-użyteczności, uwzględniono korektę połowy cyklu.

Dla porównań, dla których analizę ekonomiczną opracowano w formie analizy minimalizacji kosztów, założono, że pacjent pozostaje w jednym stanie przez cały okres modelowania, w związku z czym nie uwzględniono korekty 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. [25]

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

## 2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy

przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (tylko dla analiz kosztów-użyteczności) oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

### **Probabilistyczna analiza wrażliwości**

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości, której wyniki zamieszczono w rozdziale 4.2.3, wykonywano po 1000 symulacji dla 1000 pacjentów (w każdej symulacji). W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) i inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER/LY). Wyniki PSA przedstawiono w postaci liczbowej (przedziały ufności) oraz graficznej. W tym celu wyniki (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej oraz prostą obrazującą próg opłacalności (139 953 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

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

- dla początkowego wieku, czasu trwania cukrzycy, HbA1c i BMI przyjęto rozkład normalny;
- dla parametrów dotyczących efektów leczenia, takich jak: zmiany poziomu HbA1c, BMI przyjęto rozkłady beta na odcinkach odpowiednich dla danych parametrów, wyznaczone na podstawie średnich i błędów standardowych określonych dla tych parametrów;
- dla współczynników regresji określających prawdopodobieństwa wystąpienia zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca, duszniczy bolesnej i udaru mózgu przyjęto rozkłady dopasowane do 95% przedziałów ufności określonych dla tych współczynników;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład log-normalny; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto prawoskośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1 [20].

## 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. Jednokierunkowe analizy wrażliwości przeprowadzono dla wszystkich porównań, zarówno dla tych opartych na analizie kosztów-użyteczności, jak i minimalizacji kosztów.

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. Jednokierunkowe analizy wrażliwości przeprowadzono dla wszystkich porównań, zarówno dla tych opartych na analizie kosztów-użyteczności, jak i minimalizacji kosztów.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego,
- kosztów,
- dawkowania leków,
- użyteczności stanów zdrowia,
- zmian poziomu HbA1c i BMI.

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

### 3. Dane źródłowe

#### 3.1. Charakterystyki początkowe pacjentów

Charakterystyki początkowe pacjentów uwzględniono wyłącznie w analizie CUA. W analizach CMA niezależnie od charakterystyki pacjent pozostaje w jednym stanie przez cały okres modelowania, w związku z czym parametr ten nie jest rozważany w analizie.

Pacjenci z cukrzycą w modelu CORE opisani są poprzez podstawowe charakterystyki demograficzne, występowanie czynników ryzyka oraz częstość występowania powikłań (Tabela 2).

Aby zachować maksymalną zgodność charakterystyk pacjentów z modelowanymi efektami zdrowotnymi, podstawowe źródło danych w zakresie tych parametrów stanowiły badania randomizowane. Braki danych zostały uzupełnione na podstawie badań obserwacyjnych / rejestrów przeprowadzonych w polskiej populacji. W poniższej tabeli (Tabela 2) przedstawiono podsumowanie wartości parametrów uwzględnionych w modelu. Źródła danych wraz z uzasadnieniami przyjętych założeń przedstawiono w dalszej części rozdziału. Charakterystyki określono oddzielnie dla pacjentów z T1DM stosujących insulinę za pomocą MDI i CSII.

Przedstawione charakterystyki dotyczą tylko symulacji wykonywanych w modelu CORE.

**Tabela 2.**  
Charakterystyki początkowe pacjentów uwzględnione w modelu CORE

Kategoria	Parametr	Wartość przyjęta w analizie (SD)		Źródło
		T1DM - MDI	T1DM - CSII	
Dane demograficzno-kliniczne	Wiek	44,4 (13,9) lat	43,6 (14,4) lat	RCT [26–29]
	Płeć (odsetek mężczyzn)	59%	44%	RCT [26–29]
	Rasa	100% rasa biała	100% rasa biała	Założenie
	BMI	26,93 (bd) kg/m <sup>2</sup>	26,34 (4,16) kg/m <sup>2</sup>	RCT [26–29]
	Średni czas trwania T1DM	20 (12) lat	24 (12) lat	RCT [26–29]
	HbA1c	7,51% (0,83%)	7,41% (0,58%)	RCT [26–29]

Kategoria	Parametr	Wartość przyjęta w analizie (SD)		Źródło
		T1DM - MDI	T1DM - CSII	
Czynniki ryzyka	SBP	127 mm Hg		PDRA [30]
	DBP	78 mm Hg		PDRA [30]
	TC	187 mg/dL		PDRA [30]
	HDL	61 mg/dL		PDRA [30]
	LDL	106 mg/dL		PDRA [30]
	TRIG	112 mg/dL		PDRA [30]
	eGFR	77,5 ml/min/1,73m <sup>2</sup>		CORE <sup>b</sup>
	Hemoglobina	14,5 g/dL		CORE <sup>b</sup>
	Liczba krwinek białych	6,8 10 <sup>6</sup> /L		CORE <sup>b</sup>
	Tętno	77 uderzenia/min		PDRA [30]
	Współczynnik WHR (stosunek obwodu talii do obwodu bioder)	0,9		PDRA [30]
	uACR	3,1 mg/mmol		CORE <sup>b</sup>
	Kreatynina	1,1 mg/dL		CORE <sup>b</sup>
	Albumina	3,9 g/dL		CORE <sup>b</sup>
	Odsetek palaczy	18%		DEPAC [31]
	Liczba papierosów dziennie	2 dziennie		CORE <sup>b</sup>
	Spożycie a alkoholu	142 g tygodniowo <sup>a</sup>		CORE <sup>b</sup>
Częstość powikłań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schorzenia sercowo-naczyniowe (MI, AP, PVD, udar, HF, AF, LVH),</li> <li>• zaburzenia pracy nerek (MA, GRP, ESRD),</li> <li>• retinopatie (BDR, PDR, SVL),</li> <li>• obrzęk płamki, zaćma,</li> <li>• zespół stopy cukrzycowej (owrzodzone: zakażone, niezakażone, uleczone, historia amputacji),</li> <li>• neuropatie,</li> <li>• depresja.</li> </ul>	Wartości przedstawiono zbiorczo w Tabela 6.		Tabela 6

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

## Dane demograficzno-kliniczne oraz czynniki ryzyka

W analizie klinicznej uwzględniono 3 badania RCT:

- dla pacjentów stosujących insulinę za pomocą MDI – Onset 1 [26, 27] ,
- dla pacjentów stosujących insulinę za pomocą CSII – Onset 4 [28] i Onset 5 [29].

W odnalezionych badaniach raportowano charakterystyki początkowe pacjentów, w tym płeć, wiek, czas trwania T1DM oraz początkowy poziom HbA1c i BMI. Zestawienie uwzględnionych badań wraz z raportowanymi charakterystykami i wynikami przedstawiono w analizie klinicznej [4].

Wartości parametrów dla populacji pacjentów z T1DM stosujących insulinę za pomocą CSII obliczono jako średnie ważone wartości z włączonych publikacji, przy czym jako wagi przyjęto liczebność pacjentów znajdujących się w ramionach poszczególnych badań.

Ze względu na to, że w modelu CORE zmiana czynników ryzyka wynikająca z zastosowania analizowanej interwencji jest naliczana w momencie rozpoczęcia leczenia, a następnie jest ona modelowana zgodnie z naturalną progresją choroby, w analizie uwzględniono końcowe wartości charakterystyk pacjenta w tym zakresie raportowane w badaniach klinicznych. Średni poziom HbA1c i BMI ustalono na podstawie końcowych poziomów HbA1c i BMI dla populacji stosującej Fiasp w badaniach RCT. Wartość tego parametru dla IAsp stanowi o względnej skuteczności porównywanych interwencji. Wyznaczono ją na podstawie wyników metaanaliz przeprowadzonych w ramach analizy klinicznej, a jej szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 3.2. Wyniki przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
**Charakterystyki początkowe pacjentów w badaniach RCT – T1DM**

Grupa	Badanie	Liczba pacjentów	Płeć [odsetek M]	Średni wiek [lata, (SD)]	Średni czas trwania T1DM [lata, (SD)]	Średni poziom BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni poziom HbA1c [%]
<b>MDI</b>	Onset 1	1 143	59%	44,4 (13,9)	19,9 (12,3)	26,93 (bd)	7,51 (0,83)
<b>CSII</b>	Onset 4, Onset 5	509	44%	43,6 (14,4)	24 (12)	26,34 (4,16)	7,41 (0,58)

SD – odchylenie standardowe (*standard deviation*); bd – brak danych

W wyniku niesystematycznego przeszukania odnaleziono trzy wieloośrodkowe polskie badania obserwacyjne raportujące charakterystyki demograficzne chorych z T1DM: PDRA (Witek 2012 [30]), OPTIMO (Jankowski 2011 [32]) oraz badanie DEPAC (Andel 2008 [31]).

Pilotażowy projekt rejestru PDRA (*Polish Diabetes Registry for Adults*) przeprowadzono w latach 2006-2009. Jego celem była ocena jakości opieki diabetologicznej nad pacjentami po przystąpieniu Polski do Unii Europejskiej. Uzyskano dane dotyczące 7606 pacjentów z 39 ośrodków diabetologicznych, w tym 1134 chorych z T1DM i 6119 chorych z T2DM. Zebrane informacje dotyczyły danych demograficznych, częstości występowania powikłań i stosowanych terapii.

Celem badania OPTIMO, przeprowadzonego w latach 2006–2009, było opisanie charakterystyk pacjentów cierpiących na cukrzycę oraz ocena sposobu postępowania i stopnia spełnienia wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Do badania włączono 9600 pacjentów, w tym 8842 chorych z T2DM i 575 z T1DM.



W badaniu DEPAC poddano ocenie poziom opieki diabetologicznej w kilku państwach europejskich (Czechy, Estonia, Węgry, Łotwa, Litwa, Polska, Słowacja i Słowenia). Badanie objęło 10 930 pacjentów z 258 klinik, w tym 2497 z T1DM i 8231 z T2DM. Pacjenci z Polski stanowili najliczniejszą grupę – 4420 chorych. Do badania włączono pacjentów chorujących na cukrzycę od co najmniej roku, którym wykonano pomiar poziomu HbA1c w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem obserwacji.

Charakterystyki demograficzne pacjentów z opisanych wyżej badań przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 4). Charakterystyki pacjentów z badań obserwacyjnych nie różniły się znacząco od charakterystyk pacjentów z badań RCT. Jediną zaobserwowaną różnicę stanowiła struktura płci, w badaniach RCT większość populacji stanowili mężczyźni, natomiast w obserwacyjnych – kobiety

**Tabela 4.**  
Charakterystyki pacjentów z badań obserwacyjnych – T1DM

Badanie	Liczba pacjentów z T1DM	Odsetek mężczyzn	Średni wiek [lata]	Średni czas trwania T1DM [lata]	Średni poziom BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni poziom HbA1c [%]
PDRA	1 134	48%	41	15	25	7,7
OPTIMO	575	46% <sup>a</sup>	61 <sup>a</sup>	–	–	7,1 <sup>a,b</sup>
DEPAC	2 497	52%	37	14	24	8,2

a) łącznie T1DM i T2DM; b) mediana

W badaniach DEPAC oraz OPTIMO raportowano odsetki osób palących w populacji T1DM (odpowiednio 18% i 13%), przy czym odsetek z badania OPTIMO dotyczy zarówno pacjentów z T1DM, jak i z T2DM. Ze względu na stosunkowo dużą różnicę pomiędzy odsetkami, w analizie konserwatywnie przyjęto wartość wyższą (raportowaną w badaniu DEPAC).

Wartości parametrów dla pozostałych czynników ryzyka przyjęto na podstawie rejestru PDRA, który obejmował wyłącznie polskich pacjentów, w przeciwieństwie do publikacji DEPAC. W zakresie parametrów, których nie raportowano w odnalezionych badaniach (liczba palonych papierosów dziennie, spożycie alkoholu) przyjęto wartości domyślne modelu CORE. Wartości przyjęte w analizie podstawowej zaznaczono tłustym drukiem (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
Średnie wartości pomiarów parametrów z zakresu czynników ryzyka według badań obserwacyjnych – T1DM

Parametr	DEPAC <sup>a</sup>	PDRA <sup>b</sup>	OPTIMO <sup>c</sup>	CORE
SBP [mm Hg]	124	<b>127 (16)</b>	136 <sup>c</sup>	149
DBP [mm Hg]	76	<b>78 (9)</b>	82	80
TC [mg/dL]	189	<b>187 (38)</b>	209 <sup>c</sup>	234
HDL [mg/dL]	58	<b>61 (19)</b>	43 <sup>c</sup>	46
LDL [mg/dL]	108	<b>106 (32)</b>	135 <sup>c</sup>	157
TRIG [mg/dL]	119	<b>112 (77)</b>	151 <sup>c</sup>	162

Parametr	DEPAC <sup>a</sup>	PDRA <sup>b</sup>	OPTIMO <sup>c</sup>	CORE
eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	–	–	–	<b>77,5</b>
Hemoglobina [g/dL]	–	–	–	<b>14,5</b>
Liczba krwinek białych [10 <sup>6</sup> /L]	–	–	–	<b>6,8</b>
Tętno [uderzenia/min]	–	<b>77 (8)</b>	–	72
Współczynnik WHR (stosunek obwodu talii do obwodu bioder)	–	<b>0,9 (10)</b>	–	0,9
uACR [mg/mmol]	–	–	–	<b>3,1</b>
Kreatynina [mg/dL]	–	–	–	<b>1,1</b>
Albumina [g/dL]	–	–	–	<b>3,9</b>
Odsetek palaczy	<b>18%</b>	–	13% <sup>c</sup>	20%
Liczba palonych papierosów dziennie	–	–	–	<b>2</b>
Konsumpcja alkoholu	–	–	–	<b>142 g tygodniowo<sup>d</sup></b>

a) wartość średnia; b) wartość średnia (SD); c) mediana, dane łączne dla T1DM i T2DM; d) 5 uncji / tydzień (1 uncja ≈ 28,35 g)

### Częstość występowania powikłań

Częstości występowania powikłań określono na podstawie danych z badań obserwacyjnych. Jako że każde źródło danych raportowało różne powikłania, skompilowano je w taki sposób, aby w możliwie jak najszerszym zakresie móc wykorzystać je w modelu. W przypadku gdy dane dotyczące określonego powikłania dostępne były w więcej niż jednej publikacji, przyjmowano wartość maksymalną. W przypadku powikłań, których nie raportowano w żadnym z odnalezionych badań, przyjmowano wartości domyślnie modelu CORE. W poniższej tabeli (Tabela 6) zestawiono częstości występowania powikłań w odnalezionych badaniach. Wartości przyjęte w analizie podstawowej pogrubiono.

Tabela 6.  
Częstość występowania powikłań T1DM według odnalezionych badań

Komplikacje	DEPAC	PDRA	OPTIMO <sup>a</sup>	CORE
<b>Sercowo-naczyniowe</b>				
<b>Zawał mięśnia sercowego</b>	2,60%	–	<b>7,90%</b>	15,25%
<b>Dławica piersiowa</b>	<b>5,90%</b>	–	–	9,45%
<b>Choroba naczyń obwodowych</b>	<b>6,00%</b>	5,30%	–	10,7%
<b>Udar mózgu</b>	1,10%	–	<b>5,30%</b>	12,7%
<b>Niewydolność serca</b>	–	–	–	<b>0</b>
<b>Migotanie przedsionków</b>	–	–	–	<b>3%</b>
<b>Przerost lewej komory serca</b>	–	–	–	<b>3%</b>

Komplikacje	DEPAC	PDRA	OPTIMO <sup>a</sup>	CORE
<b>Schorzenia nerek</b>				
<b>Mikroalbuminuria</b>	27,8%		–	<b>13,9%</b>
<b>Białkomocz</b>		17,7%	–	<b>13,9%</b>
<b>Schyłkowa niewydolność nerek</b>	<b>0,44%</b>		–	0
<b>Retinopatie i inne choroby narządu wzroku</b>				
<b>Retinopatia nieproliferacyjna</b>	40,9%	41,9%	–	<b>66,1%</b>
<b>Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa</b>			–	<b>6%</b>
<b>Ciężka utrata wzroku</b>	<b>0,48%</b>	–	–	7,9%
<b>Obrzęk płamki</b>	–	–	–	<b>0</b>
<b>Zaćma</b>	–	–	–	<b>14%</b>
<b>Zespół stopy cukrzycowej</b>				
<b>Niezakażone owrzodzenie stopy</b>	2,10%	<b>4,00%</b>	–	10,5%
<b>Zakażone owrzodzenie stopy</b>	–	–	–	<b>0</b>
<b>Uleczone owrzodzenie stopy</b>	–	–	–	<b>0</b>
<b>Amputacja</b>	<b>1,20%</b>	–	–	3,6%
<b>Inne</b>				
<b>Neuropatia</b>	31,20%	<b>34,90%</b>	–	0
<b>Depresja</b>	–	–	–	<b>0</b>

a) wyniki łączne dla T1DM i T2DM

W przypadku gdy wyniki raportowano łącznie dla kilku powikłań, nie uwzględniono ich w analizie ze względu na brak możliwości określenia częstości dla poszczególnych zdarzeń.

### 3.2. Efektywność interwencji

Oceny efektywności i bezpieczeństwa leczenia T1DM z zastosowaniem FIAsp dokonano na podstawie wyników analizy klinicznej. Oceny dokonano poprzez ilościową syntezę wartości następujących parametrów:

- średniej zmiany poziomu HbA1c,
- średniej zmiany masy ciała (z uwagi na konstrukcję modelu CORE wyrażonej za pomocą zmiany BMI),
- częstości występowania ciężkich hipoglikemii,
- częstości występowanie łagodnych hipoglikemii.

Ponieważ dla porównań, dla których przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w odniesieniu do zmiany poziomu HbA1c oraz przyrostu masy ciała w analizie klinicznej [4] przedstawiono wyniki metaanalizy w postaci średniej różnicy (MD, *mean difference*), w celu wprowadzenia do modelu parametrów możliwie zbliżonych z wynikami analizy klinicznej zastosowano następujące podejście:

- Obliczono średni poziom HbA1c / BMI na koniec badania w grupie FIAsp – na podstawie włączonych badań klinicznych;

- Oszacowany w ten sposób poziom HbA1c / BMI wprowadzono do modelu CORE jako bazowy poziom HbA1c / BMI (wartość wspólna dla obu porównywanych interwencji, patrz rozdz. 3.1);
- Przyjęto, że parametr „zmiana HbA1c” / „zmiana BMI” w modelu w grupie badanej (FIAsp) równy jest zero (bazowa wartość HbA1c / BMI zgodnie z założeniami powyżej to wartość końcowa z badań, uwzględniająca już zmianę poziomu parametru w grupie badanej);
- Parametr „zmiana HbA1c” / „zmiana BMI” w ramieniu grupy kontrolnej (IAsp) ustalono zgodnie z różnicą MD pomiędzy interwencjami określoną w analizie klinicznej (z zachowaniem kierunku relacji pomiędzy porównywanymi interwencjami).

Częstość występowania łagodnych hipoglikemii określono na podstawie danych dot. nieciężkich hipoglikemii objawowych. Przyjęto, że bezobjawowe hipoglikemie nie mają wpływu na jakość życia ani na koszty ze względu na przebieg nieświadomy dla pacjenta. Ponadto w analizie uwzględniono wpływ wystąpienia łagodnych hipoglikemii na jakość życia zgodnie z wynikami badania Currie 2006 [33] (por. rozdz. 3.6), w którym raportowano m.in. spadki użyteczności dla hipoglikemii nieciężkich objawowych. Uwzględnienie hipoglikemii bezobjawowych stałoby zatem w sprzeczności z przyjętymi wartościami użyteczności.

W dalszej części rozdziału zaprezentowano wyniki w zakresie skuteczności porównywanych schematów (z analizy efektywności klinicznej) dla następujących porównań:

- FIAsp pre vs IAsp u pacjentów stosujący insulinę za pomocą MDI,
- FIAsp vs IAsp u pacjentów stosujący insulinę za pomocą CSI.

Dla porównania FIAsp post vs IAsp u pacjentów stosujących MDI w analizie klinicznej stwierdzono brak różnic w zakresie efektywności. W konsekwencji dla tego porównania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów i nie prezentowano danych dot. efektywności.

### 3.2.1. Pacjenci z T1DM stosujący insulinę za pomocą MDI

W analizie klinicznej raportowano dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji po 26 tygodniach i po 52 tygodniach. W niniejszej analizie uwzględniono dane z maksymalnego dostępnego horyzontu czasowego, tj. 52 tygodni.

Średni końcowy poziom HbA1c w grupie FIAsp wyniósł 7,51% (Tabela 2). W poniższej tabeli zestawiono średnie wartości dla zmiany HbA1c zgodnie z raportowanymi w analizie klinicznej wynikami badania Onset 1 (Tabela 7). Uzyskana różnica w zakresie zmiany HbA1c po 52 tygodniach wyniosła -0,10% i była istotna statystycznie.

**Tabela 7.**  
Efektywność interwencji – zmiana HbA1c – T1DM – MDI

Parametr	Okres obserwacji [tyg.]	FIAsp		IAsp pre		Porównanie grup MD [95% CI] <sup>p</sup>
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	
Zmiana HbA1c [%]	26	378	-0,32 (bd)	380	-0,17 (bd)	<b>-0,15 [-0,23; -0,07]</b>

Parametr	Okres obserwacji [tyg.]	FIAsp		IAsp pre		Porównanie grup
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] <sup>b</sup>
	52	378	-0,08 (0,03)	380	0,01 (0,03)	<b>-0,10 [-0,19; -0,00]</b>

Średni końcowy poziom BMI w grupie FIAsp wyniósł 26,93 kg/m<sup>2</sup> (Tabela 2). W poniższej tabeli zestawiono średnie wartości dla przyrostu masy ciała zgodnie z raportowanymi w analizie klinicznej wynikami badania Onset 1 (Tabela 8). Uzyskana różnica w zakresie przyrostu masy ciała po 52 tygodniach wyniosła 0,13 kg i nie była istotna statystycznie.

**Tabela 8.**  
Efektywność interwencji – przyrost masy ciała – T1DM – MDI

Schemat podawania FIAsp	Okres obserwacji [tyg.]	FIAsp		IAsp pre		Porównanie grup
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]
Zmiana masy ciała [kg]	26	378	0,67 (bd)	378	0,55 (bd)	0,12 [-0,30; 0,55]
	52	378	1,18 (bd)	378	1,05 (bd)	0,13 [-0,38; 0,65]

Na podstawie wyników dla przyrostu masy ciała oszacowano wyniki dla zmiany BMI uwzględniając średni wzrost pacjentów w badaniu Onset 1 wynoszący 1,72 m. Uzyskana różnica w zakresie zmiany BMI wyniosła 0,04 kg/m<sup>2</sup> (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Efektywność interwencji – zmiana BMI – T1DM – MDI

Parametr	FIAsp vs IAsp MD [95% CI]
Zmiana BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,04 [-0,13; 0,22]

W poniższej tabeli zestawiono średnie wartości dla częstości hipoglikemii zgodnie z raportowanymi w analizie klinicznej wynikami badań Onset 1 (Tabela 10). Uzyskany współczynnik *rate ratio* w zakresie hipoglikemii objawowych potwierdzonych lub ciężkich po 52 tygodniach wyniósł 0,96 i był istotny statystycznie. Uzyskany współczynnik *rate ratio* w zakresie hipoglikemii ciężkich po 52 tygodniach wyniósł 0,79 i nie był istotny statystycznie.

**Tabela 10.**  
Efektywność interwencji – częstość hipoglikemii – T1DM – MDI

Schemat podania FIAsp	Okres obserwacji [tyg.]	FIAsp		IAsp pre		Porównanie grup
		N	Częstość	N	Częstość	Rate ratio [95% CI]
<b>Hipoglikemia objawowa potwierdzona lub ciężka</b>						
Częstość występowania hipoglikemii	26	386	47,38	380	49,35	<b>0,96 [0,93; 0,99]</b>
	52	386	43,40	380	45,05	<b>0,96 [0,94; 0,98]</b>
<b>Hipoglikemia ciężka wg ADA</b>						
Częstość	26	386	0,25	380	0,27	0,87 [0,47; 1,62]

Schemat podania FIAsp	Okres obserwacji [tyg.]	FIAsp		IAsp pre		Porównanie grup
		N	Częstość	N	Częstość	Rate ratio [95% CI]
występowania hipoglikemii	52	386	0,18	380	0,23	0,79 [0,46; 1,36]

W poniższej tabeli zestawiono średnie częstości hipoglikemii w badaniu Onset 1 z podziałem na hipoglikemie ciężkie i łagodne (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
Efektywność interwencji – częstość hipoglikemii – T1DM – MDI – dane przyjęte w analizie

Parametr	FIAsp pre	IAsp
Częstość hipoglikemii ciężkich lub potwierdzonych objawowych [epizodów/100 pacjentolat]	4340	4505
Częstość hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 pacjentolat]	18	23
Częstość hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 pacjentolat] <sup>a</sup>	4322	4482

a) obliczone jako różnica częstości hipoglikemii ciężkich lub potwierdzonych objawowych i częstości hipoglikemii ciężkich

Poniżej zestawiono parametry efektywności uwzględnione w analizie (Tabela 12). W analizie wrażliwości uwzględniono wariant minimalny i maksymalny, w ramach którego efektywność dla IAsp wyznaczono na podstawie krańców przedziałów ufności dla MD. Ponadto w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono różnice w efektywności jedynie dla parametrów, dla których uzyskano istotność statystyczną, zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

**Tabela 12.**  
Efektywność interwencji – T1DM – MDI – parametry wprowadzone do modelu

Parametr	FIAsp pre	IAsp			
		Wartość podstawowa	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Tylko IS różnice
Wartość bazowa HbA1c [%]			7,51		
Zmiana poziomu HbA1c [%], średnia (SE)	0	0,10 (0,05)	0	0,19	0,10
Wartość bazowa BMI [kg/m <sup>2</sup> ],			26,93		
Zmiana BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia (SE)	0	-0,04 (0,09)	-0,22	0,13	0
Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 pacjentolat]	18	23	–	–	18
Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 pacjentolat]	4322	4482	–	–	4322 <sup>a</sup>

a) w analizie klinicznej raportowano IS różnicę w zakresie częstości hipoglikemii ciężkich lub potwierdzonych objawowych, niemniej jednak brak jest danych, czy IS przenosi się również na częstość hipoglikemii łagodnych; w związku z tym konserwatywnie w wariancie analizy wrażliwości przyjęto założenie o braku IS różnic

### 3.2.2. Pacjenci z T1DM stosujący insulinę za pomocą CSII

Średni końcowy poziom HbA1c w grupie FIAsp wyniósł 7,41% (Tabela 2). W poniższej tabeli zestawiono średnie wartości zmiany HbA1c, zgodnie z raportowaną w analizie klinicznej metaanalizą wyników badań Onset 4 [28] i Onset 5 [29] (Tabela 13). Uzyskana różnica w zakresie zmiany HbA1c wyniosła 0,01% i nie była istotna statystycznie.

**Tabela 13.**  
Efektywność interwencji – zmiana HbA1c [%] – T1DM – CSII

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	FIAsp		IAsp		Porównanie grup
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]
<b>Onset 4</b>	6	25	-0,22 (bd)	12	-0,07 (bd)	-0,14 [-0,40; 0,11]
<b>Onset 5</b>	16	236	-0,05 (bd)	236	-0,15 (bd)	<b>0,09 [0,01; 0,17]</b>
<b>Metaanaliza</b>	6-16	261	nd	248	nd	0,01 [-0,21; 0,22]

Średni końcowy poziom BMI w grupie FIAsp wyniósł 26,34 kg/m<sup>2</sup> (Tabela 2). W poniższej tabeli zestawiono średnie wartości dla przyrostu masy ciała zgodnie z raportowaną w analizie klinicznej metaanalizą wyników badań Onset 4 i Onset 5 (Tabela 14). Uzyskana różnica w zakresie przyrostu masy ciała wyniosła -0,31 kg i była istotna statystycznie.

**Tabela 14.**  
Efektywność interwencji – przyrost masy ciała [kg] – T1DM – CSII

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	FIAsp		IAsp		Porównanie grup
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI]
<b>Onset 4</b>	6	25	-0,15 (0,3)	12	0,10 (0,45)	<b>-0,25 [-0,53; 0,03]</b>
<b>Onset 5</b>	16	236	0,36 (bd)	236	0,80 (bd)	<b>-0,43 [-0,81; -0,06]</b>
<b>Metaanaliza</b>	6-16	261	nd	248	nd	<b>-0,31 [-0,54; -0,09]</b>

Na podstawie wyników dla przyrostu masy ciała oszacowano wyniki dla zmiany BMI uwzględniając oszacowany średni wzrost pacjentów w badaniach Onset 4 i Onset 5 (Tabela 15, Tabela 16). Uzyskana różnica w zakresie zmiany BMI wyniosła -0,10 kg/m<sup>2</sup>.

**Tabela 15.**  
Średni wzrost pacjentów w badaniach Onset 4 i Onset 5

Parametr	Onset 4	Onset 5	Średnia
<b>Masa ciała [kg]</b>	83,2	77,5	–
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	26,6	26,3	–
<b>Wzrost [m]</b>	1,77	1,72	1,72

**Tabela 16.**  
**Efektywność interwencji – zmiana BMI – T1DM – CSII**

Parametr	FIAsp vs IAsp MD [95% CI]
Zmiana BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	-0,10 [bd]

W poniższej tabeli zestawiono średnie częstości hipoglikemii w badaniach Onset 4 i Onset 5, zgodnie z analizą kliniczną (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
**Efektywność interwencji – częstość hipoglikemii [epizodów/pacjenta/rok] – T1DM – CSII – wyniki analizy klinicznej**

Badanie	Okres obserwacji [tyg.]	FIAsp		IAsp		Porównanie grup
		N	Częstość	N	Częstość	Rate ratio [95% CI]
<b>Hipoglikemia ciężka lub potwierdzona objawowa</b>						
Onset 4	6	25	34,05	12	18,44	<b>1,85 [1,20; 2,84]</b>
Onset 5	16	236	37,81	236	38,77	<b>0,98 [0,93; 1,03]</b>
Metaanaliza	6-16	261	nd	248	nd	<b>1,29 [0,69; 2,41]</b>
<b>Hipoglikemia ciężka wg ADA</b>						
Onset 4	6	25	0	12	0	nd
Onset 5	16	236	0,29	236	0,10	<b>2,90 [1,23; 6,82]</b>

W przypadku metaanaliz przeprowadzonych dla częstości występowania epizodów hipoglikemii obserwowano znaczącą heterogeniczność, której prawdopodobną przyczyną są różnice w długości okresu leczenia w zakwalifikowanych badaniach, jednocześnie podkreślenia wymaga fakt, że do przeprowadzenia metaanaliz wykorzystano dane surowe nt. częstości występowania hipoglikemii bez dostosowania. Dla hipoglikemii ciężkich przeprowadzenie metaanalizy było niemożliwe. W związku z powyższymi ograniczeniami na potrzeby analizy ekonomicznej obliczono średnie częstości występowania hipoglikemii dla obu porównanych interwencji (Tabela 18).

**Tabela 18.**  
**Efektywność interwencji – częstość hipoglikemii [epizodów/pacjenta/rok] – T1DM – CSII – wartości średnie**

Badanie	FIAsp		IAsp	
	N	Częstość	N	Częstość
<b>Hipoglikemia ciężka lub potwierdzona objawowa</b>				
Onset 4	25	34,05	12	18,44
Onset 5	236	37,81	236	38,77
Średnia		37,45		37,79
<b>Hipoglikemia ciężka wg ADA</b>				
Onset 4	25	0	12	0
Onset 5	236	0,29	236	0,10
Średnia		0,26		0,10



Na podstawie średnich częstości występowania hipoglikemii określono wartości częstości występowania hipoglikemii ciężkich i łagodnych (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
Efektywność interwencji – częstość hipoglikemii – T1DM – CSII – dane przyjęte w analizie

Parametr	FIAsp	IAsp
Częstość hipoglikemii ciężkich lub potwierdzonych objawowych [epizodów/100 pacjentolat]	3745	3779
Częstość hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 pacjentolat]	26	10
Częstość hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 pacjentolat] <sup>a</sup>	3719	3769

a) obliczone jako różnica częstości hipoglikemii ciężkich lub potwierdzonych objawowych i częstości hipoglikemii ciężkich

Poniżej zestawiono parametry efektywności uwzględnione w analizie (Tabela 20). Analiza przeprowadzona w oparciu o średnie wartości parametrów efektywności wskazuje, że wartość bezwzględna różnicy w QALY między FIAsp i IAsp u pacjentów stosujących CSII w T1DM jest niższa niż 0,03, co oznacza, że dla tego porównania należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów (por. rozdz. 4.1 i 1.3). W konsekwencji nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla parametrów efektywności klinicznej dla tego porównania.

**Tabela 20.**  
Efektywność interwencji – T1DM – CSII – parametry wprowadzone do modelu

Parametr	FIAsp	IAsp
Wartość bazowa HbA1c [%]	7,41	
Zmiana poziomu HbA1c [%], średnia	0 <sup>a</sup>	-0,01
Wartość bazowa BMI [kg/m <sup>2</sup> ],	26,34	
Zmiana BMI [kg/m <sup>2</sup> ], średnia	0 <sup>a</sup>	0,10
Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 pacjentolat]	26	10
Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 pacjentolat]	3719	3769

a) zgodnie z przyjętą metodyką wartość bazową poziomu HbA1c i BMI przyjęto na podstawie końcowych poziomów HbA1c i BMI dla populacji stosującej FIAsp w badaniach RCT

### 3.3. Modelowanie naturalnego przebiegu choroby w czasie

#### 3.3.1. Modelowanie ryzyka powikłań

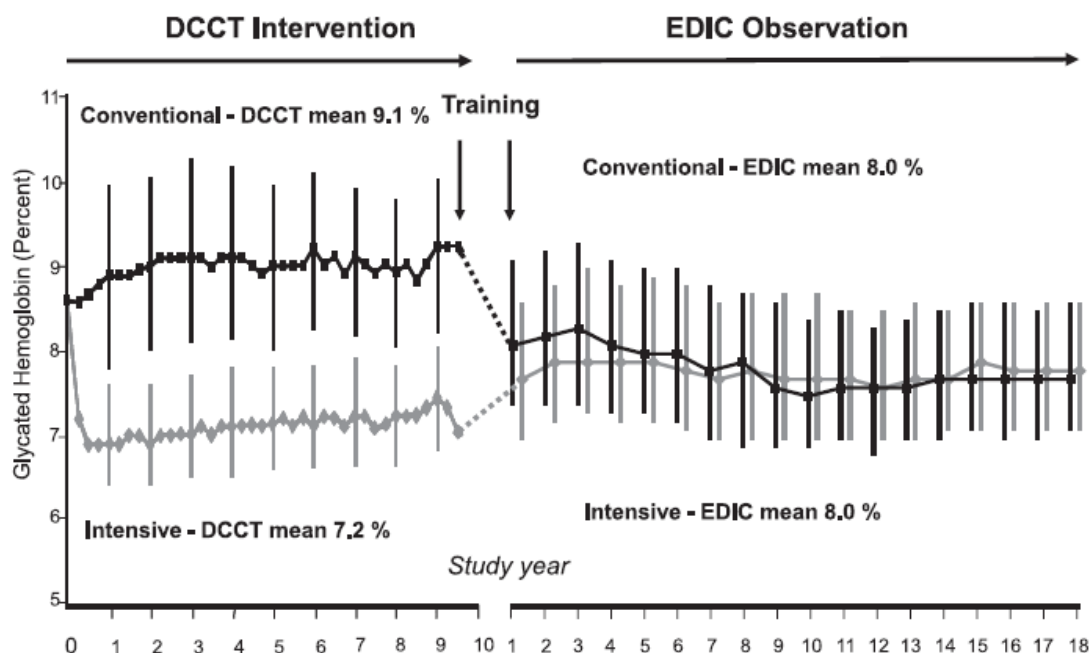
Modelowanie cukrzycy w modelu CORE przeprowadzono w oparciu o szereg długoterminowych badań epidemiologicznych dla T2DM, takich jak: *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR), *US Renal Disease Study* (USRDS).

W wersji 9.0 modelu CORE uwzględniono dodatkowo dane z badań epidemiologicznych dla T1DM *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)* i *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study*. W niniejszej analizie modelowanie z wykorzystaniem modelu CORE przeprowadzono jedynie dla T1DM. W konsekwencji w analizie podstawowej przeprowadzono modelowanie w oparciu o dane z badania EDIC, natomiast w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane epidemiologiczne z badania *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study*. Podobne podejście zastosowano m.in. w analizie Russel-Jones 2017 [34], a także innych analizach ekonomicznych dla populacji T1DM [35–38].

### 3.3.2. Zmiana parametrów efektywności w czasie

Poziom HbA1c w modelu CORE może być modelowany z zastosowaniem liniowego wzrostu/spadku w czasie lub równań wyznaczonych w oparciu o dane z *UKPDS Outcome Model*. Dane z modelu UKPDS dotyczą pacjentów z T2DM i zakładają wzrost HbA1c w czasie wraz ze stopniowym zmniejszaniem się różnic między interwencjami. Przebieg T1DM w przeciwieństwie do T2DM nie ma charakteru progresywnego, co potwierdzają wyniki badań DCCT i EDIC (Rysunek 2).

Rysunek 2.  
Progresja HbA1c u pacjentów z T1DM w badaniach DCCT i EDIC



W analizach ekonomicznych dla T1DM przyjmuje się najczęściej stały wzrost HbA1c w czasie z zachowaniem różnic w uzyskanych efektach pomiędzy interwencjami, uwzględniając przy tym stały roczny wzrost o 0,045% na podstawie danych z badania DCCT, co jest zgodne z domyślnymi ustawieniami modelu CORE [36, 38–40]. Takie założenie przyjęto również w niniejszej analizie w

wariancie podstawowym. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny wariant, w którym przyjęto, że różnica w HbA1c utrzymuje się jedynie w pierwszym roku leczenia.

Progresję dla pozostałych parametrów z zakresu czynników ryzyka, w szczególności BMI, modelowano zgodnie z domyślnymi założeniami modelu CORE.

### 3.4. Śmiertelność

Model CORE uwzględnia dwa rodzaje śmiertelności: śmiertelność ogólną oraz śmiertelność związaną z powikłaniami cukrzycy. Dla celów niniejszej analizy zachowano wartości domyślne dla śmiertelności związanej z powikłaniami, natomiast dane dotyczące śmiertelności ogólnej dostosowano do polskich warunków demograficznych.

W obliczeniach rocznych prawdopodobieństw zgonu z przyczyn innych niż powikłania uwzględnione w modelu wykorzystano dane z Rocznika Demograficznego 2018 [41] raportujące zgony według wieku i płci zmarłych oraz przyczyn w 2016 roku, a także dane Głównego Urzędu Statystycznego dotyczące liczby ludności Polski na dzień 31 grudnia 2015 [42]. W analizie przyjęto założenie, że śmiertelność w kolejnych latach będzie jednakowa.

W celu wyznaczenia poszukiwanych prawdopodobieństw zgonu całkowitą liczbę zgonów dla każdej kategorii wiekowej pomniejszono o liczbę zgonów związanych z niewydolnością serca, zawałem serca i udarami, którym w modelu przypisano odrębne ryzyko zgonu. Innymi zdarzeniami modelowanymi odrębnie w CORE są: stopa cukrzycowa, hipoglikemia i ESRD. Nie odnaleziono jednak odpowiednich danych pozwalających pomniejszyć prawdopodobieństwo wynikające ze śmiertelności ogólnej o prawdopodobieństwo zgonu związanego z występowaniem tych powikłań. Jednak ze względu na niską chorobowość populacji ogólnej na wspomniane choroby, ich wpływ na śmiertelność ogólną zdaje się być niewielki.

Rezultaty obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
**Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w 2016 roku według GUS**

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Kobiety	Mężczyźni		Kobiety	Mężczyźni
<b>0-4</b>	0,000818	0,001036	<b>45-49</b>	0,001708	0,004573
<b>5-9</b>	0,000080	0,000103	<b>50-54</b>	0,002855	0,007156
<b>10-14</b>	0,000089	0,000133	<b>55-59</b>	0,004560	0,011182
<b>15-19</b>	0,000194	0,000478	<b>60-64</b>	0,007283	0,016847
<b>20-24</b>	0,000206	0,000854	<b>65-69</b>	0,010909	0,024602
<b>25-29</b>	0,000258	0,000990	<b>70-74</b>	0,016512	0,034266
<b>30-34</b>	0,000379	0,001318	<b>75-79</b>	0,024923	0,047881

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Kobiety	Mężczyźni		Kobiety	Mężczyźni
35-39	0,000591	0,001857	80-84	0,046166	0,073892
40-44	0,000997	0,002759	85+	0,114228	0,138427

### 3.5. Pozostałe parametry dotyczące praktyki leczenia pacjentów z cukrzycą

U znacznej części pacjentów z cukrzycą postępowanie terapeutyczne obejmuje nie tylko interwencje stosowane w celu wyrównania glikemii, ale również profilaktykę chorób naczyniowych. Standardowa farmakoterapia pacjentów z cukrzycą obejmuje przede wszystkim leki przeciwnadciśnieniowe, obniżające ciśnienie i statyny.

W modelu CORE uwzględnione zostały następujące kategorie leków stosowanych w prewencji chorób układu krążenia:

- kwas acetylosalicylowy (pominięty w obliczeniach ze względu na brak refundacji),
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) – leki na nadciśnienie tętnicze,
- statyny,
- leki stosowane w przypadku, gdy ACE-I powodują wystąpienie działań niepożądanych.

Odsetki pacjentów stosujących poszczególne preparaty w ramach profilaktyki pierwotnej chorób układu krążenia określono na podstawie danych z badania ARETAEUS [43, 44] (pacjenci z T2DM rozpoznaną w ciągu 2 lat poprzedzających włączenie do badania, populacja polska).

Prawdopodobieństwo stosowania statyn określono na podstawie odsetków pacjentów stosujących statyny w badaniu ARETAEUS [43, 44] w grupie diabetyków z chorobą wieńcową (profilaktyka wtórna) oraz bez choroby wieńcowej (profilaktyka pierwotna). W przypadku ACE-I odsetki w tych dwóch grupach nie zostały zaprezentowane, w związku z tym dokonano niezależnych oszacowań z wykorzystaniem średniego odsetka osób stosujących ACE-I w badaniu ARETAEUS (64,9%), odsetka pacjentów z chorobą wieńcową w tym badaniu (22,3%) oraz odsetek pacjentów z chorobą wieńcową stosujących ACE-I (73,4%) w badaniu POLKARD (populacja ogólna, również pacjenci bez cukrzycy) [43–45]. Zastosowane w obliczeniach odsetki osób stosujących poszczególne grupy leków przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
Profilaktyka pierwotna i wtórna chorób układu krążenia – odsetki pacjentów stosujących statyny i ACE-I

Kategoria leków	Odsetek pacjentów stosujących leki	
	Profilaktyka pierwotna	Profilaktyka wtórna
Statyny	53,9%	79,9%
ACE-I	62,4%	73,4%

Ponadto w modelu uwzględniono inne parametry dotyczące postępowania terapeutycznego u chorych z cukrzycą takie jak odsetki chorych poddawanych badaniom prewencyjnym. W poniższej tabeli zestawiono parametry przyjęte w analizie (Tabela 23. Wartości zaczerpnięto z innych analiz dla cukrzycy ocenianych przez AOTMiT [13, 14] oraz określono na podstawie domyślnych wartości modelu CORE.

**Tabela 23.**  
Pozostałe parametry dotyczące praktyki leczenia pacjentów z cukrzycą

Parametr	Wartość	Źródło
<b>Leczenie towarzyszące</b>		
Odsetek stosujących kwas acetylosalicylowy w prewencji pierwotnej	0%	Nieuwzględnione ze względu na brak refundacji
Odsetek stosujących kwas acetylosalicylowy w prewencji wtórnej	0%	
Odsetek stosujących statyny w prewencji pierwotnej	53,9%	Tabela 22
Odsetek stosujących statyny w prewencji wtórnej	79,9%	
Odsetek stosujących ACE-I w prewencji pierwotnej	62,4%	
Odsetek stosujących ACE-I w prewencji wtórnej	73,4%	
<b>Diagnostyka</b>		
Odsetek uczestniczących w programie prewencji owrzodzenia stóp	68,3%	Analiza ekonomiczna dla Invokana [13], Trulicity [14], CORE Model
Odsetek poddanych diagnostyce chorób oczu	100%	
Odsetek poddanych diagnostyce nefropatii	100%	
Odsetek otrzymujących intensywną insulinoterapię po zawale mięśnia sercowego	87,7%	
Odsetek z dodatkowym leczeniem owrzodzeń	57,0%	
Odsetek poddanych diagnostyce depresji – brak powikłań	83,0%	
Odsetek poddanych diagnostyce depresji – z powikłaniami	83,0%	
<b>Inne parametry</b>		
Zmniejszenie zachorowalności na owrzodzenia stóp po zastosowaniu programu prewencji	31,0%	Analiza ekonomiczna dla Invokana [13], Trulicity [14], CORE Model
Poprawa leczenia owrzodzeń po zastosowaniu dodatkowego leczenia (mnożnik)	1,39	
Zmniejszenie częstości amputacji po zastosowaniu programu prewencji	34,0%	
Czułość testu diagnostycznego na obecność retinopatii	92,0%	
Swoistość testu diagnostycznego na obecność retinopatii	96,0%	
Czułość testu diagnostycznego na obecność proteinurii	83,0%	
Czułość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii	83,0%	
Swoistość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii	96,0%	

### 3.6. Użyteczności stanów zdrowia

W modelu CORE uwzględniono występowanie następujących powikłań cukrzycy:

- zawał mięśnia sercowego (MI),

- dławica piersiowa (AP),
- zastoinowa niewydolność serca (CHF),
- udar mózgu,
- choroba naczyń obwodowych (PVD),
- nefropatia (mikroalbuminuria, proteinuria),
- schyłkowa choroba nerek (ESRD), przeszczep nerki,
- retinopatia cukrzycowa (i związany z nią cukrzycowy obrzęk plamki oraz utrata wzroku),
- zaćma,
- neuropatia,
- stopa cukrzycowa, amputacja kończyny dolnej,
- hipoglikemia,
- kwasica ketonowa,
- kwasica mleczanowa,
- obrzęki.

Występowanie wyżej wymienionych powikłań wpływa na jakość życia pacjentów.

W celu identyfikacji badań, w których oceniano jakość życia pacjentów z cukrzycą oraz uwzględnionymi w modelu powikłaniami, systematycznie przeszukano bazę Pubmed [46] (w tym MEDLINE). Zastosowana strategia wyszukiwania doniesień naukowych wraz z wynikami przeszukania została przedstawiona w Aneksie.

Poszukiwano przeglądów systematycznych uwzględniających publikacje pierwotne dotyczące jakości życia przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D lub standardowo przyjętych metod handlowania czasem lub metody loterii u pacjentów z cukrzycą bez powikłań oraz spadki użyteczności dla powikłań związanych z cukrzycą i uwzględnionych w modelu CORE.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono dwa przeglądy systematyczne: Beudet 2014 [47] oraz Smith-Palmer 2016 [48].

Celem przeglądu systematycznego Beudet 2014 [47] było odnalezienie zestawu wartości użyteczności dla T2DM oraz związanych z nią powikłań. Poszukiwano wartości użyteczności spełniających kryteria NICE, tj.:

- z uwzględnieniem kwestionariusza EQ-5D,
- zmiana jakości życia powinna być raportowana bezpośrednio przez pacjentów,
- użyteczność przypisana tej zmianie powinna pochodzić z zestawu wartości użyteczności uzyskanego poprzez pomiar preferencji różnych stanów zdrowia w populacji ogólnej,

co jest również zgodne z aktualnymi wytycznymi AOTMiT [2]. Wybór powikłań związanych z cukrzycą, dla których poszukiwano użyteczności w przeglądzie Beudet 2014, został oparty na wynikach analizy 5 modeli długoterminowych dla cukrzycy, w tym również modelu CORE uwzględnionego w niniejszej

analizie. Dla każdego powikłania przeprowadzono osobne przeszukanie baz MEDLINE i Medline In-Process, Embase, EconLIT oraz National Health Service Economic Evaluation Database. Do przeglądu włączano badania pierwotne, w których oceniano jakość życia dla przynajmniej jednego z uwzględnionych powikłań wśród dorosłych pacjentów z cukrzycą. Przeszukanie przeprowadzono w maju 2012 roku. W wyniku przeszukania odnaleziono 19 publikacji spełniających kryteria NICE, zawierających co najmniej jedną wartość użyteczności dla każdego z uwzględnionych powikłań, za wyjątkiem transplantacji nerki. Ze względu na brak danych opisujących jakość życia pacjentów po transplantacji nerki zgodnych z kryteriami NICE, do przeglądu włączono dodatkowo 2 badania wykorzystujące alternatywną metodologię wyznaczania użyteczności dla tego powikłania.

Ostatecznie autorzy przeglądu systematycznego Beudet 2014 przyjęli zestaw użyteczności dla cukrzycy na podstawie 7 badań pierwotnych (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
**Zestaw użyteczności uwzględniony w przeglądzie systematycznym Beudet 2014**

Stan	Użyteczność / zmiana użyteczności	Źródło danych	Typ cukrzycy, kraj	Metoda
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,785 <sup>a</sup>	Clarke 2002 [49]		
Zawał mięśnia sercowego (MI)	-0,055 <sup>b</sup>	Clarke 2002 [49]		
Dławica piersiowa (AP)	-0,090 <sup>b</sup>	Clarke 2002 [49]		
Zastoinowa niewydolność serca (CHF)	-0,108 <sup>b</sup>	Clarke 2002 [49]	T2DM, Wie ka Brytania	EQ-5D, normy brytyjskie
Udar mózgu	-0,164 <sup>b</sup>	Clarke 2002 [49]		
Amputacja	-0,280 <sup>b</sup>	Clarke 2002 [49]		
Znaczna utrata wzroku / ślepotą	-0,074 <sup>b</sup>	Clarke 2002 [49]		
Choroba naczyń obwodowych (PVD)	-0,061 <sup>b</sup>	Bagust 2005 [50]		
Białkomocz	-0,048 <sup>b</sup>	Bagust 2005 [50]		
Neuropatia	-0,084 <sup>b</sup>	Bagust 2005 [50]	T2DM, Belgia, Włochy, Hiszpania, Wie ka Brytania, Holandia	EQ-5D, normy brytyjskie
Stopa cukrzycowa	-0,170 <sup>b</sup>	Bagust 2005 [50]		
Spadek użyteczności przy wzroście BMI o 1 punkt powyżej 25 kg/m <sup>2</sup>	-0,006 <sup>b</sup>	Bagust 2005 [50]		
Hemodializa	-0,164 <sup>b</sup>	Wasserfallen 2004 [51]	Nie określono, Szwajcaria	EQ-5D, normy brytyjskie
Dializa otrzewnowa	-0,204 <sup>b</sup>	Wasserfallen 2004 [51]		
Transplantacja nerki	0,762 <sup>a</sup>	Kiberd 1995 [52]	Populacja bez cukrzycy, Kanada	TTO
Retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna	-0,040 <sup>b</sup>	Fenwick 2012 [53]		
Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna	-0,070 <sup>b</sup>	Fenwick 2012 [53]	T1DM i T2DM, Australia	EQ-5D, normy brytyjskie
Obrzęk płamki	-0,040 <sup>b</sup>	Fenwick 2012 [53]		

Stan	Użyteczność / zmiana użyteczności	Źródło danych	Typ cukrzycy, kraj	Metoda
Zaćma	-0,016 <sup>b</sup>	Lee 2012 [54]	T2DM, Korea	EQ-5D, normy koreańskie
Ciężka hipoglikemia	-0,012 <sup>bd</sup>	Currie 2006 [33]	T2DM, Wielka Brytania	EQ-5D, normy brytyjskie
Łagodna hipoglikemia	-0,004 <sup>bd</sup>	Currie 2006 [33]		

a) użyteczność; b) zmiana użyteczności; c) wartość użyteczności w populacji bez transplantacji nerki – 0,838; d) spadek użyteczności przeliczony na wartość roczną

Przegląd systematyczny Smith-Palmer 2016 [48] został przeprowadzony w celu odnalezienia badań pierwotnych określających wartości użyteczności wśród dorosłych pacjentów z T1DM bez powikłań oraz z powikłaniami związanymi z cukrzycą. Do przeszukania włączono badania opublikowane po 2000 roku. Przeszukano bazy PubMed, Embase oraz Cochrane Library. W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 20 publikacji, w tym 9 badań, w których jakość życia pacjentów określono na podstawie kwestionariusz EQ-5D. Jedynym odnalezionym badaniem określającym jakość życia wśród pacjentów z T1DM bez powikłań oraz spadki użyteczności dla powikłań uwzględnionych w modelu CORE jest badanie Solli 2010 [55]. Celem publikacji Solli 2010 była ocena jakości życia chorych na cukrzycę oraz wpływu powikłań cukrzycowych na wskaźnik EQ-5D. 521 osób z T1DM i T2DM z Norwegii wypełniło kwestionariusz zawierający pytania o cechy społeczno-demograficzne, korzystanie z opieki zdrowotnej, powikłania cukrzycy oraz kwestionariusz EQ-5D. Oddzielnie zaprezentowano użyteczności dla T1DM i T2DM. W tabeli poniżej zestawiono wartości użyteczności z badania Solli 2010 dla T1DM przedstawione w przeglądzie Smith-Palmer 2016 (Tabela 25).

**Tabela 25.**  
Zestaw użyteczności z badania Solli 2010 na podstawie przeglądu systematycznego Smith-Palmer 2016

Stan zdrowia	Użyteczność / zmiana użyteczności
Cukrzyca typu 1 bez powikłań	0,900 <sup>a</sup>
Dławica piersiowa (AP)	-0,181 <sup>b</sup>
Udar mózgu	-0,291 <sup>b</sup>
Białkomocz	0,089 <sup>bc</sup>
Znaczna utrata wzroku	-0,063 <sup>bc</sup>
Neuropatia	-0,358 <sup>b</sup>
Stopa cukrzycowa	-0,083 <sup>bc</sup>
Spadek użyteczności przy wzroście BMI o 1 punkt	-0,004 <sup>b</sup>

a) użyteczność; b) zmiana użyteczności; c) brak istotności statystycznej

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań dotyczących użyteczności. Przeglądy systematyczne Beaudet 2014 oraz Smith-Palmer 2016 spełniają powyższe kryteria, dlatego



odstąpiono od poszukiwania dodatkowych publikacji pierwotnych opisujących użyteczności dla cukrzycy i jej powikłań.

Jako bazową wartość użyteczności pacjentów z T1DM bez powikłań przyjęto wartość z badania Solli 2010, ponieważ jest to jedyne badanie w odnalezionych przeglądach raportujących taką wartość. Przyjęta wartość jest wyższa niż uwzględniona w przeglądzie systematycznym Beaudet 2014 dla T2DM bez powikłań. Ze względu na fakt, że populacja pacjentów z T1DM jest młodsza, taka zależność wydaje się być słuszna. W przypadku spadków użyteczności dla powikłań cukrzycy uwzględniono wartości z przeglądu systematycznego Beaudet 2014 ze względu na dopasowanie przez autorów najlepszego zestawu użyteczności wprost do modelu CORE. W przeglądzie systematycznym Smith-Palmer 2016 tylko jedno badanie zawierało dane dotyczące powikłań cukrzycy, a ponadto w publikacji tej nie uwzględniono wszystkich stanów zdrowia z modelu CORE.

Część danych implementowana jest do modelu CORE jako wartości bezwzględne użyteczności, pozostałe jako spadki użyteczności. Spadki użyteczności z przeglądu Beaudet 2014 zastosowano do bazowej wartości użyteczności dla T1DM bez powikłań z badania Solli 2010 (0,900) celem uzyskania wartości użyteczności wprowadzanych do modelu CORE. W przypadku transplantacji nerki wyznaczono bezwzględny spadek użyteczności z badania Kiberd 1995 [52] (wartość użyteczność w populacji bez transplantacji – 0,838, wartość użyteczność w populacji z transplantacją – 0,762, co przekłada się na spadek użyteczności związany z transplantacją rzędu -0,076). Dla kwasicy mleczanowej, kwasicy ketonowej, obrzęków oraz mikroalbuminurii przyjęto brak spadku użyteczności, gdyż nie odnaleziono danych stwierdzających ich wpływ na jakość życia pacjentów z cukrzycą.

Dodatkowo na potrzeby PSA zaprezentowano oszacowane odchylenia standardowe dla poszczególnych parametrów, które wyznaczono w oparciu o dane z publikacji źródłowych (Tabela 26).

Sposób kalkulacji użyteczności, będącej wypadkową wszystkich powikłań występujących u pacjenta w danym cyklu, narzuca konieczność rozróżnienia implementowanych do modelu danych związanych z użytecznościami (wartości użyteczności dla stanów przewlekłych i spadki użyteczności dla zdarzeń nagłych). W sytuacji wystąpienia u pacjenta w danym cyklu więcej niż jednego powikłania przewlekłego, pacjentowi naliczana jest użyteczność zgodna z powikłaniem o najniższej wartości użyteczności. Obniżenie użyteczności wyznaczonej w sposób opisany powyżej w przypadku zdarzeń nagłych naliczane jest wyłącznie w cyklu, w którym wystąpi to zdarzenie. Przykładowo, jeśli pacjent w danym cyklu doświadczy obrzęku płamki żółtej (użyteczność – 0,860) oraz zastoinowej niewydolności serca (użyteczność – 0,792) oraz w tym samym cyklu u pacjenta wystąpi udar mózgu (spadek użyteczności – 0,164), użyteczność opisanego stanu zdrowia wyniesie 0,628 (spadek użyteczności związany z udarem mózgu naliczony względem użyteczności dla stanu zdrowia charakteryzującego się niższą użytecznością, czyli w omawianym przypadku stanu zastoinowej niewydolności serca).

**Tabela 26.**  
Zestaw użyteczności stanów zdrowia uwzględniony w analizie podstawowej

Stan	Użyteczność / zmiana użyteczności	SD	Źródło danych
Cukrzyca typu 1 bez powikłań	0,900 <sup>a</sup>	0,0128	Solli 2010 [55]
Zawał mięśnia sercowego (MI) – rok zdarzenia	-0,055 <sup>b</sup>	0,0066	Clarke 2002 [49]
Zawał mięśnia sercowego (MI) – kolejne lata po zdarzeniu	0,845 <sup>a</sup>	0,0144	Clarke 2002 [49]
Dławica piersiowa (AP)	0,810 <sup>a</sup>	0,0224	Clarke 2002 [49]
Zastoinowa niewydolność serca (CHF)	0,792 <sup>a</sup>	0,0334	Clarke 2002 [49]
Udar mózgu – rok zdarzenia	-0,164 <sup>b</sup>	0,0563	Clarke 2002 [49]
Udar mózgu – kolejne lata po zdarzeniu	0,736 <sup>a</sup>	0,0577	Clarke 2002 [49]
Choroba naczyń obwodowych (PVD)	0,839 <sup>a</sup>	0,0197	Bagust 2005 [50]
Mikroalbuminuria	0,900 <sup>a</sup>	0	Założenie
Białkomocz	0,852 <sup>a</sup>	0,0254	Bagust 2005 [50]
Hemodializa	0,736 <sup>a</sup>	0,0576	Wasserfallen 2004 [51]
Dializa otrzewnowa	0,696 <sup>a</sup>	0,0715	Wasserfallen 2004 [51]
Transplantacja nerki	0,824 <sup>ac</sup>	0	Kiberd 1995 [52]
Retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna	0,860 <sup>a</sup>	0,0204	Fenwick 2012 [53]
Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna	0,830 <sup>a</sup>	0,0203	Fenwick 2012 [53]
Obrzęk płamki	0,860 <sup>a</sup>	0,0204	Fenwick 2012 [53]
Znaczna utrata wzroku / ślepotą	0,826 <sup>a</sup>	0,0283	Clarke 2002 [49]
Zaćma	0,884 <sup>a</sup>	0,0148	Lee 2012 [54]
Neuropatia	0,816 <sup>a</sup>	0,0189	Bagust 2005 [50]
Stopa cukrzycowa	0,730 <sup>a</sup>	0,0229	Bagust 2005 [50]
Amputacja – rok zdarzenia	-0,280 <sup>b</sup>	0,0561	Clarke 2002 [49]
Amputacja – kolejne lata po zdarzeniu	0,620 <sup>a</sup>	0,0575	Clarke 2002 [49]
Znaczna hipoglikemia	-0,012 <sup>b</sup>	0,0015	Currie 2006 [33]
Nieznaczna hipoglikemia	-0,004 <sup>b</sup>	0,0018	Currie 2006 [33]
Kwasica ketonowa	0 <sup>b</sup>	0	Założenie
Kwasica mleczanowa	0 <sup>b</sup>	0	Założenie
Obrzęki	0 <sup>b</sup>	0	Założenie
Spadek użyteczności przy wzroście BMI o 1 punkt powyżej 25 kg/m <sup>2</sup>	-0,006 <sup>b</sup>	0	Bagust 2005 [50]

a) użyteczność; b) zmiana użyteczności; c) na podstawie spadku użyteczności  $-0,076=0,762-0,838$ , wyznaczonego na podstawie badania Kiberd 1995

W przypadku powikłań, dla których były dostępne spadki użyteczności w badaniu Solli 2010, wartości wyznaczone na ich podstawie zostały uwzględnione w analizie wrażliwości. W przypadku powikłań, dla których w badaniu Solli 2010 raportowano brak istotnego statystycznie wpływu na jakość życia pacjentów, został przyjęty dla nich zerowy spadek użyteczności (Tabela 27).

**Tabela 27.**  
Zestaw użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości na podstawie badania Solli 2010

Stan	Analiza wrażliwości – Solli 2010	
	Spadek użyteczności	Wartość w modelu
Dławica piersiowa (AP)	-0,181	0,719 <sup>a</sup>
Udar mózgu – rok zdarzenia	-0,291	-0,291 <sup>b</sup>
Udar mózgu – kolejne lata po zdarzeniu	–	0,609 <sup>a</sup>
Białkomocz	0,000	0,900 <sup>a</sup>
Znaczna utrata wzroku / ślepota	0,000	0,900 <sup>a</sup>
Neuropatia	-0,358	0,542 <sup>a</sup>
Stopa cukrzycowa	0,000	0,900 <sup>a</sup>

a) użyteczność; b) zmiana użyteczności; c) założenie – brak istotności statystycznej oryginalnej wartości

W analizie wrażliwości testowano ponadto uwzględnienie oryginalnej wartości użyteczności z badania Kiberd 1995 dla transplantacji nerki (0,762, scenariusz minimalny) oraz brak uwzględnienia spadku użyteczności dla tego stanu zdrowia (scenariusz maksymalny; Tabela 28).

**Tabela 28.**  
Zestaw użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości dla transplantacji nerki

Stan	Analiza podstawowa	Scenariusz 8a	Scenariusz 8b
Transplantacja nerki	0,824	0,762	0,900

W analizie wrażliwości dodatkowo uwzględniono scenariusz, w którym nie uwzględniono spadku użyteczności przy wzroście BMI (Scenariusz 6), a także wariant, w którym nie uwzględniono spadku użyteczności dla łagodnych hipoglikemii (Scenariusz 5).

W poniższej tabeli zestawiono założenia przyjęte w analizie podstawowej i w analizach wrażliwości (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
Użyteczności stanów zdrowia – warianty uwzględnione w analizie

Wariant	Założenia
Analiza podstawowa	Dane z Solli 2010 i Beaudet 2014 (Tabela 26)
Scenariusz 5	Brak uwzgl. spadku użyteczności dla łagodnych hipoglikemii
Scenariusz 6	Brak uwzgl. spadku użyteczności związanego ze wzrostem BMI
Scenariusz 7	Dane z Beaudet 2014 i Solli 2010 (Tabela 27)
Scenariusz 8a	Minimalna wartość użyteczności dla transplantacji nerki (Tabela 28)
Scenariusz 8b	Brak uwzgl. spadku użyteczności dla transplantacji nerki (Tabela 28)

### 3.7. Dawkowanie

Biorąc pod uwagę, że w początkowym okresie stosowania FIAsp i IAsp podawanie tych leków wiąże się z koniecznością dostosowania dawki, a do modelu CORE wprowadzany jest jedynie roczny koszt leczenia z zastosowaniem analizowanej interwencji, który następnie jest implementowany do całego okresu leczenia pacjenta, w analizie uwzględniono wielkości dawki insuliny raportowane w odnalezionych badaniach klinicznych na końcu okresu obserwacji.

#### 3.7.1. Pacjenci z T1DM stosujący insulinę za pomocą MDI

W poniższej tabeli zestawiono średnie wartości dla końcowej dobowej dawki insuliny, zgodnie z raportowanymi w analizie klinicznej [4] wynikami badania Onset 1 [26, 27] (Tabela 30). Uzyskane różnice w zakresie końcowej dobowej dawki insuliny nie były istotne statystycznie.

**Tabela 30.**  
Kończąca dawka insuliny – populacja T1DM – MDI

Schemat podawania FIAsp	OL [tyg.]	FIAsp		IAsp pre		Porównanie grup MD [95% CI]
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
<b>Kończąca całkowita dobową dawką insuliny [IU/kg]</b>						
PRE	26	386	0,909 (0,447)	380	0,922 (0,421)	-0,01 [-0,07; 0,05]
	52	386	0,900 (0,472)	380	0,939 (0,443)	-0,04 [-0,10; 0,03]
POST	26	377	0,929 (0,424)	380	0,922 (0,421)	0,01 [-0,05; 0,07]
<b>Kończąca dobową dawką insuliny bazalnej [IU/kg]</b>						
PRE	26	386	0,449 (0,270)	380	0,467 (0,232)	-0,02 [-0,05; 0,02]
	52	386	0,466 (0,329)	380	0,474 (0,255)	-0,01 [-0,05; 0,03]
POST	26	377	0,483 (0,262)	380	0,467 (0,232)	0,02 [-0,02; 0,05]
<b>Kończąca dobową dawką insuliny bolusowej [IU/kg]</b>						
PRE	26	386	0,460 (0,295)	380	0,454 (0,272)	0,01 [-0,03; 0,05]
	52	386	0,434 (0,252)	380	0,466 (0,271)	-0,03 [-0,07; 0,01]
POST	26	377	0,447 (0,273)	380	0,454 (0,272)	-0,01 [-0,05; 0,03]

W badaniu Onset 1 raportowano również całkowite końcowe dobowe dawki insuliny z podziałem na insulinę krótkodziałającą i insulinę bazalną. Raportowano dane po 26 tygodniach oraz w przypadku FIAsp pre i IAsp dodatkowo po 52 tygodniach obserwacji.

Po 26 tygodniach przeciętna dawka insuliny w rozważanym porównaniu wyniosła w schemacie IDet + FIAsp pre 36,1 IU IDet + 36,8 IU FIAsp, w schemacie IDet + FIAsp post 40,0 IU IDet + 36,6 IU FIAsp, natomiast w schemacie IDet + IAsp 38,5 IU IDet + 37,7 IU IAsp (Tabela 31).

Po 52 tygodniach przeciętna dawka insuliny w rozważanym porównaniu wyniosła w schemacie IDet + FIAsp pre 37,7 IU IDet + 34,9 IU FIAsp, natomiast w schemacie IDet + IAsp 39,3 IU IDet + 38,9 IU IAsp (Tabela 31).

Dla porównania IDet + FIASp pre vs IDet + IAsp przyjęto dane z maksymalnego dostępnego horyzontu czasowego, tj. 52 tygodni (analogicznie jak w przypadku efektywności, por. rozdz. 3.2.1).

**Tabela 31.**  
Dawkowanie insulin – Onset 1

Parametr	Insulina	IDet + FIASp pre	IDet + FIASp post	IDet + IAsp
<b>Po 26 tygodniach</b>				
Średnia końcowa dawka dobową [IU]: średnia	Bazal	36,1	40,0	38,5
	Bolus	36,8	36,6	37,7
<b>Po 52 tygodniach</b>				
Średnia końcowa dawka dobową [IU]: średnia	Bazal	37,7	–	39,3
	Bolus	34,9	–	38,9

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej różnice w dawkowaniu między porównanymi interwencjami nie były istotne statystycznie. Analizę dla porównania IDet + FIASp post vs IDet + IAsp przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (por. rozdz. 1.3), w związku z tym nie uwzględniono różnic w zakresie efektywności interwencji. W celu zachowania spójności metodologicznej w związku z brakiem istotnych statystycznie różnic w dawkowaniu insuliny w obu schematach przyjęto jednakowe dawkowanie dla IDet + FIASp post i IDet + IAsp, zgodne z danymi dla schematu IDet + FIASp post dla maksymalnego dostępnego horyzontu czasowego, tj. 26 tygodni. W analizie wrażliwości uwzględniono dawki raportowane w badaniu Onset 1 po 26 tygodniach obserwacji (Tabela 32).

**Tabela 32.**  
Dawkowanie insulin – populacja T1DM MDI – dane przyjęte w analizie

Wariant	Insulina	IDet + FIASp pre vs IDet + IAsp		IDet + FIASp post vs IDet + IAsp	
		IDet+ FIASp	IDet + IAsp	IDet+ FIASp	IDet + IAsp
Analiza podstawowa [IU]	Bazal	37,7	39,3	40,0	40,0
	Bolus	34,9	38,9	36,6	36,6
Analiza wrażliwości [IU] (Scenariusz 2 CMA)	Bazal	–	–	40,0	38,5
	Bolus	–	–	36,6	37,7

### 3.7.2. Pacjenci z T1DM stosujący insulinę za pomocą CSII

W poniższej tabeli zestawiono średnie wartości dla końcowej dobowej dawki insuliny, zgodnie z raportowaną w analizie klinicznej [4] metaanalizą wyników badań Onset 4 [28] i Onset 5 [29] (Tabela 33). Uzyskana różnica w zakresie końcowej dobowej dawki insuliny wyniosła 0,02 IU/kg i nie była istotna statystycznie.

**Tabela 33.**  
**Końcowa dawka insuliny – populacja T1DM CSII**

Badanie	OL [tyg.]	FIAsp		IAsp		Porównanie grup
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]
Onset 4 [IU/kg]	6	25	0,60 (0,17)	12	0,60 (0,11)	0,00 [-0,09; 0,09]
Onset 5 [IU/kg]	16	236	0,63 (0,24)	236	0,61 (0,23)	0,02 [-0,02; 0,06]
Metaanaliza [IU/kg]	6-16	261	nd	248	nd	0,02 [-0,02; 0,05]

W badaniach Onset 4 i Onset 5 raportowano również całkowite końcowe dobowe dawki insuliny. Średnie końcowe dobowe dawki insuliny wynosiły 49,8 IU FIAsp i 49,1 IU IAsp (Tabela 34).

**Tabela 34.**  
**Dawkowanie insuliny – populacja T1DM CSII**

Parametr	FIAsp	IAsp
Onset 4 [IU]	50,6	49,8
Onset 5 [IU]	49,7	49,1
Średnia [IU]	49,8	49,1

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej różnice w dawkowaniu między interwencjami nie były istotne statystycznie. Analizę dla populacji pacjentów z T1DM stosujących CSII przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (por. rozdz. 1.3 i 4.1), w związku z tym nie uwzględniono różnic w zakresie efektywności interwencji. W celu zachowania spójności metodologicznej w związku z brakiem istotnych statystycznie różnic w dawkowaniu porównanych leków przyjęto jednakowe dawkowanie dla FIAsp i IAsp, zgodnie z danymi dla schematu FIAsp. W analizie wrażliwości uwzględniono średnie dawki raportowane w badaniach RCT (Tabela 35).

**Tabela 35.**  
**Dawkowanie insuliny – populacja T1DM CSII – dane przyjęte w analizie**

Wariant	FIAsp	IAsp
Analiza podstawowa [IU]	49,8	49,8
Analiza wrażliwości [IU] (Scenariusz 2 CMA)	49,8	49,1

## 3.8. Koszty

### 3.8.1. Ceny preparatów insulin i koszty leczenia

#### 3.8.1.1. Cena preparatu Fiasp®

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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]

Prognozowany udział w sprzedaży preparatu Fiasp® opakowań 5 x 3 ml oraz 1 x 10 ml wyznaczono na podstawie danych NFZ za okres od października 2017 do września 2018 roku [49] określających sprzedaż preparatów insulin, dla których refundowane są opakowania 5 x 3 ml oraz 1 x 10 ml, tj. Apidra®, Gensulin M30® (30/70), Gensulin N® oraz Gensulin R® (Tabela 37). Dane te wskazują na znikomą sprzedaż opakowań 1 x 10 ml w porównaniu z opakowaniami 5 x 3 ml.

Tabela 37.

Oszacowane udziały w sprzedaży opakowań preparatu Fiasp® opakowań 5 x 3 ml oraz 1 x 10 ml

Udział w sprzedaży opakowań preparatu Fiasp®	
Opakowanie 5 x 3 ml	99,9%
Opakowanie 1 x 10 ml	0,1%

### 3.8.1.2. Ceny preparatów insulin

Ceny preparatów insulin uwzględnionych w analizie ustalono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 roku [57]. 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 w sprzedaży insulin w populacji poniżej 75. roku życia i powyżej 75. roku życia wykorzystano dane z komunikatów DGL (Departament Gospodarki Lekami) i Uchwał Rady NFZ zaczerpnięte z serwisu IKAR pro [58]. 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+ dla poszczególnych opakowań oszacowano jako różnicę między wartością ich sprzedaży a sumą przypadającej na nie odpłatności pacjenta i kwotą ich refundacji.
4. Oszacowane wydatki na program 75+ dla poszczególnych opakowań podzielono przez odpłatności pacjenta dla danego opakowania, jaką by poniósł, gdyby zakupił go zgodnie z odpłatnością dla pacjentów w wieku poniżej 75 lat (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 38, Tabela 39).



**Tabela 38.**  
**Ceny insuliny na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku [zł] – pacjenci nieobjęci projektem Leki 75+**

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Odpl. Pacjenta za op.	Odpl. NFZ + MZ za op.	Odpl. NFZ + MZ za 100 IU	Odpl. pacjenta za 100 IU
<b>LAA</b>											
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
<b>SZYBKODZIAŁAJĄCE/KRÓTKODZIAŁAJĄCE</b>											
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł. a 3 ml	115,51	121,29	134,03	97,62	ryczałt	40,41	93,62	6,24	2,69
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	114,70	120,44	133,18	97,62	ryczałt	39,56	93,62	6,24	2,64
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 szt.	173,03	181,68	198,42	195,24	ryczałt	11,18	187,24	6,24	0,37
	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł. po 3 ml	173,02	181,67	198,41	195,24	ryczałt	11,17	187,24	6,24	0,37
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol. po 10 ml	72,10	75,71	85,87	65,08	ryczałt	23,99	61,88	6,24	2,40
	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml OPTIPEN	108,15	113,56	126,30	97,62	ryczałt	32,68	93,62	6,19	2,18
	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz. a 3 ml	108,15	113,56	126,30	97,62	ryczałt	32,68	93,62	6,24	2,18

Tabela 39.

Ceny insulin na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku [zł] – pacjenci objęci 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	Odpł. Pacjent a za op.	Odpł. NFZ + MZ za op.	Odpł. NFZ + MZ za 100 IU	Odpł. pacjent a za 100 IU
<b>LAA</b>											
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
<b>SZYBKODZIAŁAJĄCE/KRÓTKODZIAŁAJĄCE</b>											
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł. a 3 ml	115,51	121,29	134,03	97,62	ryczałt	0,00	134,03	8,94	0,00
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. a 3 ml	114,70	120,44	133,18	97,62	ryczałt	0,00	133,18	8,88	0,00
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 szt.	173,03	181,68	198,42	195,24	ryczałt	0,00	198,42	6,61	0,00
	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł. po 3 ml	173,02	181,67	198,41	195,24	ryczałt	0,00	198,41	6,61	0,00
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol. po 10 ml	72,10	75,71	85,87	65,08	ryczałt	0,00	85,87	8,59	0,00
	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml OPTIPEN	108,15	113,56	126,30	97,62	ryczałt	0,00	126,30	8,42	0,00
	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz. a 3 ml	108,15	113,56	126,30	97,62	ryczałt	0,00	126,30	8,42	0,00

W tabelach poniżej zaprezentowano średnie ceny insulin ważone sprzedażą poszczególnych preparatów w okresie od października 2017 do września 2018 roku [58]. W analizie podstawowej przyjęto średni koszt płatnika publicznego uwzględniający zarówno pacjentów objętych projektem Leki 75+, jak i ponoszących odpłatność za lek zgodnie z obwieszczeniem MZ (Tabela 40). Liczbę opakowań zrefundowanych w ramach projektu Leki 75+ oszacowano na podstawie danych z DGL i Uchwał Rady NFZ [59, 60]. W analizie wrażliwości przyjęto:

- odpłatności jak dla pacjentów nieobjętych projektem Leki 75+ (Tabela 41)
- odpłatności jak dla pacjentów objętych projektem Leki 75+, tj. przy założeniu, że całkowite koszty insulin są ponoszone przez płatnika publicznego (z wyjątkiem kosztu FIAsp) (Tabela 42).

Ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości przy uwzględnieniu minimalnej ceny komparatora, tj. przyjmując w miejsce kosztu IAsp koszt najtańszego spośród szybko działających analogów insuliny ludzkiej (ILis).

**Tabela 40.**  
Średnie ceny insulin na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 27 grudnia 2018 roku – analiza podstawowa

Rodzaj insuliny	Odpłatność płatnika publicznego za 100 IU	Odpłatność pacjenta za 100 IU	Płatnik publiczny + pacjent za 100 IU
IDet	9,40	5,82	15,22
IAsp	6,59	2,34	8,94
ILis	6,46	1,55	8,01
IGlu	6,47	1,95	8,42

**Tabela 41.**  
Średnie ceny insulin na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 27 grudnia 2018 roku – analiza wrażliwości – odpłatności jak dla pacjentów nieobjętych projektem Leki 75+

Rodzaj insuliny	Odpłatność płatnika publicznego za 100 IU	Odpłatność pacjenta za 100 IU	Płatnik publiczny + pacjent za 100 IU
IDet	8,35	6,87	15,22
IAsp	6,24	2,69	8,94
ILis	6,24	1,77	8,01
IGlu	6,24	2,18	8,42

**Tabela 42.**  
Średnie ceny insulin na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 27 grudnia 2018 roku – analiza wrażliwości – odpłatności jak dla pacjentów objętych projektem Leki 75+

Rodzaj insuliny	Odpłatność płatnika publicznego za 100 IU	Odpłatność pacjenta za 100 IU	Płatnik publiczny + pacjent za 100 IU
IDet	15,22	0,00	15,22
IAsp	8,94	0,00	8,94
ILis	8,01	0,00	8,01
IGlu	8,42	0,00	8,42

### 3.8.1.3. Koszty insulinoterapii

Koszty insulinoterapii zostały wyznaczone na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku [57] oraz danych sprzedażowych NFZ za okres październik 2017 – wrzesień 2018 roku [58]. W poniższych tabelach przedstawiono średnie roczne koszty insulinoterapii (Tabela 43, Tabela 44, Tabela 45).

**Tabela 43.**  
Roczne koszty insulinoterapii – populacja T1DM MDI – IDet + FIASp pre vs IDet + IAsp

	Średnia		Odpłatności jak dla pacjentów 75+		Odpłatności jak dla pacjentów poniżej 75 lat		Cena ILis dla komparatora	
	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent
<b>IDet + IAsp</b>	2 285,81	3 453,90	3 453,90	3 453,90	2 084,89	3 453,90	2 267,48	3 322,45
<b>IDet + FIASp pre</b>	1 875,10	3 234,44	2 676,09	3 234,44	1 730,01	3 234,44	1 875,10	3 234,44

**Tabela 44.**  
Roczne koszty insulinoterapii – populacja T1DM MDI – IDet + FIASp post vs IDet + IAsp

	Średnia		Odpłatności jak dla pacjentów 75+		Odpłatności jak dla pacjentów poniżej 75 lat		Cena ILis dla komparatora	
	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent
<b>IDet + IAsp</b>	2 254,47	3 417,74	3 417,74	3 417,74	2 053,80	3 417,74	2 237,23	3 294,06
<b>IDet + FIASp post</b>	1 982,35	3 417,76	2 832,22	3 417,76	1 828,41	3 417,76	1 982,35	3 417,76

**Tabela 45.**  
Roczne koszty insulinoterapii – populacja T1DM CSII

	Średnia		Odpłatności jak dla pacjentów 75+		Odpłatności jak dla pacjentów poniżej 75 lat		Cena ILis dla komparatora	
	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent
<b>IAsp</b>	1 198,85	1 625,29	1 625,29	1 625,29	1 135,26	1 625,29	1 175,39	1 457,01
<b>FIAsp</b>	828,59	1 625,31	828,59	1 625,31	828,59	1 625,31	828,59	1 625,31

### 3.8.2. Koszty testów paskowych

W analizę nie uwzględniono kosztów testów paskowych i monitorowania glikemii ze względu na brak różnic w zakresie zużycia testów pomiędzy porównywanymi interwencjami. W konsekwencji jedyna

różnica w kosztach monitorowania glikemii wynikać będzie z różnic w czasie stosowania terapii (wynikających z różnic w czasie życia) w przypadku przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Niemniej jednak potencjalne różnice w kosztach testów paskowych będą znikome i nie będą miały wpływu na wyniki analizy.

### 3.8.3. Koszty stanów uwzględnionych w modelu CORE

Obliczenia przeprowadzane w modelu CORE wymagają określenia kosztów jednostkowych stanów i powikłań cukrzycy uwzględnionych w modelu. W celu ustalenia wysokości tych kosztów przeprowadzono odrębną analizę w tym zakresie. Oszacowano koszty związane z profilaktyką chorób układu krążenia oraz koszty następujących powikłań cukrzycy:

- niewydolność serca,
- dławica piersiowa,
- zawał serca i stan po zawale,
- choroba naczyń obwodowych,
- udar mózgu,
- schyłkowa niewydolność nerek,
- amputacja kończyny,
- leczenie zgorzeli i owrzodzeń,
- neuropatia,
- zaburzenia widzenia,
- hipoglikemia,
- kwasica ketonowa / mleczanowa.

W ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono badanie Hałdaś 2015 [61] określające koszty wymienionych powyżej stanów zdrowia u pacjentów z cukrzycą w warunkach polskich. Przy szacowaniu kosztów powikłań korzystano z danych NFZ. Wartości w badaniu przedstawione są z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjentów i są aktualne na 2014 rok (Tabela 46).

**Tabela 46.**  
**Koszty stanów zdrowia w 2014 roku – Hałdaś 2015**

Kategoria kosztowa	Koszt Płatnik publiczny + pacjent (2014)
Zawał serca – rok wystąpienia	13 363,54 zł
Zawał serca – kolejne lata	2 942,84 zł
Dławica piersiowa – rok wystąpienia	844,58 zł
Dławica piersiowa – kolejne lata	844,58 zł
Niewydolność serca – rok wystąpienia	6 709,70 zł
Niewydolność serca – kolejne lata	6 709,70 zł
Udar – rok wystąpienia	12 866,29 zł

Kategoria kosztowa	Koszt Płatnik publiczny + pacjent (2014)
Udar – kolejne lata	437,86 zł
Udar – zgon w pierwszych 30 dniach	3 953,88 zł
Choroba naczyń obwodowych – rok wystąpienia	574,61 zł
Choroba naczyń obwodowych – kolejne lata	574,61 zł
Hemodializy – pierwszy rok	72 194,55 zł
Hemodializy – kolejne lata	69 471,47 zł
Dializy otrzewnowe – pierwszy rok	87 537,72 zł
Dializy otrzewnowe – kolejne lata	84 814,64 zł
Przeszczep nerki – pierwszy rok	60 680,84 zł
Przeszczep nerki – kolejne lata	14 447,91 zł
Ciężka hipoglikemia	117,18 zł
Kwasica ketonowa	2 518,25 zł
Kwasica mleczanowa	2 518,25 zł
Laseroterapia	1 692,86 zł
Zabieg usunięcia zaćmy	2 423,03 zł
Obserwacja pacjenta po zabiegu usunięcia zaćmy	60,77 zł
Utrata wzroku – rok wystąpienia	2 814,46 zł
Utrata wzroku – kolejne lata	260,77 zł
Neuropatia – rok wystąpienia	724,94 zł
Neuropatia – kolejne lata	439,64 zł
Amputacja (bez protezy)	8 863,19 zł
Amputacja z protezą	13 110,06 zł
Zgorzel	4 803,70 zł
Obserwacja po skutecznej terapii owrzodzeń	31,44 zł
Zakażone owrzodzenia	864,14 zł
Niezakażone owrzodzenia	31,44 zł
Historia amputacji	144,29 zł

Ze względu na fakt, iż koszty w badaniu Hałdaś 2015 zostały wyznaczone w roku 2014, w dalszej części dokonano ich aktualizacji uwzględniając wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem na rok 2018 zgodnie z danymi GUS [62] (Tabela 47).

Tabela 47.  
Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2014–2018 na podstawie danych GUS

Lata	Wartość wskaźnika w kategorii Zdrowie (poprzedni / bazowy rok = 100)
2014 → 2015	101,9
2015 → 2016	99,2

Lata	Wartość wskaźnika w kategorii Zdrowie (poprzedni / bazowy rok = 100)
2016 → 2017	101,2
2017 → 2018	102,0
2014 → 2018	<b>104,3</b>

Dla kosztów ponoszonych przez płatnika i pacjentów (Tabela 46) przypisano powyższy wskaźnik zmiany cen dla towarów i usług związanych ze zdrowiem równy 104,3. Otrzymane w ten sposób aktualne koszty stanów zdrowia zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 48).

Tabela 48.  
Aktualne koszty stanów zdrowia

Kategoria kosztowa	Koszt Płatnik publiczny + pacjent (2018)
Zawał serca – rok wystąpienia	13 944,02 zł
Zawał serca – kolejne lata	3 070,67 zł
Dławica piersiowa – rok wystąpienia	881,27 zł
Dławica piersiowa – kolejne lata	881,27 zł
Niewydolność serca – rok wystąpienia	7 001,15 zł
Niewydolność serca – kolejne lata	7 001,15 zł
Udar – rok wystąpienia	13 425,17 zł
Udar – kolejne lata	456,88 zł
Udar – zgon w pierwszych 30 dniach	4 125,63 zł
Choroba naczyń obwodowych – rok wystąpienia	599,57 zł
Choroba naczyń obwodowych – kolejne lata	599,57 zł
Hemodializy – pierwszy rok	75 330,52 zł
Hemodializy – kolejne lata	72 489,15 zł
Dializy otrzewnowe – pierwszy rok	91 340,16 zł
Dializy otrzewnowe – kolejne lata	88 498,80 zł
Przeszczep nerki – pierwszy rok	63 316,68 zł
Przeszczep nerki – kolejne lata	15 075,49 zł
Ciężka hipoglikemia	122,27 zł
Kwasica ketonowa	2 627,64 zł
Kwasica mleczanowa	2 627,64 zł
Laseroterapia	1 766,39 zł
Zabieg usunięcia zaćmy	2 528,28 zł
Obserwacja pacjenta po zabiegu usunięcia zaćmy	63,41 zł
Utrata wzroku – rok wystąpienia	2 936,71 zł
Utrata wzroku – kolejne lata	272,10 zł
Neuropatia – rok wystąpienia	756,43 zł

Kategoria kosztowa	Koszt Płatnik publiczny + pacjent (2018)
Neuropatia – kolejne lata	458,74 zł
Amputacja (bez protezy)	9 248,19 zł
Amputacja z protezą	13 679,53 zł
Zgorzel	5 012,36 zł
Obserwacja po skutecznej terapii owrzodzeń	32,81 zł
Zakażone owrzodzenia	901,68 zł
Niezakażone owrzodzenia	32,81 zł
Historia amputacji	150,56 zł

Na potrzeby analizy ekonomicznej konieczne jest wyznaczenie osobno kosztu przypadającego na płatnika publicznego oraz pacjentów. Na podstawie opisu metodyki, jak i przedstawionych w badaniu Hałdaś 2015 danych nie udało się wyróżnić tych kosztów. Dane takie odnaleziono w analizach weryfikacyjnych AOTMiT (AWA) dla leków stosowanych w cukrzycy, w których wyznaczono koszty powikłań cukrzycy korzystając ze źródeł pierwotnych [63–65]. Na podstawie najnowszej spośród odnalezionych AWA prezentującej pierwotne dane dotyczące kosztów stanów zdrowia, tj. AWA Levemir 2014 [63], przyjęto, że w zależności od stanu zdrowia chorego koszt płatnika publicznego stanowi od 95,5% do 100% wszystkich kosztów powikłań cukrzycy ponoszonych z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta. Dokładne wartości, na podstawie których przyjęto odpowiednie odsetki, przedstawiono poniżej (Tabela 49).

**Tabela 49.**  
**Udział kosztów płatnika publicznego w kosztach z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów – AWA Levemir 2014**

Kategoria kosztowa		Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Udział kosztów płatnika publicznego
Zawał serca	rok 1	12 984,43 zł	12 857,29 zł	99,0%
	rok 2+	3 070,95 zł	2 943,81 zł	95,9%
Dławica piersiowa		1 661,21 zł	1 613,28 zł	97,1%
Choroba naczyń obwodowych		640,67 zł	611,74 zł	95,5%
Niewydolność zastoinowa serca		7 756,08 zł	7 740,85 zł	99,8%
Udar mózgu	rok 1	19 469,77 zł	19 454,78 zł	99,9%
	rok 2+	874,70 zł	859,71 zł	98,3%
Udar mózgu – zgon po 30 dniach		3 875,83 zł	3 875,83 zł	100,0%
Hemodializa	rok 1	71 061,76 zł	71 061,76 zł	100,0%
	rok 2+	68 322,10 zł	68 322,10 zł	100,0%
Dializa otrzewnowa	rok 1	86 464,87 zł	86 464,87 zł	100,0%
	rok 2+	83 725,21 zł	83 725,21 zł	100,0%
Transplantacja nerki	rok 1	61 374,18 zł	61 061,05 zł	99,5%



Kategoria kosztowa	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Udział kosztów płatnika publicznego	
	rok 2+	14 373,13 zł	14 060,00 zł	97,8%
<b>Leczenie laserowe powikłań retinopatii</b>		1 786,50 zł	1 786,50 zł	100,0%
<b>Operacja zaćmy</b>	rok 1	3 316,59 zł	3 313,04 zł	99,9%
	rok 2+	63,00 zł	63,00 zł	100,0%
<b>Utrata wzroku</b>	rok 1	2 646,11 zł	2 646,11 zł	100,0%
	rok 2+	83,00 zł	83,00 zł	100,0%
<b>Neuropatia</b>	rok 1	1 553,70 zł	1 553,70 zł	100,0%
	rok 2+	983,59 zł	983,59 zł	100,0%
<b>Amputacja bez protezy</b>		8 515,54 zł	8 515,54 zł	100,0%
<b>Amputacja - proteza</b>		9 767,68 zł	9 767,68 zł	100,0%
<b>Leczenie gangreny</b>		4 974,13 zł	4 841,05 zł	97,3%
<b>Owrodzenia bez zakażenia (nowe i wyleczone)</b>		135,00 zł	135,00 zł	100,0%
<b>Owrodzenia z zakażeniem i zgorzel</b>		4 974,13 zł	4 841,05 zł	97,3%
<b>Obserwacja po amputacji - proteza</b>		377,65 zł	377,65 zł	100,0%
<b>Ciężka hipoglikemia</b>		600,25 zł	597,05 zł	99,5%
<b>Kwasica ketonowa/mleczanowa</b>		2 514,44 zł	2 514,44 zł	100,0%

W tabeli poniżej (Tabela 50) zestawiono przyjęte w analizie koszty stanów zdrowia z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów oraz wyznaczone na podstawie udziałów z AWA Levemir 2014 koszty z perspektywy płatnika publicznego.

**Tabela 50.**  
Koszty stanów zdrowia – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Hałdaś 2015

Kategoria kosztowa	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	
<b>Zawał serca – rok wystąpienia</b>	13 944,02 zł	99,0%	13 807,49 zł
<b>Zawał serca – kolejne lata</b>	3 070,67 zł	95,9%	2 943,54 zł
<b>Dławica piersiowa – rok wystąpienia</b>	881,27 zł	97,1%	855,84 zł
<b>Dławica piersiowa – kolejne lata</b>	881,27 zł	97,1%	855,84 zł
<b>Niewydolność serca – rok wystąpienia</b>	7 001,15 zł	99,8%	6 987,41 zł
<b>Niewydolność serca – kolejne lata</b>	7 001,15 zł	99,8%	6 987,41 zł
<b>Udar – rok wystąpienia</b>	13 425,17 zł	99,9%	13 414,84 zł
<b>Udar – kolejne lata</b>	456,88 zł	98,3%	449,05 zł
<b>Udar – zgon w pierwszych 30 dniach</b>	4 125,63 zł	100,0%	4 125,63 zł
<b>Choroba naczyń obwodowych – rok wystąpienia</b>	599,57 zł	95,5%	572,50 zł
<b>Choroba naczyń obwodowych – kolejne lata</b>	599,57 zł	95,5%	572,50 zł
<b>Hemodializy – pierwszy rok</b>	75 330,52 zł	100,0%	75 330,52 zł

Kategoria kosztowa	Płatnik publiczny + pacjent		Płatnik publiczny
Hemodializy – kolejne lata	72 489,15 zł	100,0%	72 489,15 zł
Dializy otrzewnowe – pierwszy rok	91 340,16 zł	100,0%	91 340,16 zł
Dializy otrzewnowe – kolejne lata	88 498,80 zł	100,0%	88 498,80 zł
Przeszczep nerki – pierwszy rok	63 316,68 zł	99,5%	62 993,64 zł
Przeszczep nerki – kolejne lata	15 075,49 zł	97,8%	14 747,06 zł
Ciężka hipoglikemia	122,27 zł	99,5%	121,62 zł
Kwasica ketonowa	2 627,64 zł	100,0%	2 627,64 zł
Kwasica mleczanowa	2 627,64 zł	100,0%	2 627,64 zł
Laseroterapia	1 766,39 zł	100,0%	1 766,39 zł
Zabieg usunięcia zaćmy	2 528,28 zł	99,9%	2 525,57 zł
Obserwacja pacjenta po zabiegu usunięcia zaćmy	63,41 zł	100,0%	63,41 zł
Utrata wzroku – rok wystąpienia	2 936,71 zł	100,0%	2 936,71 zł
Utrata wzroku – kolejne lata	272,10 zł	100,0%	272,10 zł
Neuropatia – rok wystąpienia	756,43 zł	100,0%	756,43 zł
Neuropatia – kolejne lata	458,74 zł	100,0%	458,74 zł
Amputacja (bez protezy)	9 248,19 zł	100,0%	9 248,19 zł
Amputacja z protezą	13 679,53 zł	100,0%	13 679,53 zł
Zgorzel	5 012,36 zł	97,3%	4 878,26 zł
Obserwacja po skutecznej terapii owrzodzeń	32,81 zł	100,0%	32,81 zł
Zakażone owrzodzenia	901,68 zł	97,3%	877,55 zł
Niezakażone owrzodzenia	32,81 zł	100,0%	32,81 zł
Historia amputacji	150,56 zł	100,0%	150,56 zł

Na wycenę kosztów powikłań składa się wiele czynników. W niniejszej analizie przyjęto uproszczone podejście polegające na aktualizacji kosztów z 2014 roku z uwzględnieniem wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem na rok 2018 oraz oszacowaniu udziału kosztów NFZ w kosztach z perspektywy NFZ + pacjent. W rzeczywistości czynniki uwzględnione przy pierwotnym szacowaniu kosztów, w szczególności koszty jednostkowe, mogły ulec zmianom w sposób odbiegający od zmiany oszacowanej w oparciu o wyżej wymieniony wskaźnik. W konsekwencji przeprowadzono analizę wrażliwości dla kosztów powikłań, przyjmując zakres zmienności równy  $\pm 10\%$ . Taki zakres wydaje się wystarczający do uwzględnienia zmienności średnich kosztów. Także w innych publikowanych analizach ekonomicznych stosuje się taki rząd zmienności dla danych kosztowych w przypadku braku przesłanek/danych pozwalających przyjąć odmienne założenia [66–70]. Ponadto należy wziąć pod uwagę, że powikłania których koszty w analizie wrażliwości zmieniają się w zakresie  $\pm 10\%$  występować będą w późnym okresie choroby, a zatem ich wpływ na wyniki będzie dodatkowo umniejszany przez uwzględnienie dyskontowania.

W poniższej tabeli zestawiono koszty powikłań przyjęte w analizie wrażliwości (Tabela 51).

**Tabela 51.**  
Koszty stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie wrażliwości

Kategoria kosztowa	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent
Zawał serca – rok wystąpienia	12 426,74 zł	12 549,62 zł	15 188,23 zł	15 338,42 zł
Zawał serca – kolejne lata	2 649,19 zł	2 763,60 zł	3 237,90 zł	3 377,74 zł
Dławica piersiowa – rok wystąpienia	770,26 zł	793,14 zł	941,42 zł	969,39 zł
Dławica piersiowa – kolejne lata	770,26 zł	793,14 zł	941,42 zł	969,39 zł
Niewydolność serca – rok wystąpienia	6 288,67 zł	6 301,04 zł	7 686,15 zł	7 701,27 zł
Niewydolność serca – kolejne lata	6 288,67 zł	6 301,04 zł	7 686,15 zł	7 701,27 zł
Udar – rok wystąpienia	12 073,35 zł	12 082,66 zł	14 756,32 zł	14 767,69 zł
Udar – kolejne lata	404,14 zł	411,19 zł	493,95 zł	502,57 zł
Udar – zgon w pierwszych 30 dniach	3 713,06 zł	3 713,06 zł	4 538,19 zł	4 538,19 zł
Choroba naczyń obwodowych – rok wystąpienia	515,25 zł	539,61 zł	629,75 zł	659,53 zł
Choroba naczyń obwodowych – kolejne lata	515,25 zł	539,61 zł	629,75 zł	659,53 zł
Hemodializy – pierwszy rok	67 797,47 zł	67 797,47 zł	82 863,57 zł	82 863,57 zł
Hemodializy – kolejne lata	65 240,24 zł	65 240,24 zł	79 738,07 zł	79 738,07 zł
Dializy otrzewnowe – pierwszy rok	82 206,14 zł	82 206,14 zł	100 474,18 zł	100 474,18 zł
Dializy otrzewnowe – kolejne lata	79 648,92 zł	79 648,92 zł	97 348,68 zł	97 348,68 zł
Przeszczep nerki – pierwszy rok	56 694,27 zł	56 985,01 zł	69 293,00 zł	69 648,35 zł
Przeszczep nerki – kolejne lata	13 272,36 zł	13 567,95 zł	16 221,77 zł	16 583,04 zł
Ciężka hipoglikemia	109,46 zł	110,04 zł	133,78 zł	134,50 zł
Kwasica ketonowa	2 364,87 zł	2 364,87 zł	2 890,40 zł	2 890,40 zł
Kwasica mleczanowa	2 364,87 zł	2 364,87 zł	2 890,40 zł	2 890,40 zł
Laseroterapia	1 589,75 zł	1 589,75 zł	1 943,03 zł	1 943,03 zł
Zabieg usunięcia zaćmy	2 273,02 zł	2 275,45 zł	2 778,13 zł	2 781,11 zł
Obserwacja pacjenta po zabiegu usunięcia zaćmy	57,07 zł	57,07 zł	69,75 zł	69,75 zł
Utrata wzroku – rok wystąpienia	2 643,04 zł	2 643,04 zł	3 230,39 zł	3 230,39 zł
Utrata wzroku – kolejne lata	244,89 zł	244,89 zł	299,31 zł	299,31 zł
Neuropatia – rok wystąpienia	680,79 zł	680,79 zł	832,07 zł	832,07 zł
Neuropatia – kolejne lata	412,86 zł	412,86 zł	504,61 zł	504,61 zł
Amputacja (bez protezy)	8 323,37 zł	8 323,37 zł	10 173,01 zł	10 173,01 zł
Amputacja z protezą	12 311,58 zł	12 311,58 zł	15 047,48 zł	15 047,48 zł
Zgorzel	4 390,43 zł	4 511,13 zł	5 366,08 zł	5 513,60 zł

Kategoria kosztowa	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent
Obserwacja po skutecznej terapii owrzodzeń	29,53 zł	29,53 zł	36,09 zł	36,09 zł
Zakażone owrzodzenia	789,80 zł	811,51 zł	965,31 zł	991,84 zł
Niezakażone owrzodzenia	29,53 zł	29,53 zł	36,09 zł	36,09 zł
Historia amputacji	135,50 zł	135,50 zł	165,61 zł	165,61 zł

### 3.8.4. Koszty prewencji powikłań

#### 3.8.4.1. Profilaktyka pierwotna i wtórna chorób układu krążenia

U znacznej części pacjentów z cukrzycą postępowanie terapeutyczne obejmuje nie tylko interwencje stosowane w celu wyrównania glikemii, ale również profilaktykę chorób naczyniowych. Standardowa farmakoterapia u pacjentów z cukrzycą obejmuje przede wszystkim leki przeciwnadciśnieniowe, obniżające ciśnienie i statyny.

W modelu CORE uwzględnione zostały następujące kategorie leków stosowanych w prewencji chorób układu krążenia:

- kwas acetylosalicylowy (pominięty w obliczeniach ze względu na brak refundacji),
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) – leki na nadciśnienie tętnicze,
- statyny,
- leki stosowane w przypadku, gdy ACE-I powodują działania niepożądane.

Ponadto przyjęto, że pacjenci, u których wystąpią działania niepożądane w przypadku stosowania ACE-I, zastosują inną terapię hipotensyjną. Najpopularniejszą poza ACE-I grupą leków obniżających ciśnienie, stosowaną u osób z cukrzycą są diuretyki [43, 44], przyjęto więc, że wszyscy pacjenci korzystać będą - w przypadku wystąpienia działań niepożądanych ACE-I - z tej grupy leków. Dobowe dawki poszczególnych preparatów określono na podstawie DDD, a koszty średnie terapii określono jako średnią ważoną z kosztów terapii poszczególnymi preparatami z zachowaniem rozkładu zużycia poszczególnych leków objętych refundacją [57, 58].

Koszty rocznej terapii z zastosowaniem poszczególnych grup leków przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 52).

**Tabela 52.**  
Profilaktyka pierwotna i wtórna chorób układu krążenia – koszty leków w okresie roku

Kategoria leków	Płatnik publiczny [zł]	Płatnik publiczny + pacjent [zł]
Statyny	64,01	152,12

Kategoria leków	Płatnik publiczny [zł]	Płatnik publiczny + pacjent [zł]
<b>ACE-I</b>	25,00	101,16
<b>Diuretyki<sup>a</sup></b>	97,02	193,54

a) koszt przypisany do kategorii – leczenie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych ACE-I

### 3.8.4.2. Badania w ramach prewencji powikłań

W modelu CORE uwzględniono koszty badań stosowanych w ramach prewencji powikłań cukrzycowych. Koszty te określono na podstawie zarządzenie Prezesa NFZ nr 64/2018/DSOZ [71] analogicznie jak w publikacji Hałdaś 2015 [61]. W poniższej tabeli zestawiono wartości przyjęte w analizie (Tabela 53).

**Tabela 53.**  
**Koszty badań w ramach prewencji powikłań cukrzycowych**

Typ badania	Świadczenie	Koszt [zł]
<b>Badania przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii</b>	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00
<b>Badania przesiewowe w kierunku proteinurii</b>	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,00
<b>Badania przesiewowe w kierunku chorób oczu</b>	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00
<b>Badania przesiewowe w kierunku stopy cukrzycowej</b>	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00

## 4. Wyniki

### 4.1. 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 54). Przyjęto, że dla porównań, dla których uzyskano różnicę w QALY (co do wartości bezwzględnej) 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 [5], 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 pacjentów z T1DM dla porównań w tych populacjach przyjęto tę samą graniczną wartość dla inkrementalnego wyniku w zakresie QALY.

Tabela 54.  
Metodyka analizy w kontekście wyników QALY

Porównanie	QALY	Metodyka analizy
FIAsp vs IAsp – CSII	■	CMA
FIAsp pre vs IAsp – MDI	■	CUA
FIAsp post vs IAsp – MDI	Nie szacowano (brak IS różnic)	CMA

### 4.2. Populacja T1DM – MDI – porównanie IDet + FIAsp pre vs IDet + IAsp

#### 4.2.1. Wyniki kliniczne

■

■

■

■

■

■

■

■

■

■

[Redacted text]

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

## 4.2.2. Wyniki ekonomiczne

### 4.2.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

#### 4.2.2.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



---

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

---

### 4.2.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

#### 4.2.3.1. Perspektywa płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

#### 4.2.3.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

### 4.3. Populacja T1DM – MDI – porównanie IDet + FIAsp post vs IDet + IAsp

#### 4.3.1. Perspektywa płatnika publicznego

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

#### 4.3.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

[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 text]

[Redacted text]

---

[Redacted text]

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

---

[Redacted text]

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

---

#### 4.4. Populacja T1DM – CSII

##### 4.4.1. Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text]

[Redacted text]

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

---

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

#### 4.4.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

---

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

---



## 5. Analiza wrażliwości

### 5.1. Analiza kosztów-użyteczności

W jednokierunkowych analizach wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego,
- kosztów,
- użyteczności,
- zmian HbA1c i BMI.

Szczegółowe zestawienie powyższych parametrów, określenie zakresów zmienności wraz z uzasadnieniem przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 76).

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

#### 5.1.1. Scenariusze analizy wrażliwości

**Tabela 76.**  
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 (dożywotni, roźdz. 0)	10 lat	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT testowano alternatywny, pośredni wariant dla długości horyzontu czasowego
3a	Koszty insuliny (średnia)	Odpłatność jak dla pacjentów w wieku poniżej 75 lat	Preparaty insuliny dostępne są dla pacjentów powyżej 75 roku życia bezpłatnie. Z tego względu przetestowano warianty analizy zakładające odpłatności jak dla tej grupy pacjentów oraz z wyłączeniem tej grupy
3b		Odpłatność jak dla pacjentów 75+	
3c		Koszt komparatora na podstawie ILis	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
4a	Koszty powikłań (domyślne wartości)	Minimalne wartości (zmniejszone o 10%)	W niniejszej analizie przyjęto uproszczone podejście polegające na aktualizacji kosztów z 2014 roku z uwzględnieniem wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem na rok 2017 oraz oszacowaniu udziału kosztów płatnika publicznego w kosztach z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla kosztów powikłań przyjmując zakres zmienności równy $\pm 10\%$ . Taki zakres wydaje się wystarczający do uwzględnienia zmienności średnich kosztów. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.8.3
4b		Maksymalne wartości (zwiększone 10%)	
5	Spadek użyteczności z powodu wystąpienia łagodnej hipoglikemii (-0,004, Tabela 26, Tabela 29)	0 (Tabela 29)	Spadek użyteczności dla łagodnych hipoglikemii jest bliski 0. W ramach analizy wrażliwości testowano przyjęcie braku wpływu wystąpienia łagodnej hipoglikemii na ocenę jakości życia.
6	Spadek użyteczności dla wzrostu BMI (-0,006, Tabela 26, Tabela 29)	0 (Tabela 29)	Spadek użyteczności dla zmian BMI jest bliski 0. W ramach analizy wrażliwości testowano przyjęcie braku bezpośredniego wpływu zmiany BMI na ocenę jakości życia.
7	Użyteczności dla powikłań (Beaudet 2014, Tabela 26, Tabela 29)	Beaudet 2014 + Solli 2010 (Tabela 26, Tabela 29)	W analizie podstawowej przyjęto wartości użyteczności z Beaudet 2014 dotyczące pacjentów z T2DM. W analizie wrażliwości testowano wariant uwzględniający dla T1DM (o ile wartości takie są dostępne dla uwzględnionych stanów zdrowia).
8a	Użyteczność dla transplantacji nerki (Tabela 28, Tabela 29)	Wartość minimalna (Tabela 28)	W celu zachowania spójności z pozostałymi wartościami użyteczności dla transplantacji nerki oszacowano spadek użyteczności w oparciu o przegląd Beaudet 2014. W analizie wrażliwości testowano alternatywne warianty dla spadku użyteczności w celu zbadania wpływu przyjętego podejścia na wyniki.
8b		Wartość maksymalna (Tabela 28)	
9a	Spadek HbA1c (domyślne wartości, Tabela 12)	Minimalne wartości (wyznaczone na podstawie krańców przedziału ufności, Tabela 12)	W analizie wrażliwości uwzględniono wariant minimalny i maksymalny, w ramach którego efektywność dla IAsp wyznaczono na podstawie krańców przedziałów ufności dla MD przy założeniu stałych parametrów dla FIASp.
9b		Maksymalne wartości (wyznaczone na podstawie krańców przedziału ufności, Tabela 12)	
10a	Spadek BMI (domyślne wartości, Tabela 12)	Minimalne wartości (wyznaczone na podstawie krańców przedziału ufności, Tabela 12)	W analizie wrażliwości uwzględniono wariant minimalny i maksymalny, w ramach którego efektywność dla IAsp wyznaczono na podstawie krańców przedziałów ufności dla MD przy założeniu stałych parametrów dla FIASp.
10b		Maksymalne wartości (wyznaczone na podstawie krańców przedziału ufności, Tabela 12)	
11	Uwzględnione wszystkie efekty (Tabela 12)	Uwzględnione tylko efekty, dla których wykazano IS różnice (Tabela 12)	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
12	Stała różnica między interwencjami w HbA1c (stały wzrost o 0,045% rocznie, rozdz. 0)	Różnica między interwencjami utrzymuje się tylko w pierwszym roku (rozdz. 0)	W analizach ekonomicznych dla T1DM przyjmuje się najczęściej stały wzrost HbA1c w czasie z zachowaniem różnic w uzyskanych efektach pomiędzy interwencjami, co jest zgodne z domyślnymi ustawieniami modelu CORE. W analizie wrażliwości testowano wpływ przyjętego założenia na wyniki analizy.
13	Ryzyko wystąpienia powikłań (na podstawie badania EDIC, rozdz. 3.3.1)	Na podstawie <i>Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study</i> (rozdz. 3.3.1)	W modelu CORE możliwe jest modelowanie powikłań w oparciu o 2 badania epidemiologiczne dla T1DM. W analizie podstawowej przeprowadzono modelowanie w oparciu o dane z badania EDIC, natomiast w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane epidemiologiczne z badania <i>Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study</i> . Podobne podejście zastosowano w innych analizach ekonomicznych dla populacji T1DM.



Lp	Leczenie standardowe				Leczenie z Fiasp®				Leczenie z Fiasp®				Zmiana HbA1c (%)	Zmiana Wzrostu (cm)	
	Grupa	Wzrost (cm)	HbA1c (%)	Wzrost (cm)	Grupa	Wzrost (cm)	HbA1c (%)	Wzrost (cm)	Grupa	Wzrost (cm)	HbA1c (%)	Wzrost (cm)			
1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
2	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
3	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
4	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
5	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
6	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
7	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
8	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
9	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...



Kryterium oceny	Kategoria 1				Kategoria 2				Kategoria 3				Waga	Waga	
	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga			
1	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga
2	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga
3	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga
4	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga
5	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga
6	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga
7	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga	Waga

### 5.1.3. Podsumowanie wyników



## 5.2. Analiza minimalizacji kosztów

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości, które obejmują zestawienie kosztów i konsekwencji, różnice w wynikach, współczynniki kosztów-efektywności oraz ceny progowe.

### 5.2.1. Scenariusze analizy wrażliwości

**Tabela 79.**  
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – CMA

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1a		Odpłatność jak dla pacjentów w wieku poniżej 75 lat	Preparaty insuliny dostępne są dla pacjentów powyżej 75 roku życia bezpłatnie. Z tego względu przetestowano warianty analizy zakładające odpłatności jak dla tej grupy pacjentów oraz z wyłączeniem tej grupy
1b		Odpłatność jak dla pacjentów 75+	
	Koszty insuliny (średnia)		
1c		Koszt komparatora na podstawie ILis	Komparatorem w analizie są schematy z zastosowaniem IAsp. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszty najtańszego spośród wszystkich szybko działających analogów insuliny ludzkiej.
2	Dawkowanie (Przyjęto dawkowanie w ramieniu komparatora takie jak dla interwencji ocenianej)	Dawkowanie komparatora bezpośrednio z badania klinicznego	Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie efektywności oraz dawkowania interwencji ocenianej i komparatora.



### 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 content]

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

### 5.2.3. Podsumowanie wyników

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

## 6. Walidacja

### 6.1. Walidacja wewnętrzna

Model CORE został poddany dokładnej walidacji wewnętrznej przez jego autorów. Każdy z 15 wewnętrznych pod modeli został przetestowany w celu uniknięcia ewentualnych błędów programowania. Testowanie wykonano niezależnie w dwóch różnych językach programowania – języku oprogramowania zintegrowanym z TreeAge Software i w C++. Wszystkie zidentyfikowane błędy zostały usunięte. [17, 72]

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu wykorzystanego w ramach CMA. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. 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 (rozd. A.1.1).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 2 analizy ekonomiczne dla FIAsp – Russel-Jones 2017 [34] i Leelarathna 2018 [73]. Analiza Leelarathna 2018 została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, więc nie została ona uwzględniona w ramach walidacji konwergencji.

W poniższej tabeli porównano wyniki w zakresie QALY uzyskane w niniejszej analizie z wynikami raportowanymi w odnalezionej analizie ekonomicznej (Tabela 84).

**Tabela 84.**  
Zestawienie wyników niniejszej analizy ekonomicznej i odnalezionych analiz ekonomicznych

Analiza	QALY			LY		
	IDet + FIAsp	IDet + IAsp	Różnica	IDet + FIAsp	IDet + IAsp	Różnica
Niniejsza analiza	■	■	■	■	■	■
Russel-Jones 2017	11,54	11,40	0,13	17,38	17,27	0,11

■ wyniki dla QALY w analizie Russel-Jones 2017 są przede wszystkim pochodną ■ wartości w zakresie LYG, co może być spowodowane:

- innymi danymi dla śmiertelności naturalnej (polskie tablice trwania życia vs brytyjskie tablice trwania życia),
- uwzględnieniem w analizie Russel-Jones 2017 wpływu terapii na dodatkowe punkty końcowe takie jak: SBP, DBP, T-CHOL, HDL, LDL, TRIG,
- uwzględnieniem w analizie Russel-Jones 2017 efektywności terapii po 26 tygodniach (w niniejszej analizie uwzględniono dane raportowane po 52 tygodniach terapii).

### 6.3. Walidacja zewnętrzna

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

Model CORE został szeroko zwalidowany, co zostało opisane w publikacjach Palmer 2004 [24], Foos 2012 [74], McEwan 2014 [24], Mount Hood 4 [75], Palmer 2013 [76] i Palmer 2018 [77].

Pierwsza walidacja została opisana w Palmer 2004 – przeprowadzono wówczas 66 analiz porównujących wyniki uzyskane w modelu z wynikami odnalezionych badań epidemiologicznych i klinicznych. W ramach każdej z analiz symulowano rozwój choroby w kohorcie pacjentów zgodnej z kohortą opisaną w badaniu. Na podstawie uzyskanych wyników przeprowadzono regresję liniową i określono jej dopasowanie. Nachylenie linii okazało się być bliskie 1, a współczynnik dopasowania  $R^2 = 0,92$ , co świadczy o dobrym odzwierciedleniu przez model CORE wyników przeprowadzonych badań. Równie dobre dopasowania otrzymano dla badań dotyczących oddzielnie T1DM i T2DM (odpowiednio  $R^2 = 0,98$  i  $R^2 = 0,89$ ) oraz dla badań stanowiących źródło danych modelu CORE (walidacja wewnętrzna;  $R^2 = 0,96$ ) i badań nie wykorzystanych w modelu (walidacja zewnętrzna;  $R^2 = 0,90$ ). Różnice między wynikami z publikacji i modelu tłumaczono brakiem kompletu danych w opublikowanych badaniach i wynikającej stąd konieczności przyjmowania założeń w tym zakresie.

Najbardziej kompleksowej walidacji dokonano w badaniu McEwan 2014, w którym przeprowadzono walidację modelu CORE względem 112 punktów końcowych z 11 analiz raportujących dane

dotyczące T1DM i T2DM. Metodyka walidacji była podobna jak w badaniu Palmer 2004. Biorąc pod uwagę wszystkie wyniki z uwzględnionych badań, uzyskano współczynnik  $R^2 = 0,9$ . Dodatkowo przeanalizowano dopasowanie modelu w dłuższym horyzoncie czasowym. Dla T1DM w 30-letnim horyzoncie czasowym uzyskano  $R^2 = 0,72$ , natomiast dla T2DM w 20-letnim horyzoncie czasowym uzyskano  $R^2 = 0,92$ . W krótszym horyzoncie czasowym ( $< 15$  lat) uzyskano  $R^2 = 0,9$  i  $R^2 = 0,88$  dla odpowiednio T1DM i T2DM.

Zestawienie wyników walidacji zewnętrznej raportowanych w badaniach Palmer 2004 i McEwan 2014 przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 85).

**Tabela 85.**  
**Zestawienie wartości  $R^2$  dla przeprowadzonych walidacji**

	Łącznie	T1DM	T2DM
<b>McEwan 2013 – walidacja w oparciu o 112 analiz</b>			
<b>Wszystkie badania</b>	0,90	-	-
<b>Horyzont <math>&lt; 15</math> lat</b>	-	0,90	0,88
<b>Horyzont <math>\geq 15</math> lat</b>	-	0,72	0,92
<b>Palmer 2004 – walidacja w oparciu o 66 analiz</b>			
<b>Wszystkie badania</b>	0,92	-	-
<b>Walidacje wewnętrzne</b>	0,96	-	-
<b>Walidacje zewnętrzne</b>	0,90	-	-
<b>Z podziałem na typ cukrzycy</b>	-	0,98	0,89

Modele cukrzycowe są ponadto testowane w ramach „zawodów” Mount Hood Challenge. Od 2000 roku odbyło się 8 spotkań. Celem „zawodów” jest dyskusja i porównanie istniejących modeli i ustalenie kierunków ich dalszego rozwoju [75]. Wyniki zawodów raportowano w publikacjach Mount Hood 4 [75], Palmer 2013 [76] i Palmer 2018 [77].

## 7. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

## Wnioski

[Redacted content]

## 8. Ograniczenia

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy efektywności klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- Dawkowanie insulin określone zostało na podstawie danych z badań randomizowanych. Zużycie leków w trakcie takich badań może jednak odbiegać od standardów realizowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Podejście takie zostało przyjęte w wyniku konieczności zestawienia efektów zdrowotnych z odpowiadającym im zużyciem leków. W szczególności różnice w efektywności klinicznej (lub ich brak) zależą od stosunku dawek porównywanych insulin. Zmianie proporcji dawek przy jednoczesnym pozostawieniu różnic w skuteczności mogłoby prowadzić do uzyskania niewiarygodnych wyników.
- 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 insulin oszacowano w oparciu o komunikaty DGL oraz Uchwały Rady NFZ. Rzeczywiste udziały sprzedaży w poszczególnych grupach pacjentów mogą nieznacznie odbiegać od przeprowadzonych oszacowań.
- Nie zidentyfikowano danych dotyczących użyteczności uwzględnionych powikłań dla cukrzycy typu 1. W konsekwencji w analizie wykorzystano dane dla pacjentów z cukrzycą typu 2, zgodnie z podejściem stosowanym w innych analizach ekonomicznych.
- W analizie wykorzystano model CORE. Wszystkie ograniczenia tego modelu są również ograniczeniami niniejszej opracowania. Dotyczy to w szczególności założenia, że efekt terapeutyczny oceniony w ograniczonym horyzoncie czasowym jest stały w czasie i będzie utrzymywał się w całym horyzoncie życia chorego (różnice poziomu HbA1c, częstość hipoglikemii).
- W analizie założono, że pacjenci z każdego porównywanego ramienia stosują jeden schemat leczenia do końca życia (nie ma modyfikacji opcji leczenia ani dawkowania). W rzeczywistości terapia pacjentów z cukrzycą dostosowywana jest dynamicznie w trakcie jej przebiegu. Uproszczenie to może prowadzić do zaniżania wyników klinicznych uzyskiwanych przez pacjentów w modelu przez ograniczenie możliwości optymalizacji terapii w toku progresji choroby.
- Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, za wyjątkiem hipoglikemii (brak statystycznie znamiennych różnic pomiędzy interwencjami ocenianymi w ramach CUA).



## 9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności opłacalności FIASp (Fiasp®) w leczeniu dorosłych pacjentów z T1DM w porównaniu do terapii z wykorzystaniem IAsp. Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej, w ramach których dokonano wyboru komparatorów oraz oceniono ich skuteczność i bezpieczeństwo. Wyniki analizy klinicznej zdeterminowały ponadto metodykę niniejszego opracowania. W porównaniach, w których nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie uwzględnionych w niniejszej analizie punktów końcowych przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono również w przypadku wystąpienia istotnych statycznie różnic w efektywności, gdy różnice te nie przekładają się na istotne klinicznie różnice w zakresie QALY (przyjęto próg w wysokości 0,03 QALY, zgodnie z zaleceniami w literaturze). Ograniczenie obliczeń do analizy minimalizacji kosztów w przypadku wartości bezwzględnej 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. W przypadku gdy oszacowana różnica w QALY była istotna klinicznie (wartość bezwzględna większa niż 0,03 QALY) analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

Modelowanie przebiegu cukrzycy w ramach CUA zostało przeprowadzone w modelu *CORE Diabetes Model*. W obliczeniach zachowano domyślne wartości parametrów modelu w zakresie dynamiki zmian charakterystyk pacjentów i prawdopodobieństw rozwinięcia się poszczególnych powikłań. Parametry te określone zostały na podstawie opublikowanej literatury (m. in. wyniki badań UKPDS, DCCT i EDIC) i są na bieżąco aktualizowane w miarę pojawiania się nowych doniesień naukowych. Model CORE – ze względu na swoją elastyczność i kompleksowość – był do tej pory wielokrotnie wykorzystywany w procesie oceny technologii medycznych i jest wiarygodnym narzędziem dla przeprowadzania analiz ekonomicznych.

Efektywność terapii określono na podstawie wyników badań klinicznych opracowanych w oparciu o badania RCT. Uwzględnione punkty końcowe obejmowały kontrolę glikemii (mierzoną poprzez zmianę wartości HbA1c), zmianę masy ciała (BMI) oraz częstość występowania hipoglikemii. Bez wątpienia te punkty końcowe mają największe znaczenie dla wyboru odpowiedniej terapii w leczeniu cukrzycy. Jednakże w sytuacji dostępu do wielu leków, które w przypadku pacjentów stosujących się do reżimu terapii pozwalają na osiągnięcie dobrych wyników klinicznych, znaczenie odgrywają również dodatkowe własności preparatów.

Formulacja produktu leczniczego Fiasp®, dzięki połączeniu insuliny aspart z nikotynamidem (witamina B<sub>3</sub>) jest dwukrotnie szybciej wchłaniania do krwioobiegu (czas wchłaniania wynosi 4 min), a jej maksymalne stężenie w krwioobiegu uzyskiwane jest o 9 min szybciej niż w przypadku aktualnie

finansowanej ze środków publicznych szybko działającej insuliny aspart (NovoRapid®), dzięki czemu poposiłkowa kontrola poziomu glukozy jest uzyskiwana znacznie szybciej. Z tego powodu Fiasp® oferuje elastyczność wstrzyknięć insuliny okołoposiłkowej przed, w trakcie lub po posiłku, w zależności od preferencji pacjenta. Jednocześnie ta zaleta FIASp nie stanowi korzyści, jaką można ująć w ramy analizy kosztów-użyteczności i w związku z tym – choć będzie zapewne ważnym argumentem za wyborem ocenianego leku przez pacjentów i lekarzy – nie została ujęta w analizie.

Przewlekły charakter cukrzycy i jej powikłań wskazuje na konieczność kompleksowej oceny jakości życia pacjentów oraz kosztów związanych z kilkunastoma różnymi powikłaniami cukrzycy. W wyniku przeprowadzonych przeszukań zidentyfikowano kompleksowe opracowania zarówno w zakresie jakości życia pacjentów z cukrzycą (przeгляд systematyczny ukierunkowany na powikłania uwzględnione w modelu CORE), jak i w zakresie kosztów powikłań (badanie kosztowe, w którym raportowano koszty powikłań uwzględnionych w modelu CORE). W konsekwencji koszty i jakość życia związane z wystąpieniem powikłań w długoterminowym okresie zostały określone w maksymalnie wiarygodny sposób.

Dawkowanie insulin, które jest kluczowe dla kosztów prowadzenia terapii, określono na podstawie danych z badań randomizowanych. 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 we wszystkich analizowanych badaniach dawki insuliny stosowane przez pacjentów w poszczególnych ramionach były bardzo zbliżone, różnice nie były istotne statystycznie, co pozwala oczekiwać, że różnica kosztów prowadzenia insulinoterapii jest w większości przypadków wyłącznie pochodną cen poszczególnych preparatów, a niepewność w ocenie dawki nie przekłada się na relację kosztów leczenia. W ramach analizy minimalizacji kosztów przyjęto te same wielkości dawek dla porównywanych interwencji.



## 10. Bibliografia

1. The IQVIA CORE Diabetes Model. Dostęp: <http://www.core-diabetes.com/> (18.1.2019).
2. (2016) Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA). Agencja Oceny Technologii Medycznych 2016 Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytuczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytuczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytuczne_hta/2016/20160913_Wytuczne_AOTMiT.pdf).
3. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Szybciej działająca insulina aspart (Fiasp®) w terapii cukrzycy typu 1. HTA Consulting 2019.
4. ██████████ Analiza kliniczna. Szybciej działająca insulina aspart (Fiasp®) w terapii cukrzycy typu 1. HTA Consulting 2019.
5. 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.
6. 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).
7. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. (2004) Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 141(6):421–431.
8. Zhang Q, Zhang N, Hu H-L, He Y, Chen M-W, Wang X-Y, Yang M-G, Li J. (2011) Effect of intensive blood glucose control on quality of life in elderly patients with type 2 diabetes in Anhui Province. *Chin. Med. J.* 124(11):1616–1622.
9. Lind M, Odén A, Fahlén M, Eliasson B. (2008) A systematic review of HbA1c variables used in the study of diabetic complications. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2(4):282–293.
10. Wieczorek A, Rys P, Skrzekowska-Baran I, Malecki M. (2008) The role of surrogate endpoints in the evaluation of efficacy and safety of therapeutic interventions in diabetes mellitus. *Rev Diabet Stud* 5(3):128–135.
11. 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>.
12. 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>.
13. Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. Analiza ekonomiczna. AOTMiT 2018 Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/191/AW/191\\_AW\\_OT\\_4330.19.2018\\_Invokana\\_AE\\_wersja\\_1.0\\_2018.11.28.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/191/AW/191_AW_OT_4330.19.2018_Invokana_AE_wersja_1.0_2018.11.28.pdf).
14. Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfynolomocznika z poziomem HbA1c  $\geq$  8% oraz BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>. Analiza ekonomiczna. AOTMiT 2017 Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/078/AW/078\\_AW\\_OT\\_4350\\_11\\_2017\\_Trulicity\\_AE.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AW/078_AW_OT_4350_11_2017_Trulicity_AE.pdf).
15. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego VIPIDIA® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2. AOTMiT 2017 Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/096/AW/96\\_AW\\_OT\\_4350\\_14\\_Vipidia\\_AE\\_5.10.2017.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/096/AW/96_AW_OT_4350_14_Vipidia_AE_5.10.2017.pdf).
16. NICE. Evidence review group report: Long-acting exenatide in the management of type 2 diabetes. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta248/documents/diabetes-type-2-exenatide-prolonged-release-appraisal-consultation-evidence-review-group-report2>.
17. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, Lammert M, Spinus GA. (2004) The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin* 20 Suppl 1:S5-26.

18. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, Lammert M, Spinass GA. (2004) Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. *Curr Med Res Opin* 20 Suppl 1:S27-40.
19. (2009) IMS Core Diabetes Model. Outline of 2009 Updates (Version 7.0).
20. (2011) IMS Core Diabetes Model: 2011 Update (Version 8.0).
21. (2012) The IMS Core Diabetes Model User Guide. A Guide to Preparing and Performing Analyses Using the IMS CORE Diabetes Model.
22. (2015) 2015 ISPOR IMS CDM user forum.
23. (2019) Introduction to IQVIA Core Diabetes Model (CDM).
24. McEwan P, Foos V, Palmer JL, Lamotte M, Lloyd A, Grant D. (2014) Validation of the IMS CORE Diabetes Model. *Value Health* 17(6):714–724.
25. Wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 31 października 2018 r. wysokości prognozy 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](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia_komunikat.pdf).
26. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, Philis-Tsimikas A, Rose L, Woo VC, Østerskov AB, Graungaard T, Bergenstal RM. (2017) Fast-Acting Insulin Aspart Improves Glycemic Control in Basal-Bolus Treatment for Type 1 Diabetes: Results of a 26-Week Multicenter, Active-Controlled, Treat-to-Target, Randomized, Parallel-Group Trial (onset 1). *Diabetes Care* 40(7):943–950.
27. Mathieu C, Bode BW, Franek E, Philis-Tsimikas A, Rose L, Graungaard T, Birk Østerskov A, Russell-Jones D. (2018) Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab* 20(5):1148–1155.
28. Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, Heise T, Nosek L, Bode B. (2018) Investigation of Pump Compatibility of Fast-Acting Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 12(1):145–151.
29. Klonoff DC, Evans ML, Lane W, Kempe H-P, Renard E, DeVries JH, Graungaard T, Hyseni A, Gondolf T, Battelino T. (2018) A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). *Diabetes Obes Metab*.
30. Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. (2012) The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study. *Clinical Diabetology* 1(1):3–11.
31. Andel M, Grzeszczak W, Michalek J, Medvescek M, Norkus A, Rasa I, Niewada M, Kamiński B, Kraml P, Madacsy L, DEPAC Group. (2008) A multinational, multi-centre, observational, cross-sectional survey assessing diabetes secondary care in Central and Eastern Europe (DEPAC Survey). *Diabet. Med.* 25(10):1195–1203.
32. Jankowski M, Bała MM, Płaczkiwicz-Jankowska E, Topór-Mądry R, Mejza F, Jaeschke R, Sieradzki J, Gajewski P. (2011) Specialty outpatient care of diabetic patients in Poland—are we far from treatment targets? Rationale, design, and preliminary results of the OPTIMO study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 121(11):375–378.
33. 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. *Current Medical Research and Opinion* 22(8):1523–1534.
34. Russell-Jones D, Heller SR, Buchs S, Sandberg A, Valentine WJ, Hunt B. (2017) Projected long-term outcomes in patients with type 1 diabetes treated with fast-acting insulin aspart vs conventional insulin aspart in the UK setting. *Diabetes Obes Metab* 19(12):1773–1780.
35. Jendle J, Ericsson Å, Hunt B, Valentine WJ, Pollock RF. (2018) Achieving Good Glycemic Control Early After Onset of Diabetes: A Cost-Effectiveness Analysis in Patients with Type 1 Diabetes in Sweden. *Diabetes Ther* 9(1):87–99.
36. McEwan P, Bennett H, Evans M, Tank A. Cost-effectiveness of dapagliflozin in adult patients with inadequately controlled type 1 diabetes: A health economic analyses using 24-week results from the DEPICT-1 randomised control trial. *ISPOR Europe 2018*; 2018; Barcelona, Hiszpania. .
37. McEwan P, Bennett H, Bolin K, Evans M, Bergenheim K. (2018) Assessing the economic value of maintained improvements in Type 1 diabetes management, in terms of HbA1c, weight and hypoglycaemic event incidence. *Diabet. Med.* 35(5):557–566.
38. McEwan P, Bennett H, Fellows J, Priaux J, Bergenheim K. (2016) The Health Economic Value of Changes in Glycaemic Control, Weight and Rates of Hypoglycaemia in Type 1 Diabetes Mellitus. *PLoS ONE* 11(9):e0162441.
39. Dawoud D, Fenu E, Higgins B, Wonderling D, Amiel SA. (2017) Basal Insulin Regimens for Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Cost-Utility Analysis. *Value Health* 20(10):1279–1287.
40. (2015) NICE. Type 1 diabetes in adults. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. Clinical guideline NG17 Methods, evidence and recommendations. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/evidence>.

41. Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2018. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2018,3,12.html> (18.1.2019).
42. Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 grudnia 2015 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-raz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-2015-12-31,6,19.html> (18.1.2019).
43. Bała MM, Leśniak W, Płaczkiwicz-Jankowska E, Topór-Mądry R, Jaeschke R, Sieradzki J, Grzeszczak W, Banasiak W, ARETAEUS Study Group. (2011) Cardiovascular risk factors control in Polish patients with type 2 diabetes within the first two years of diagnosis: results of the ARETAEUS1 study. *Kardiol Pol* 69(12):1249–1257.
44. Bała MM, Płaczkiwicz-Jankowska E, Topór-Mądry R, Leśniak W, Jaeschke R, Sieradzki J, Grzeszczak W, Banasiak W, ARETAEUS Study Group. (2011) Is newly diagnosed type 2 diabetes treated according to the guidelines? Results of the Polish ARETAEUS1 study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 121(1–2):7–17.
45. Pietrasik A, Starczewska ME, Główczyńska R, Rdzanek A, Filipiak K, Jakubczyk M, Łatek M, Opolski G. (2006) Leczenie choroby wieńcowej – polska rzeczywistość w świetle wyników badania POLKARD-SPOK. *Przewodnik Lekarza* 9(6):52–58.
46. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (3.1.2019).
47. Beaudet A, Clegg J, Thuresson P-O, Lloyd A, McEwan P. (2014) Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health* 17(4):462–470.
48. Smith-Palmer J, Bae JP, Boye KS, Norrbacka K, Hunt B, Valentine WJ. (2016) Evaluating health-related quality of life in type 1 diabetes: a systematic literature review of utilities for adults with type 1 diabetes. *Clinicoecon Outcomes Res* 8:559–571.
49. 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.
50. Bagust A, Beale S. (2005) Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Economics* 14(3):217–230.
51. Wasserfallen J-B, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin P-Y, Wauters J-P. (2004) Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 19(6):1594–1599.
52. Kiberd BA, Jindal KK. (1995) Screening to prevent renal failure in insulin dependent diabetic patients: an economic evaluation. *BMJ* 311(7020):1595–1599.
53. Fenwick EK, Xie J, Ratcliffe J, Pesudovs K, Finger RP, Wong TY, Lamoureux EL. (2012) The Impact of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema on Health-Related Quality of Life in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 53(2):677–684.
54. Lee WJ, Song K-H, Noh JH, Choi YJ, Jo M-W. (2012) Health-Related Quality of Life Using the EuroQol 5D Questionnaire in Korean Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Korean Medical Science* 27(3):255–260.
55. Solli O, Stavem K, Kristiansen I. (2010) Health-related quality of life in diabetes: The associations of complications with EQ-5D scores. *Health Qual Life Outcomes* 8:18.
56. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Szybciej działająca insulina aspart (Fiasp®) w terapii cukrzycy typu 1. HTA Consulting 2019.
57. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. Dostęp: </web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-grudnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2019-r> (9.1.2019).
58. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/> (19.7.2018).
59. Aktualności Centrali - Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (9.1.2019).
60. Uchwały Rady NFZ. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/> (9.1.2019).
61. Hałdaś M, Chudzicka A, Ziobro M, Rutkowski J, Glasek M, Lis J. (2015) Reaching Therapeutic Goals Impacts on Estimated Cost of Illness for Patients with Type 2 Diabetes in Poland. *Journal of Health Policy and Outcomes Research* (nr 1):44–55.
62. GUS. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2018 roku. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2018-roku,2,86.html> (7.2.2019).
63. Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir (insulina detemir) we wskazaniu: cukrzyca typu 2. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT 2014 Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/176/AWA/176\\_AWA\\_OT\\_4350\\_28\\_Levemir\\_isulina\\_detemir\\_cukrzyca\\_2\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AWA/176_AWA_OT_4350_28_Levemir_isulina_detemir_cukrzyca_2_BIP.pdf).



64. Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Invokana (kanagliflozyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT 2014  
Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/156/AWA/156\\_AWA\\_OT-4350\\_27\\_INVOKANA\\_\[kanagliflozyna\]\\_cukrzyca\\_typu\\_2\\_2014.08.29.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/156/AWA/156_AWA_OT-4350_27_INVOKANA_[kanagliflozyna]_cukrzyca_typu_2_2014.08.29.pdf).
65. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. AOTMiT 2014  
Dostęp: [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/144/AWA/144\\_AWA\\_OT\\_4350\\_22\\_Lantus\\_cukrzyca\\_typ2\\_2014.09.01.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/AWA/144_AWA_OT_4350_22_Lantus_cukrzyca_typ2_2014.09.01.pdf).
66. Gutzwiller FS, Schwenkglenks M, Blank PR, Braunhofer PG, Mori C, Szucs TD, Ponikowski P, Anker SD. (2012) Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK. *Eur. J. Heart Fail.* 14(7):782–790.
67. Min JK, Gilmore A, Budoff MJ, Berman DS, O'Day K. (2010) Cost-effectiveness of coronary CT angiography versus myocardial perfusion SPECT for evaluation of patients with chest pain and no known coronary artery disease. *Radiology* 254(3):801–808.
68. Membreno JH, Brown MM, Brown GC, Sharma S, Beauchamp GR. (2002) A cost-utility analysis of therapy for amblyopia. *Ophthalmology* 109(12):2265–2271.
69. Arias A, Masson WM, Bluro IM, Oberti PF, Falconi ML, Pizarro R, Krauss JG, Cagide AM. (2011) Cost-Effectiveness Analysis of Alternative Strategies for the Management of Patients with Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *Argentine Journal of Cardiology* 79(4):337-343–343.
70. Rely K, Galindo-Suárez RM, Alexandre PK, García-García EG, Muciño-Ortega E, Salinas-Escudero G, Martínez-Valverde S. (2012) Cost Utility of Sirolimus versus Tacrolimus for the Primary Prevention of Graft Rejection in Renal Transplant Recipients in Mexico. *Value in Health Regional Issues* 1(2):211–217.
71. Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-642018dsoz,6786.html> (18.1.2019).
72. Brändle M, Herman WH. (2004) The CORE Diabetes Model. *Curr Med Res Opin* 20 Suppl 1:S1-3.
73. Leelarathna L, Ashley D, Fidler C, Parekh W. (2018) The value of fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart for patients with diabetes mellitus treated with bolus insulin from a UK health care system perspective. *Ther Adv Endocrinol Metab* 9(7):187–197.
74. Foos V, Palmer JL, Grant D, Lloyd A, Lamotte M, McEwan P. (2012) Long-Term Validation of the IMS CORE Diabetes Model in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Value in Health* 15(7):A470.
75. Mount Hood 4 Modeling Group. (2007) Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes Care* 30(6):1638–1646.
76. Palmer AJ, Mount Hood 5 Modeling Group, Clarke P, Gray A, Leal J, Lloyd A, Grant D, Palmer J, Foos V, Lamotte M, Hermann W, Barhak J, Willis M, Coleman R, Zhang P, i in. (2013) Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fifth Mount Hood challenge meeting. *Value Health* 16(4):670–685.
77. Palmer AJ, Si L, Tew M, Hua X, Willis MS, Asseburg C, McEwan P, Leal J, Gray A, Foos V, Lamotte M, Feenstra T, O'Connor PJ, Brandle M, Smolen HJ, i in. (2018) Computer Modeling of Diabetes and Its Transparency: A Report on the Eighth Mount Hood Challenge. *Value Health* 21(6):724–731.
78. Home | Cochrane Library. Dostęp: <https://www.cochranelibrary.com/> (7.2.2019).
79. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: [https://tools.ispor.org/RESEARCH\\_STUDY\\_DIGEST/research\\_index.asp](https://tools.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp) (7.2.2019).
80. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. CorporatePage, Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (7.2.2019).
81. CADTH. Dostęp: <https://cadth.ca/> (7.2.2019).
82. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/> (7.2.2019).
83. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Membership. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac> (7.2.2019).
84. Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (7.2.2019).
85. Search the CEA Registry. Dostęp: <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear2n/search/search.aspx> (7.2.2019).
86. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Dostęp: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=32004000332> (7.2.2019).
87. Russell-Jones D, Buchs S, Jensen MM, Hunt B, Valentine W, Heller S. Projected long-term outcomes in patients with type 1 diabetes mellitus treated with faster-acting insulin aspart versus conventional insulin aspart in the UK setting. *ISPOR 19th Annual European Congress*; 2016; Wiedeń, Austria. .

## 11. Spis tabel, wykresów i rysunków

### Spis tabel

Tabela 1.	Metodyka analizy dla poszczególnych porównań.....	15
Tabela 2.	Charakterystyki początkowe pacjentów uwzględnione w modelu CORE .....	30
Tabela 3.	Charakterystyki początkowe pacjentów w badaniach RCT – T1DM.....	32
Tabela 4.	Charakterystyki pacjentów z badań obserwacyjnych – T1DM.....	33
Tabela 5.	Średnie wartości pomiarów parametrów z zakresu czynników ryzyka według badań obserwacyjnych – T1DM.....	33
Tabela 6.	Częstość występowania powikłań T1DM według odnalezionych badań .....	34
Tabela 7.	Efektywność interwencji – zmiana HbA1c – T1DM – MDI .....	36
Tabela 8.	Efektywność interwencji – przyrost masy ciała – T1DM – MDI.....	37
Tabela 9.	Efektywność interwencji – zmiana BMI – T1DM – MDI .....	37
Tabela 10.	Efektywność interwencji – częstość hipoglikemii – T1DM – MDI.....	37
Tabela 11.	Efektywność interwencji – częstość hipoglikemii – T1DM – MDI – dane przyjęte w analizie.....	38
Tabela 12.	Efektywność interwencji – T1DM – MDI – parametry wprowadzone do modelu .....	38
Tabela 13.	Efektywność interwencji – zmiana HbA1c [%] – T1DM – CSII .....	39
Tabela 14.	Efektywność interwencji – przyrost masy ciała [kg] – T1DM – CSII .....	39
Tabela 15.	Średni wzrost pacjentów w badaniach Onset 4 i Onset 5.....	39
Tabela 16.	Efektywność interwencji – zmiana BMI – T1DM – CSII .....	40
Tabela 17.	Efektywność interwencji – częstość hipoglikemii [epizodów/pacjenta/rok] – T1DM – CSII – wyniki analizy klinicznej.....	40
Tabela 18.	Efektywność interwencji – częstość hipoglikemii [epizodów/pacjenta/rok] – T1DM – CSII – wartości średnie .....	40
Tabela 19.	Efektywność interwencji – częstość hipoglikemii – T1DM – CSII – dane przyjęte w analizie .....	41
Tabela 20.	Efektywność interwencji – T1DM – CSII – parametry wprowadzone do modelu .....	41
Tabela 21.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w 2016 roku według GUS .....	43
Tabela 22.	Profilaktyka pierwotna i wtórna chorób układu krążenia – odsetki pacjentów stosujących statyny i ACE-I .....	44
Tabela 23.	Pozostałe parametry dotyczące praktyki leczenia pacjentów z cukrzycą .....	45
Tabela 24.	Zestaw użyteczności uwzględniony w przeglądzie systematycznym Beaudet 2014 .....	47
Tabela 25.	Zestaw użyteczności z badania Solli 2010 na podstawie przeglądu systematycznego Smith-Palmer 2016 .....	48
Tabela 26.	Zestaw użyteczności stanów zdrowia uwzględniony w analizie podstawowej.....	50
Tabela 27.	Zestaw użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości na podstawie badania Solli 2010 .....	51
Tabela 28.	Zestaw użyteczności stanów zdrowia – analiza wrażliwości dla transplantacji nerki .....	51
Tabela 29.	Użyteczności stanów zdrowia – warianty uwzględnione w analizie.....	51
Tabela 30.	Końcowa dawka insuliny – populacja T1DM – MDI.....	52
Tabela 31.	Dawkowanie insuliny – Onset 1 .....	53
Tabela 32.	Dawkowanie insuliny – populacja T1DM MDI – dane przyjęte w analizie .....	53
Tabela 33.	Końcowa dawka insuliny – populacja T1DM CSII .....	54
Tabela 34.	Dawkowanie insuliny – populacja T1DM CSII .....	54
Tabela 35.	Dawkowanie insuliny – populacja T1DM CSII – dane przyjęte w analizie .....	54
██████████	██████████ .....	55
Tabela 37.	Oszacowane udziały w sprzedaży opakowań preparatu Fiasp® opakowań 5 x 3 ml oraz 1 x 10 ml .....	56
Tabela 38.	Ceny insuliny na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku [zł] – pacjenci nieobjęci projektem Lekki 75+ .....	57

Tabela 39. Ceny insulin na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku [zł] – pacjenci objęci projektem Leki 75+ .....	58
Tabela 40. Średnie ceny insulin na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 27 grudnia 2018 roku – analiza podstawowa .....	59
Tabela 41. Średnie ceny insulin na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 27 grudnia 2018 roku – analiza wrażliwości – odpłatności jak dla pacjentów nieobjętych projektem Leki 75+ .....	59
Tabela 42. Średnie ceny insulin na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 27 grudnia 2018 roku – analiza wrażliwości – odpłatności jak dla pacjentów objętych projektem Leki 75+ .....	59
Tabela 43. Roczne koszty insulinoterapii – populacja T1DM MDI – IDet + FIAsp pre vs IDet + IAsp .....	60
Tabela 44. Roczne koszty insulinoterapii – populacja T1DM MDI – IDet + FIAsp post vs IDet + IAsp .....	60
Tabela 45. Roczne koszty insulinoterapii – populacja T1DM CSII .....	60
Tabela 46. Koszty stanów zdrowia w 2014 roku – Hałdaś 2015 .....	61
Tabela 47. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2014–2018 na podstawie danych GUS .....	62
Tabela 48. Aktualne koszty stanów zdrowia .....	63
Tabela 49. Udział kosztów płatnika publicznego w kosztach z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów – AWA Levemir 2014 .....	64
Tabela 50. Koszty stanów zdrowia – dane w analizie ekonomicznej na podstawie Hałdaś 2015 .....	65
Tabela 51. Koszty stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie wrażliwości .....	67
Tabela 52. Profilaktyka pierwotna i wtórna chorób układu krążenia – koszty leków w okresie roku .....	68
Tabela 53. Koszty badań w ramach prewencji powikłań cukrzycowych .....	69
Tabela 54. Metodyka analizy w kontekście wyników QALY .....	70
.....	71
.....	71
.....	71
.....	72
.....	72
.....	72
.....	73
.....	74
.....	76
.....	76
.....	77
.....	77
.....	77
.....	77
.....	78
.....	78
.....	78
.....	79
.....	79
.....	79
.....	79



[REDACTED]	[REDACTED]	80
Tabela 76.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – CUA.....	81
[REDACTED]	[REDACTED]	84
[REDACTED]	[REDACTED]	86
Tabela 79.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – CMA .....	88
[REDACTED]	[REDACTED]	89
[REDACTED]	[REDACTED]	89
[REDACTED]	[REDACTED]	89
[REDACTED]	[REDACTED]	90
Tabela 84.	Zestawienie wyników niniejszej analizy ekonomicznej i odnalezionych analiz ekonomicznych .....	92
Tabela 85.	Zestawienie wartości R <sup>2</sup> dla przeprowadzonych walidacji .....	93
Tabela 86.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku .....	106
Tabela 87.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed .....	109
Tabela 88.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane .....	110
Tabela 89.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej .....	110
Tabela 90.	Strategia wyszukiwania przeglądów systematycznych o jakości życia pacjentów z cukrzycą w bazie PubMed (w tym MEDLINE) .....	112
Tabela 91.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego .....	114

## Spis rysunków

Rysunek 1.	Uproszczony schemat modelu CORE .....	23
Rysunek 2.	Progresja HbA1c u pacjentów z T1DM w badaniach DCCT i EDIC .....	42
Rysunek 3.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM .....	111
Rysunek 4.	Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia .....	113

## Spis wykresów

[REDACTED]	[REDACTED]	73
[REDACTED]	[REDACTED]	74
[REDACTED]	[REDACTED]	75
[REDACTED]	[REDACTED]	75

## 12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 86.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
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.
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 4.2.3, 4.3
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1, A.2
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
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 kalkulacji i oszacowań (...)	Dokumenty elektroniczne, umożliwiające powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowią załączniki do niniejszej analizy.
<b>§ 5.3</b>	
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
<b>§ 5.4</b>	
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
<b>§ 5.5</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> <li>2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ol>	Nie dotyczy
<b>§ 5.6</b>		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</li> <li>2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</li> <li>3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</li> </ol>	Rozdz. 4
<b>§ 5.7</b>		
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
<b>§ 5.8</b>		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).		Rozdz. 3.6, 0
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań		
2. uzasadnienie zakresów zmienności		Rozdz. 4.3
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
<b>§ 5.11</b>		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.		Rozdz. 0
<b>§ 5.12</b>		
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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
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 FIASp z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w rozważanej populacji pacjentów z cukrzycą dokonano przeglądu systematycznego z uwzględnieniem następujących baz danych medycznych:

- PubMed [46],
- Cochrane Library [78],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [79],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [80],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [81],
- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [82],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [83],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [84],
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*) [85],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [86].

Przeszukanie zostało przeprowadzone 16 stycznia 2019 roku. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 87, Tabela 88, Tabela 89).

**Tabela 87.**  
**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed**

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	(((((fast OR faster OR fast-acting OR faster-acting OR "fast acting" OR "faster acting")) AND aspart)) OR "fast insulin aspart") OR "fast aspart") OR "faster acting") OR "faster aspart") OR "fast-acting insulin") OR "fast acting insulin") OR "insulin FIASp") OR FIASp) OR NN1218	627
#2	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"	1 148 148
#3	#1 AND #2	23
<b>Data przeszukania: 16 stycznia 2019</b>		

**Tabela 88.**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	(((((fast OR faster OR fast-acting OR faster-acting OR "fast acting" OR "faster acting")) AND aspart)) OR "fast insulin aspart") OR "fast aspart") OR "faster acting") OR "faster aspart") OR "fast-acting insulin") OR "fast acting insulin") OR "insulin FIAsp") OR FIAsp) OR NN1218	978
#2	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"	37 130
#3	#15 AND #16	11

**Data przeszukania: 16 stycznia 2019**

**Tabela 89.**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

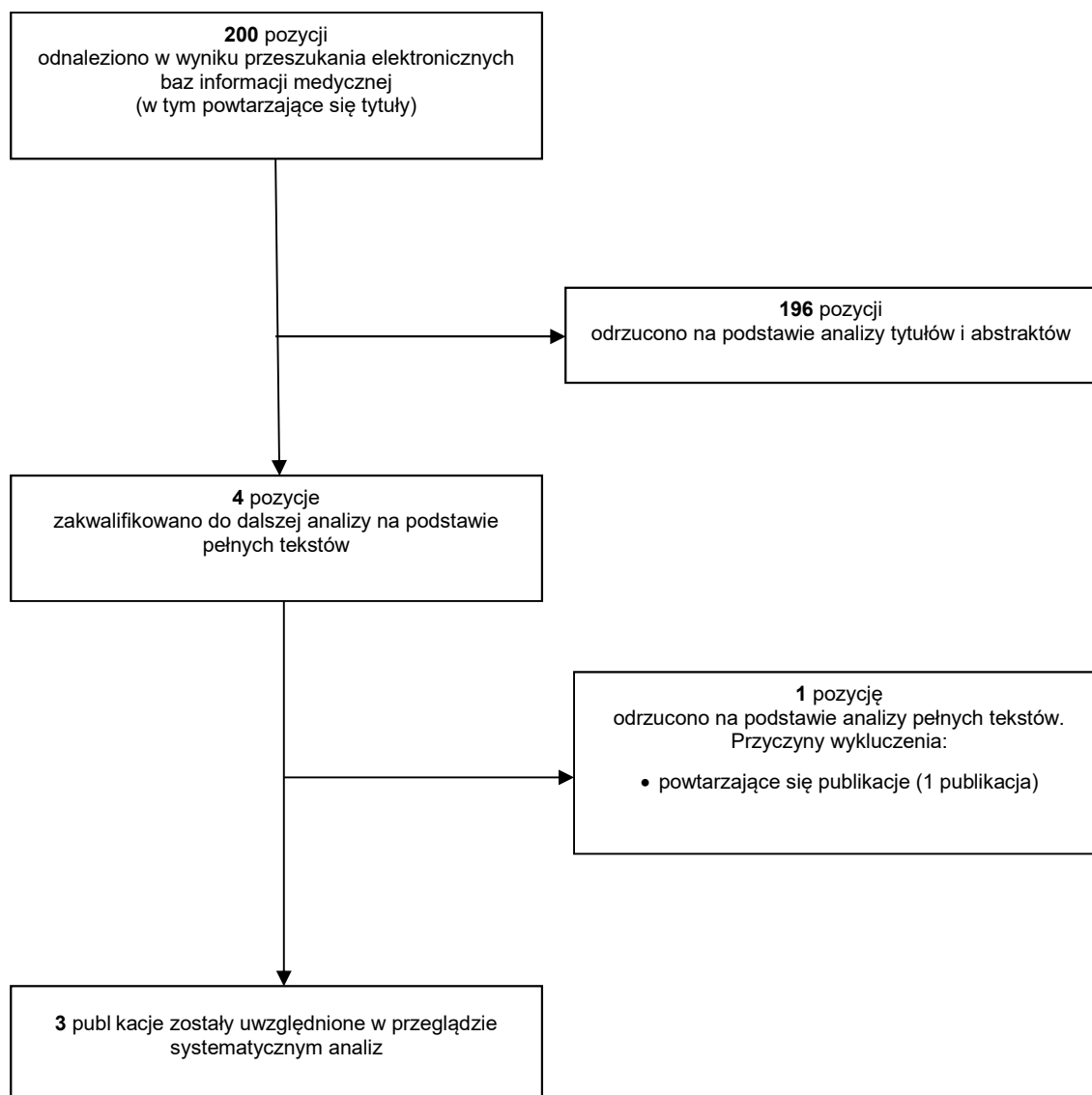
Baza	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
NICE	FIAsp	0	0
	insulin aspart	7	0
PBAC	FIAsp	2	0
	insulin aspart	3	0
SMC	FIAsp	1	0
	insulin aspart	3	0
DARE	FIAsp	1	0
	insulin aspart	9	0
CEAR	FIAsp	0	0
	insulin aspart	22	1
ISPOR	FIAsp	0	0
	insulin aspart	84	1
CADTH	FIAsp	0	0
	insulin aspart	35	0
AOTMiT	FIAsp	0	0
	insulina aspart	2	0

**Data przeszukania: 16 stycznia 2019**

W ramach przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono 200 pozycji, spośród których 3 pozycje zakwalifikowano do dalszej analizy na podstawie pełnych tekstów.

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 wśród chorych cukrzycą przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed [46] (w tym MEDLINE). Poszukiwano przeglądów systematycznych uwzględniających publikacje pierwotne dotyczące jakości życia przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D lub standardowo przyjętych metod handlowania czasem lub metody loterii u pacjentów z cukrzycą bez powikłań oraz spadki użyteczności dla powikłań związanych z cukrzycą uwzględnionych w modelu CORE. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 2 stycznia 2019. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 90).

**Tabela 90.**  
**Strategia wyszukiwania przeglądów systematycznych o jakości życia pacjentów z cukrzycą w bazie PubMed (w tym MEDLINE)**

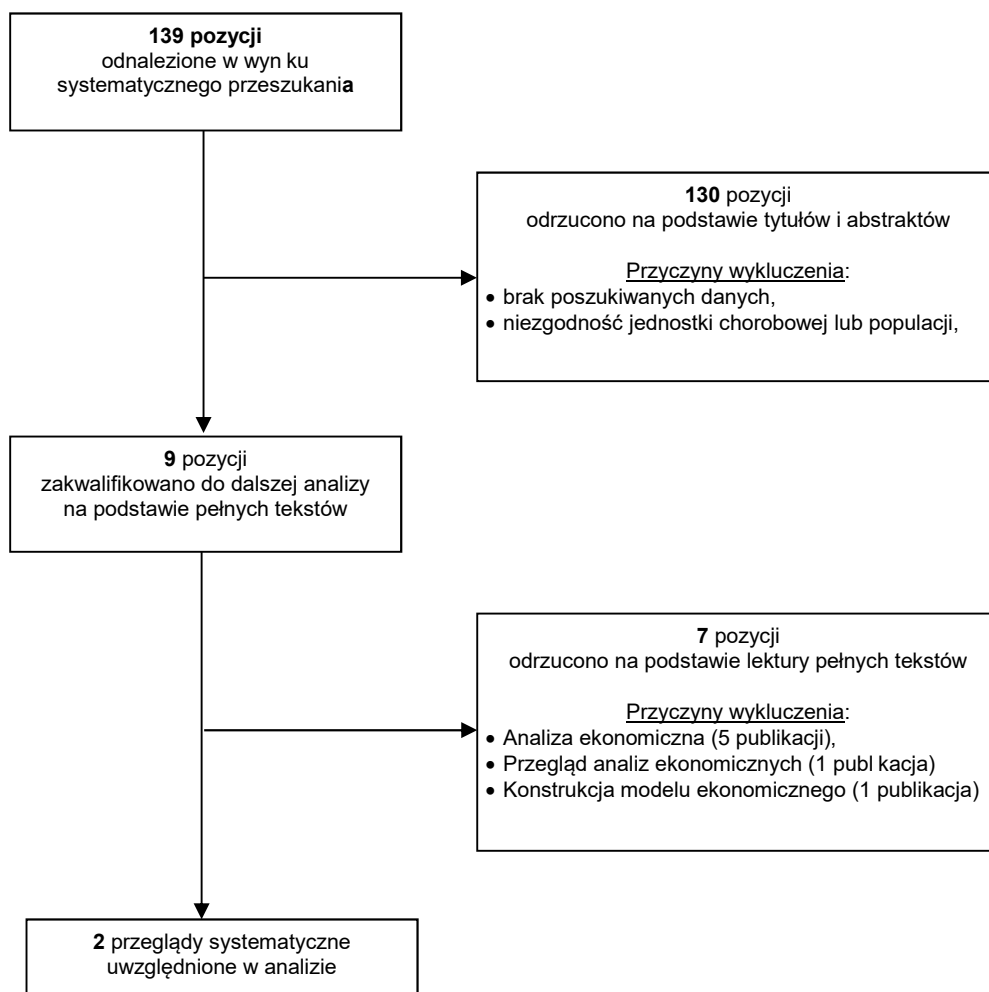
Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	(utility OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QLY) AND ((eq AND 5d) OR eq-5d OR euroqol OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR cost-utility)	12 155
#2	diabetes OR myocardial infarction OR MI OR coronary artery disease OR CAD OR angina OR AP OR heart failure OR HF OR CHF OR stroke OR Peripheral vascular disease OR PVD OR nephropathy OR microalbuminuria OR proteinuria OR end-stage renal disease OR ESRD OR hemodialysis OR dialysis OR ((renal OR kidney) AND (transplant OR transplantation)) OR retinopathy OR BDR OR PDR OR severe visual loss OR SVL OR cataract OR neuropathy OR ulcer OR amputation OR hypoglycemic OR hypoglycemia OR ketoacidosis OR lactic acidosis OR edema	4 241 728
#3	review AND systematic	298 141
#4	#1 AND #2 AND #3	139

**Data przeszukania: 2 stycznia 2019**

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 139 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 9 prac. Finalnie w analizie uwzględniono 2 przeglądy systematyczne, których wyniki opisano w rozdziale 3.5.



**Rysunek 4.**  
**Schemat selekcji publikacji dotyczących jakości życia pacjentów w rozważanych stanach zdrowia**



## A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

**Tabela 91.**  
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
<b>Russel-Jones 2016 [87], Russel-Jones 2017 [34]</b>	T1DM	IDet + FIASp IDet + IAsp	Model Markowa (CORE Diabetes Model) CUA	Dożywotni, 1 rok	UK Płatn ka publicznego	QALY: IDet + FIASp: 11,54 IDet + IAsp: 11,40  IDet + FIASp vs IDet + IAsp: 0,13  ICUR: IDet + FIASp dominuje	3,5%
<b>Leelarathna 2018 [73]</b>	Cukrzyca	FIASp IASp	Cost-impact analysis	1 rok	UK Płatn ka publicznego	Brak wyników dot. efektywności	–