

ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 2.0



IGŁY DO WSTRZYKIWACZY INSULINOWYCH I/LUB AGONISTÓW RECEPTORA GLP-1 BD MICRO-FINE PLUS



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: 7 grudnia 2020

W dniu 13 maja 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr WS.4230.1.2021.KSE_ES dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[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:

Becton Dickinson Polska sp. z o. o.

ul. Osmańska 14
02-823 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel	11
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	12
2. METODYKA	14
2.1. Technika analityczna	14
2.2. Struktura modelu	15
2.3. Populacja docelowa	16
2.4. Porównywane interwencje	17
2.5. Perspektywa analizy	18
2.6. Horyzont czasowy analizy	18
2.7. Efekty zdrowotne	19
2.8. Koszty	19
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	19
2.10. Dyskontowanie	20
2.11. Korekta połowy cyklu	20
2.12. Próg opłacalności	20
2.13. Analiza wrażliwości	21
3. DANE ŹRÓDŁOWE	23
3.1. Charakterystyka populacji	23
3.2. Efektywność interwencji	25
3.2.1. Analiza podstawowa	26
3.2.2. Analiza wrażliwości	26
3.3. Częstość występowania hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą	27
3.4. Użyteczności stanów zdrowia	34
3.4.1. Użyteczność stanu zdrowia pacjentów z cukrzycą	34
3.4.2. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem hipoglikemii	35
3.5. Zużycie igieł	38
3.5.1. Odsetki pacjentów stosujących igły jedno- i wielokrotnie	39
3.5.2. Średnie miesięczne zużycie igieł	41

3.5.3. Podsumowanie	45
3.6. Dawkowanie insulin.....	47
3.7. Koszty.....	48
3.7.1. Koszty igieł BD Micro-Fine™ Plus.....	48
3.7.2. Koszty innych igieł.....	49
3.7.3. Koszty insulin	50
3.7.4. Koszty hipoglikemii.....	55
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	61
4.1. Założenia.....	61
4.2. Opcje modelu	61
5. WYNIKI	63
5.1. Wariant zgodny z AK.....	63
5.1.1. Wyniki kliniczne.....	63
5.1.2. Wyniki ekonomiczne – z uwzględnieniem RSS.....	63
5.1.3. Wyniki ekonomiczne – bez uwzględnienia RSS.....	66
5.1.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	69
5.2. Wariant realny	74
5.2.1. Wyniki kliniczne.....	74
5.2.2. Wyniki ekonomiczne – z uwzględnieniem RSS.....	74
5.2.3. Wyniki ekonomiczne – bez uwzględnienia RSS.....	77
5.2.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	80
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	86
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	86
6.2. Wyniki.....	87
6.2.1. Perspektywa NFZ + MZ	87
6.2.2. Perspektywa NFZ + MZ + pacjent.....	90
6.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości	95
7. WALIDACJA.....	96
7.1. Walidacja wewnętrzna	96
7.2. Walidacja konwergencji.....	96
7.3. Walidacja zewnętrzna	96
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	97
9. OGRANICZENIA.....	99
10. DYSKUSJA	100

11. BIBLIOGRAFIA	103
12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	107
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	111
ANEKS A.....	114
A.1. Strategie wyszukiwania.....	114
A.1.1. Analizy ekonomiczne	114
A.1.2. Użyteczności.....	116
A.1.3. Częstość występowania hipoglikemii	119
A.1.4. Zużycie igieł	119
A.1.5. Koszty hipoglikemii.....	119

Indeks skrótów

AK	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
GLP-1	Glukagonopodobny peptyd 1 (<i>Glucagon-Like Peptide 1</i>)
HbA1c	Hemoglobina glikowana (<i>Glycated hemoglobin</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
ITO	Ogólnoswiatowe badanie dotyczące technik podawania insuliny (<i>Insulin Technique Questionnaire</i>)
IU	Jednostka insuliny (<i>Insulin Unit</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy

- T1DM** Cukrzyca typu 1
(*Type 1 Diabetes Mellitus*)
- T2DM** Cukrzyca typu 2
(*Type 2 Diabetes Mellitus*)
- TTO** Metoda handlowania czasem
(*Time trade off*)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania igieł do wstrzykiwaczy automatycznych (penów) BD Micro-Fine™ Plus w populacji pacjentów z cukrzycą, stosujących insulinę lub agonistów receptora GLP-1 w ramach wykazu otwartego wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę.

■ Metodyka

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej poprzedzono analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej. W ramach tych analiz został zdefiniowany problem decyzyjny oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z cukrzycą stosujący insulinę lub agonistów receptora GLP-1. Opłacalność finansowania igieł BD Micro-Fine™ Plus (interwencja oceniana) oceniona została w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną, tj. brakiem finansowania igieł do penów insuliny/GLP-1 (komparator). W analizie uwzględniono równolegle 2 warianty analizy podstawowej:

- zgodny z definicją interwencji i komparatora w analizie klinicznej, tj. zakładający, że w przypadku wprowadzenia refundacji igieł BD Micro-Fine™ Plus w populacji docelowej będą one używane przez pacjentów prawidłowo, tzn. jednokrotnie, natomiast w przypadku braku refundacji igieł do penów insuliny/GLP-1 pacjenci będą stosować je nieprawidłowo, tzn. wielokrotnie (wariant zgodny z AK),
- realny, tj. zgodny z przewidywanym rzeczywistym zachowaniem pacjentów w przypadku refundacji igieł BD Micro-Fine™ Plus lub braku refundacji igieł do penów insuliny/GLP-1.

Dane dotyczące aktualnego zużycia igieł oraz prognozowanego zużycia w przypadku refundacji igieł BD Micro-Fine™ Plus przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Modelowanie przeprowadzono w oparciu o drzewo decyzyjne opracowane z rocznym horyzontem czasowym. Uwzględniono wpływ sposobu stosowania igieł (jednorazowo/wielorazowo) na częstość występowania hipoglikemii.

Dane dotyczące efektywności klinicznej zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy klinicznej oraz przeszukania systematycznego dotyczącego częstości występowania hipoglikemii łagodnych i ciężkich u pacjentów z cukrzycą. Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie przeglądu systematycznego literatury. Uwzględniono przy tym bazową użyteczność dla pacjentów z cukrzycą oraz spadki użyteczności związane z wystąpieniem hipoglikemii.

Dane kosztowe określono na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku, danych NFZ dotyczących wielkości sprzedaży i kwoty refundacji insuliny, a także na podstawie badań kosztowych i statystyk JGP.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów. Oszacowano efekty zdrowotne (w postaci lat życia skorygowanych jakością – QALY) i koszty terapii osobno dla interwencji i komparatora oraz wyznaczono wyniki inkrementalne. Wnioskowanie oparto o wyznaczone inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), na ich podstawie wyznaczono również cenę progową dla igieł BD Micro-Fine™ Plus.

W celu oceny niepewności wyników uzyskanych w analizie deterministycznej przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, *Risk Sharing Scheme*).

■ Wyniki

Wariant zgodny z AK

[Redacted content]

Wariant realny

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ Wnioski końcowe

Wyniki analizy wskazują na [REDACTED] finansowania igieł BD Micro-Fine™ Plus w populacji pacjentów z cukrzycą w porównaniu do zachowania aktualnego stanu, w którym wyroby te nie są finansowane.

Zgodnie z wynikami opracowanej ankiety w przypadku braku finansowania igieł do penów wyraźnie częściej stosowane są one nieprawidłowo, wielokrotnie przez pacjentów z cukrzycą, co w świetle wyników analizy klinicznej znajduje odzwierciedlenie w uzyskiwanych u nich wynikach zdrowotnych. Jednocześnie wyniki ankiety wskazują, że finansowanie ze środków publicznych igieł do wstrzykiwaczy wraz z odpowiednią edukacją pacjentów pozwoli na wyeliminowanie nieprawidłowych nawyków związanych z techniką podawania insuliny, a tym samym pozwoli pacjentom uniknąć powikłań związanych z wielokrotnym wykorzystywaniem igieł.

Uzyskana wartość ICUR znajduje się [REDACTED]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności finansowania igieł do wstrzykiwaczy automatycznych (penów) BD Micro-Fine™ Plus w populacji pacjentów z cukrzycą, stosujących insulinę lub agonistów receptora GLP-1 w ramach wykazu otwartego wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę.

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

Populacja

Pacjenci z cukrzycą stosujący insulinę lub agonistów receptora GLP-1.

Interwencja

Igły BD Micro-Fine™ Plus o rozmiarze 5 mm x 0,25 mm (31G) oraz 8 mm x 0,30 mm (30G).

W analizie rozważono równolegle, że interwencja wnioskowana będzie stosowana w populacji docelowej:

- prawidłowo (jednokrotne wykorzystanie) zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej odnośnie techniki podawania insuliny i agonistów receptora GLP-1,
- zgodnie z przewidywanym rzeczywistym zachowaniem pacjentów w przypadku refundacji igieł BD Micro-Fine™ Plus.

Komparatory

Igły do penów insulinowych/GLP-1, które zgodnie ze stanem aktualnym nie są finansowane ze środków publicznych.

W analizie rozważono równolegle, że igły do penów insulinowych/GLP-1 w warunkach braku refundacji ze środków publicznych są stosowane w populacji docelowej:

- nieprawidłowo (wielokrotne wykorzystanie),
- zgodnie z przewidywanym rzeczywistym zachowaniem pacjentów w przypadku braku refundacji igieł do penów insulinowych/GLP-1.

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności (ICUR),
- współczynniki kosztów-żyteczności (CUR),
- ceny progowe wyrażone jako cena zbytu netto względem współczynników ICUR i CUR.

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej [1], w której przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W analizie klinicznej wykazano, że jednokrotne stosowanie igieł było związane z lepszą kontrolą metaboliczną cukrzycy, objawiającą się mniejszym ryzykiem niewyjaśnionej hipoglikemii oraz wahań poziomu glikemii. W szczególności dla ryzyka niewyjaśnionej hipoglikemii ryzyko względne (RR, *relative risk*) wyniosło 0,58 [0,42; 0,82]. W związku z tym decyzja o finansowaniu interwencji ocenianej (poprzez zakładany wpływ na sposób stosowania igieł do penów insulinowych/GLP-1) będzie miała wpływ na efekty uzyskiwane w populacji docelowej.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W niniejszej analizie nie uwzględniono wpływu porównywanych interwencji na śmiertelność. Przeprowadzenie analizy kosztów efektywności wiązałoby się zatem z przyjęciem założenia o braku różnic w efektach zdrowotnych (de facto byłaby to analiza minimalizacji kosztów), co byłoby nieuzasadnione w świetle wykazanych istotnych statystycznie różnic m.in. w zakresie ryzyka hipoglikemii. W konsekwencji nie przeprowadzono analizy efektywności kosztów względem zyskanych lat życia.

W świetle powyższych spostrzeżeń, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-żyteczności. Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [3].

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badania randomizowanego porównującego interwencję z komparatorem. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz

wyrobów medycznych [4]. W związku z tym w ramach analizy wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR).

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w rocznym 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.

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

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 [3], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości interwencji nad komparatorem (patrz rozdz. 1.2). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

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

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

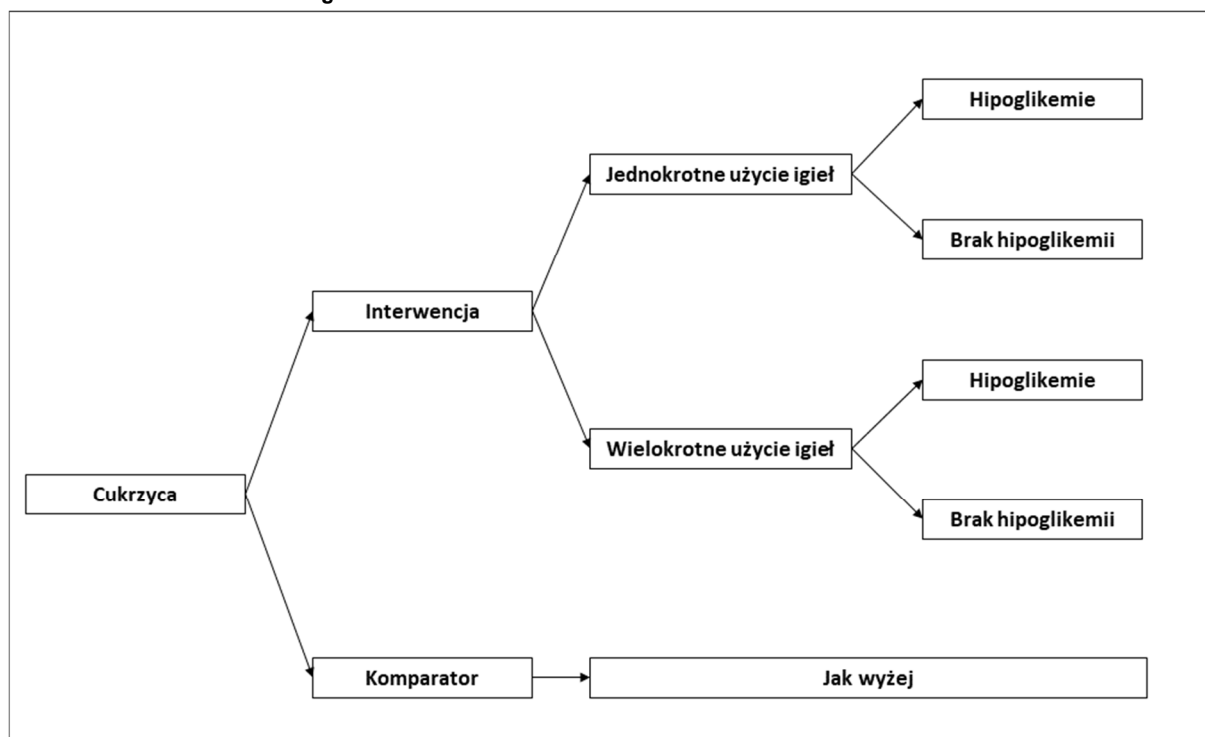
Na potrzeby analizy skonstruowano *de novo* model ekonomiczny w postaci drzewa decyzyjnego w horyzoncie 1 roku.

Zgodnie ze strukturą modelu pacjenci z populacji docelowej na początku symulacji rozpoczynają stosowanie refundowanych igieł BD Micro-Fine™ Plus (interwencja oceniana) lub nierefundowanych igieł do penów insulinowych/GLP-1 (komparator). Pacjenci mogą stosować igły jednorazowo, stosując nową igłę przy każdym wstrzyknięciu insuliny / agonisty receptora GLP-1 lub wielokrotnie. Sposób stosowania igieł ma w dalszej kolejności wpływ na częstość występowania epizodów hipoglikemii (ciężkich oraz łagodnych).

Dla każdego stanu zdrowia w modelu przypisano odpowiednie koszty i użyteczności.

Schemat modelu zaprezentowano na poniższym rysunku (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat modelu ekonomicznego



2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z cukrzycą stosujący insulinę lub agonistów receptora GLP-1.

Spośród agonistów receptora GLP-1 aktualnie w Polsce finansowane są 2 substancje: dulaglutyd i semaglutyd we wskazaniu cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
3. obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu.

Opakowanie semaglutylu (Ozempic®) zawiera 4 igły, co odpowiada liczbie podań leku przewidzianych w ramach jednego opakowania, natomiast opakowanie dulaglutylu (Trulicity®) zawiera wstrzykiwacz półautomatyczny, który nie wymaga stosowania dodatkowych igieł [5, 6]. W konsekwencji aktualnie

finansowane leki z grupy agonistów GLP-1 nie wymagają stosowania dodatkowych igieł. Inne leki z grupy agonistów receptora GLP-1 są nierefundowane, a koszt miesięcznego stosowania tych leków wynosi ok. 500-600 zł [7–9], co sugeruje, że są one stosowane przez nieliczną grupę pacjentów.

W konsekwencji, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla igieł BD Micro-Fine™ Plus będą one stosowane przede wszystkim przez pacjentów na insulinoterapii. W dalszej części analizy odnoszono się zatem jedynie do tych pacjentów, w szczególności w odniesieniu do występowania hipoglikemii, zużycia zasobów oraz kosztów.

Ponadto w ramach populacji docelowej uwzględniono jedynie pacjentów stosujących insulinoterapię w ramach metody wielokrotnych wstrzyknięć natomiast pominięto pacjentów stosujących pompy insulinowe, którzy nie będą stosować analizowanej interwencji.

2.4. Porównywane interwencje

Opłacalność finansowania igieł BD Micro-Fine™ Plus w ramach wykazu otwartego wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę oceniona została w porównaniu ze stosowaniem igieł do penów insulinowych/GLP-1 zgodnie ze stanem obecnym, w którym nie są one refundowane ze środków publicznych.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej odnośnie techniki podawania insuliny i agonistów receptora GLP-1 oraz wynikami badania ankietowego przeprowadzonego przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków w zakresie sposobu stosowania igieł do penów insulinowych/GLP-1 w aktualnych warunkach ich finansowania w analizie klinicznej założono, że w przypadku wprowadzenia refundacji igieł BD Micro-Fine™ Plus w populacji docelowej będą one używane przez pacjentów prawidłowo, tzn. jednokrotnie, natomiast w przypadku braku refundacji igieł do penów insulinowych/GLP-1 pacjenci będą stosować je nieprawidłowo, tzn. wielokrotnie.

Wyniki przytoczonego badania ankietowego wskazują jednocześnie, że zarówno obecnie część pacjentów z cukrzycą stosuje igły jednorazowo (pomimo braku ich refundacji), jak i można się spodziewać, że nawet w przypadku objęcia refundacją tych wyrobów część pacjentów z populacji docelowej nadal stosować będzie je nieprawidłowo, tj. wielokrotnie (zwłaszcza biorąc pod uwagę fakt, że ewentualna refundacja będzie wiązać się z 30% odpłatnością pacjenta).

W związku z tym ocenę opłacalności decyzji o wprowadzeniu refundacji igieł do penów BD Micro-Fine™ Plus dokonano dwutorowo i uwzględniono 2 równoległe warianty analizy podstawowej:

- zgodny z definicją interwencji i komparatora w analizie klinicznej (określanym w dalszej części jako „wariant zgodny z AK”),
- realny, tj. zgodny z przewidywanym rzeczywistym zachowaniem pacjentów w przypadku refundacji igieł BD Micro-Fine™ Plus lub braku refundacji igieł do penów insulinowych/GLP-1.

Wariant zgodny z AK odzwierciedla wyniki dla porównania najczęstszego postępowania w przypadku refundacji igieł względem braku refundacji (tj. zmiany postępowania z nieprawidłowego wielokrotnego stosowania igieł na prawidłowe jednokrotne ich stosowanie). Wariant ten odpowiada jednocześnie jedynej grupie w populacji docelowej, dla której występują różnice kliniczne w przypadku refundacji igieł względem braku ich refundacji (stąd tylko ta grupa została uwzględniona w analizie klinicznej). Niemniej jednak z punktu widzenia analizy ekonomicznej kompleksową ocenę opłacalności decyzji refundacyjnej dostarcza wariant realny, w którym ujęto również przeniesienie kosztów igieł z pacjenta na płatnika publicznego w przypadku chorych, którzy nie zmieniają swojego postępowania w przypadku ich refundacji (tj. pacjentów stosujących obecnie igły jednorazowo pomimo braku refundacji oraz pacjentów, którzy nawet w przypadku refundacji igieł będą stosować je wielokrotnie).

Wariant realny dotyczy w końcu porównania opłacalności interwencji, określonej jako jednokrotne stosowanie igieł, w warunkach refundacji igieł względem braku refundacji, z uwzględnieniem w obydwu ramionach analizy poziomu przestrzegania zaleceń pacjentów odnośnie techniki podawania insuliny (*compliance* pacjentów), który w świetle zgromadzonych informacji jest zależny od poziomu odpłatności pacjentów za igły.

Wariant realny ujmuje zatem opłacalność w szerszym ujęciu i w konsekwencji wydaje się bardziej informatywny dla decydenta.

2.5. Perspektywa analizy

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

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [2] horyzont czasowy powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W niniejszej analizie jedynym punktem końcowym wpływającym na efekty i jakość życia pacjentów są epizody hipoglikemii, dla których nie modelowano zmiany częstości w czasie. Podobnie, parametry kosztowe nie zmieniają się w czasie (obejmują koszty insulinoterapii, igieł i hipoglikemii). Jednocześnie w analizie nie uwzględniono wpływu stosowanych interwencji na kontrolę glikemii, a więc parametr, który bezpośrednio wpływa na występowanie długofalowych powikłań cukrzycy.

W świetle powyższych uwag roczny horyzont pozwala na odzwierciedlenie różnic między interwencjami w zakresie kosztów i efektów, a modelowanie w dłuższym horyzoncie czasowym jest nieuzasadnione.

2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- częstość występowania hipoglikemii,
- dobową dawkę insuliny,
- częstość występowania lipohipertrofii.

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

Uwzględnione efekty zdrowotne (występowanie hipoglikemii) mają przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych. Szczegółowy opis przeprowadzonych przeszukań przedstawiono w rozdz.3.4 oraz w Aneksie.

2.8. Koszty

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

- koszty igieł,
- koszty insuliny,
- koszty leczenia hipoglikemii.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7.

2.9. Instrument dzielenia ryzyka

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej wynosi 1 rok, w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania efektów zdrowotnych i kosztów.

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone 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 niniejszej analizie wykorzystano drzewo decyzyjne, w ramach którego nie wyróżniono cykli, uwzględnienie korekty połowy cyklu nie było zatem możliwe.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie 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 155 514 zł. [11]

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 300 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (155 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono elipsę określającą obszar ufności na poziomie 95% dla kosztów i efektów zdrowotnych oraz proste obrazujące graniczne wartości ICUR (przy czym nie zawsze można było je wyznaczyć).

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

- dla parametru ryzyka względnego przyjęto rozkład lognormalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;

- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład lognormalny, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- efektywności interwencji,
- częstości występowania hipoglikemii,
- kosztu leczenia hipoglikemii,
- użyteczności stanów zdrowia,
- odsetków pacjentów stosujących igły jednokrotnie (dotyczy wariantu realnego),
- dobowej liczby wstrzyknięć insuliny.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W celu określenia efektywności terapii w zakresie częstości występowania hipoglikemii (rozdz. 3.3) konieczne było określenie rozpowszechnienia pacjentów z cukrzycą typu 1 (T1DM) oraz z cukrzycą typu 2 (T2DM) w populacji pacjentów stosujących insulinoterapię (z wyłączeniem pacjentów stosujących pompy insulinowe). Pominęto inne typy cukrzycy ze względu na brak danych umożliwiających oszacowanie liczby pacjentów na insulinoterapii oraz częstości występowania hipoglikemii u takich pacjentów.

W ramach analizy wpływu na budżet przeprowadzono przegląd systematyczny literatury w zakresie epidemiologii cukrzycy w Polsce. W ramach przeglądu zidentyfikowano publikacje, w których raportowano dane dotyczące udziałów T1DM i T2DM w ogólnej populacji pacjentów z cukrzycą. Na podstawie zidentyfikowanych badań epidemiologicznych Jankowski 2011 [12] oraz Sieradzki 2006 [13] oszacowano, że odsetek pacjentów z T1DM wśród wszystkich pacjentów z cukrzycą wynosi 6,5% (Tabela 1), przy czym w szacunkach pominęto cukrzycę innych typów niż T1DM i T2DM. Publikacje te zostały również uwzględnione do określenia udziałów T1DM i T2DM w badaniu Jakubczyk 2016 wykorzystanym w niniejszej analizie do oszacowania kosztów hipoglikemii (por. rozdz. 3.7.4).

Tabela 1.
Udział T1DM i T2DM wśród pacjentów z cukrzycą

Badanie	Liczba pacjentów z cukrzycą	T1DM		T2DM		Inne typy	
		n	%	n	%	n	%
Jankowski 2011	9 600	575	6,0%	8 842	92,1%	183	1,9%
Sieradzki 2006	1 137	115	10,1%	1 012	89,0%	10	0,9%
Średnia			6,4%		91,8%		1,8%
Średnia bez uwzgl. innych typów			6,5%		93,5%		

Oszacowany odsetek dotyczy ogólnie pacjentów z cukrzycą, natomiast na potrzeby niniejszej analizy konieczne było określenie udziałów z wyłączeniem pacjentów z T1DM stosujących pompy insulinowe oraz z wyłączeniem pacjentów z T2DM niestosujących insulinoterapii. W tym celu wykorzystano dane z raportu NFZ o cukrzycy z 2019 roku [14]. Zgodnie z danymi z raportu w 2018 roku w Polsce było 2 886 tys. pacjentów z cukrzycą (2 864 tys. dorosłych i 22 tys. dzieci), w tym 675,7 tys. pacjentów na insulinoterapii (661,4 tys. dorosłych i 14,3 tys. dzieci), por. Tabela 2.

Tabela 2.
Liczba pacjentów z cukrzycą w Polsce – dane NFZ

Populacja	Liczba pacjentów [tys.]	Liczba pacjentów na insulinoterapii [tys.]
Dorośli z cukrzycą	2864,0	661,4
Dzieci z cukrzycą	22,0	14,3
Pacjenci z cukrzycą łącznie	2886,0	675,7

Na podstawie powyższych oszacowań (Tabela 1, Tabela 2) określono liczbę pacjentów z T1DM (188,9 tys.) i T2DM (2697,1 tys.). Oszacowana liczba pacjentów z T1DM jest zgodna z wartościami podanymi w Raporcie Instytutu Ochrony Zdrowia [15], w którym raportowano liczbę pacjentów z T1DM na poziomie 6400 dzieci poniżej 14. r.ż. oraz ok. 180 tys. chorych powyżej 14. r.ż. Wartości z powyższego raportu cytowano również w analizach weryfikacyjnych AOTMiT dla insulin degludec / aspart (Ryzodeg®) [16] i insuliny aspart (FiAsp®) [17] opublikowanych w 2019 roku (tj. dla ostatnich ocenianych przez AOTMiT technologii w populacji pacjentów z T1DM).

Spośród pacjentów na insulinoterapii u 18,9 tys. chorych rozliczono świadczenie związane z pompą insulinową (założenie pompy, zestawy infuzyjne, zbiorniki na insulinę). Założono zatem, że liczba ta odpowiada całkowitej liczbie pacjentów stosujących pompy. Zgodnie z Zaleceniami PTD 2020 [18] założono, że pompy insulinowe są stosowane jedynie przez pacjentów z T1DM oraz, że wszyscy pacjenci z T1DM stosują insulinoterapię, natomiast u pozostałych pacjentów na insulinoterapii występuje T2DM. W efekcie powyższych obliczeń, oszacowano, że liczba pacjentów na insulinoterapii wynosi 188,9 tys. pacjentów z T1DM i 486,8 tys. pacjentów z T2DM (Tabela 3).

Tabela 3.
Liczba pacjentów na insulinoterapii w podziale na typ cukrzycy

Populacja	Liczba pacjentów [tys.]	Źródło
Pacjenci z cukrzycą łącznie, w tym:	2886,0	Tabela 2
Pacjenci z T1DM, w tym:	188,9	6,5% (Tabela 1)
Pacjenci stosujący pompy insulinowe	18,9	Raport NFZ [14]
Pacjenci stosujący wielokrotne wstrzyknięcia insuliny	170,0	Różnica powyższych wartości; założenie: wszyscy pacjenci z T1DM stosują insulinoterapię
Pacjenci z T2DM, w tym:	2697,1	93,5% (Tabela 1)
Pacjenci na insulinoterapii	486,8	Różnica wartości 675,7 (Tabela 2) oraz 188,9 (powyżej – pacjenci z T1DM)
Pacjenci nieleczeni insulinami	2210,3	Różnica powyższych wartości

W konsekwencji oszacowany udział pacjentów z T1DM w populacji docelowej wynosi 25,9%, natomiast udział T2DM wynosi 74,1% (Tabela 4).

Tabela 4.
Udział T1DM i T2DM w populacji docelowej

Populacja	Odsetek
T1DM	25,9%
T2DM	74,1%

3.2. Efektywność interwencji

Dane dotyczące efektywności zaczerpnięto z analizy klinicznej [1]. W niniejszej analizie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- częstość występowania hipoglikemii,
- dobową dawkę insuliny,
- częstość występowania lipohipertrofii.

W analizie klinicznej przedstawiono wyniki badania Blanco 2013 [19] wiążących bezpośrednio sposób stosowania igieł z częstością występowania hipoglikemii i wielkością dawki insuliny. Ponadto w analizie klinicznej wykazano, że w grupie stosującej igły jednokrotnie rzadziej niż przy ich wielokrotnym użyciu obserwowano lipohipertrofię, która uznawana jest za istotny czynnik ryzyka nieprawidłowej kontroli metabolicznej cukrzycy i dodatkowo przeprowadzono analizę, w ramach której oceniano wpływ lipohipertrofii na efektywność. W ramach dodatkowej analizy przeprowadzono metaanalizę odnalezionych badań. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania różniły się pod względem metody stwierdzania obecności lipohipertrofii – we wszystkich pracach ocenę przeprowadzał personel medyczny (pielęgniarka/lekarz), jednak bardziej obiektywne metody (ultrasonografia) zastosowano u wszystkich pacjentów jedynie w badaniu Gentile 2020 [20]. W konsekwencji, z powodu istotnej heterogeniczności wyniku oraz odmiennej definicji punktu końcowego do metaanalizy nie włączono badania Gentile 2020. W świetle powyższych spostrzeżeń, w niniejszej analizie również uwzględniono 2 warianty analizy wrażliwości, tj. z uwzględnieniem wyników metaanalizy oraz oddzielnie z uwzględnieniem wyników badania Gentile 2020.

W dodatkowej metaanalizie przeprowadzonej w analizie klinicznej wykazano, że u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną lub agonistami receptora GLP-1 obecność lipohipertrofii była skorelowana z gorszą kontrolą glikemii manifestującą się m.in. wyższym poziomem HbA1c. W niniejszej analizie nie uwzględniono wpływu jednokrotnego stosowania igieł na poziom HbA1c u pacjenta, co stanowi założenie konserwatywne, gdyż niższy poziom HbA1c wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia długofalowych powikłań cukrzycy, w tym zawału serca, udaru mózgu, czy dławicy piersiowej, a w konsekwencji również z niższym ryzykiem zgonu.

Nie uwzględniono innych punktów końcowych opisanych w analizie klinicznej (lipohipertrofia, inne powikłania skórne, ból), gdyż ich wystąpienie nie ma istotnego wpływu na koszty i jakość życia. Przyjęte podejście jest konserwatywne, gdyż dla wszystkich ocenianych punktów końcowych uzyskano korzystniejsze efekty w ramieniu interwencji.

3.2.1. Analiza podstawowa

W analizie klinicznej wykazano istotną statystycznie przewagę jednokrotnego użycia igieł względem wielokrotnego użycia w zakresie ryzyka wystąpienia niewyjaśnionej hipoglikemii (Tabela 5) oraz nieistotną statystycznie różnicę w zakresie dobowej dawki insuliny (Tabela 6).

Tabela 5.
Wyniki dla porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka niewyjaśnionej hipoglikemii

Badanie	Jednokrotne użycie igieł	Wielokrotne użycie igieł	RR [95% CI]
Blanco 2013	19%	33%	0,58 [0,42; 0,82]

RR – ryzyko względne (*relative risk*)

Tabela 6.
Wyniki dla porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do dobowej dawki insuliny [IU]

Badanie	Jednokrotne użycie igieł – średnia (SD)	Wielokrotne użycie igieł – średnia (SD)	MD [95% CI]
Blanco 2013	49,00 (27,90)	52,00 (26,00)	-3,00 [-8,15; 2,15]

MD – średnia różnica (*mean difference*), IU – jednostka insuliny

W odnalezionych badaniach nie raportowano liczby epizodów hipoglikemii w poszczególnych grupach, a jedynie odsetek pacjentów, u których wystąpiły epizody hipoglikemii. Ponadto nie raportowano danych w podziale na hipoglikemie łagodne i ciężkie. W konsekwencji konieczne było skorzystanie z dodatkowych źródeł w celu bardziej precyzyjnego określenia liczby i ciężkości epizodów hipoglikemii u pacjentów z populacji docelowej. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.3.

Ze względu na brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie dobowej dawki insuliny, w analizie wrażliwości (scenariusz 7) testowano wariant, w którym założono brak różnic w wielkości dawki (zgodnie z wytycznymi AOTMiT).

3.2.2. Analiza wrażliwości

W analizie klinicznej równoległe do wyników badania Blanco 2013, które bezpośrednio wiążą sposób stosowania igieł z częstością występowania hipoglikemii i wielkością dawki insuliny, wykazano wpływ sposobu stosowania igieł na częstość występowania lipohipertrofii, a jej obecność na wyniki w zakresie uwzględnionych punktów końcowych.

W analizie klinicznej wykazano istotną statystycznie przewagę jednokrotnego użycia igieł względem wielokrotnego użycia w zakresie ryzyka wystąpienia lipohipertrofii (Tabela 7).

Tabela 7.
Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka rozwoju lipohipertrofii

Badanie	Jednokrotne użycie igieł	Wielokrotne użycie igieł	RR [95% CI]
Metaanaliza	41%	51%	0,74 [0,65; 0,85]
Gentile 2020	4%	88%	0,04 [0,03; 0,07]

W analizie klinicznej wykazano istotną statystycznie przewagę braku lipohipertrofii względem jej występowania w zakresie ryzyka wystąpienia niewyjaśnionej hipoglikemii (Tabela 8) oraz dobowej dawki insuliny (Tabela 9).

Tabela 8.
Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na ryzyko wystąpienia niewyjaśnionej hipoglikemii

Badanie	Lipohipertrofia	Brak lipohipertrofii	RR [95% CI]
Metaanaliza	60%	18%	2,52 [1,45; 4,36]
Gentile 2020	83%	21%	3,87 [3,27; 4,59]

Tabela 9.
Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na dobową dawkę insuliny

Badanie	MD [95% CI]
Metaanaliza	6,86 [3,38; 10,33]
Gentile 2020	12,60 [11,54; 13,66]

3.3. Częstość występowania hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą

W analizie klinicznej określono wpływ zastosowania interwencji na ryzyko wystąpienia hipoglikemii. W niniejszej analizie konieczne jest określenie liczby epizodów hipoglikemii (z podziałem na łagodne i ciężkie) w zależności od stosowanej interwencji. W konsekwencji, oprócz odsetka pacjentów, u których wystąpiły epizody hipoglikemii, konieczne jest określenie średniej liczby epizodów hipoglikemii łagodnych i ciężkich przypadających na pacjenta, u którego wystąpił co najmniej 1 epizod hipoglikemii.

W celu określenia częstości występowania hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą przeprowadzono przegląd systematyczny literatury. Istnieje szereg publikacji opisujących badania randomizowane dla insuliny oraz innych leków przeciwcukrzycowych, w których raportowane są dane odnośnie częstości hipoglikemii. Niemniej jednak badania takie nie odzwierciedlają rzeczywistej praktyki, a wyniki uzyskane w ściśle kontrolowanych warunkach. W konsekwencji, w ramach przeszukania zawężono strategię do przeglądów systematycznych i badań obserwacyjnych. Szczegóły przeprowadzonej strategii przedstawiono w rozdz. A.1.3.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 7 badań, w tym 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą (Edridge 2015 [21], Czech 2015 [22]) oraz 5 badań obserwacyjnych

(Cariou 2015 [23], Wróbel 2014 [24], Khunti 2016 [25], Kern 2017 [26], Dunkley 2019 [27]). W wyniku niesystematycznego przeszukania zidentyfikowano ponadto dodatkowy przegląd systematyczny (Pedersen-Bjergaard 2018 [28]) oraz badanie Haluzik 2018 [29].

W ramach badania Edridge 2015 przeprowadzono przegląd systematyczny badań obserwacyjnych dotyczących częstości występowania hipoglikemii u pacjentów z T2DM. Następnie przeprowadzono metaanalizę odnalezionych badań i wyznaczono odsetki pacjentów z hipoglikemią (w podziale na epizody łagodne i ciężkie) oraz częstości hipoglikemii (rozumiane jako liczba epizodów na pacjenta na rok). Wyznaczono odsetki i częstości oddzielnie dla pacjentów na insulinoterapii i doustnych lekach przeciwcukrzycowych.

W ramach badania Czech 2015 przeprowadzono przegląd systematyczny badań obserwacyjnych dotyczących częstości występowania ciężkiej hipoglikemii u pacjentów z T1DM i T2DM z podziałem względem stosowanego leczenia, różnych schematów insulinoterapii lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Następnie przeprowadzono metaanalizę i wyznaczono odsetki pacjentów z ciężką hipoglikemią oraz częstości występowania ciężkiej hipoglikemii.

Celem badania Cariou 2015 (badanie DIALOG) była ocena częstości oraz czynników ryzyka występowania hipoglikemii u pacjentów z T1DM i T2DM. Badanie miało charakter prospektywny (30-dniowy), jednak przedstawiono również wyniki retrospektywne (z poprzedzającego roku). Badanie przeprowadzono w populacji 3048 francuskich pacjentów.

Celem badania Wróbel 2014 było porównanie wpływu stosowanej insuliny (insulina ludzka lub analog insuliny) na występowanie hipoglikemii, masę ciała oraz poziom HbA1c. Do badania włączono 203 pacjentów z cukrzycą (T1DM oraz T2DM) z Polski.

Celem badania Khunti 2016 (badanie HAT) była ocena występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych insulinami z uwzględnieniem różnic geograficznych. W badaniu wzięło udział 27 585 pacjentów z 24 państw, w tym 2 448 pacjentów z Polski. Badanie miało charakter prospektywny (4-tygodniowy) oraz retrospektywny (z poprzedzających 6 miesięcy). W publikacjach Haluzik 2018 i Kern 2017 przedstawiono wyniki badania HAT dla populacji pacjentów odpowiednio z Europy Wschodniej (w tym z Polski) i z Niemiec.

W publikacji Dunkley 2019 przedstawiono wyniki badania prospektywnego (12-miesięcznego) przeprowadzonego w populacji 325 pacjentów (w tym 78 pacjentów na insulinoterapii) z Wielkiej Brytanii w odniesieniu do częstości występowania i ciężkości hipoglikemii.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki odnalezionych badań (Tabela 10).

Tabela 10.
Częstości występowania hipoglikemii – wyniki odnalezionych badań

Badanie	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Okres obserwacji	Region	Hipoglikemie ogółem		Hipoglikemie łagodne		Hipoglikemie ciężkie	
					Odsetek pacjentów	Liczba epizodów na 1 pacjenta na rok	Odsetek pacjentów	Liczba epizodów na 1 pacjenta na rok	Odsetek pacjentów	Liczba epizodów na 1 pacjenta na rok
T2DM										
Etridge 2015	Przegląd systematyczny i metaanaliza	Łagodne: odsetek: 728; częstość: 513 Ciężkie: odsetek: 17 881; częstość: 6 851	Różne	Różne	bd	bd	52%	23,31	21%	1,05
Czech 2015	Przegląd systematyczny i metaanaliza	707 722,30 pacjentolat	Różne	Różne	bd	bd	bd	bd	5-31%	0,08-0,55
Cariou 2015	Badanie obserwacyjne	1 731	1 miesiąc	Francja	43,6%	20,4	41,7%	19,2	6,4%	1,2
Dunkley 2019	Badanie obserwacyjne	78	1 rok	UK	56,4%	4,39	51,3%	3,84	11,5%	0,32
Wróbel 2014	Badanie obserwacyjne	54	3 miesiące	Polska	bd	bd	bd	bd	5,6%	0,09-0,31
Khunti 2016, Haluzik 2018	Badanie obserwacyjne	18 518	4 tygodnie	Ogółem	46,5%	19,3	bd	17,0	8,9%	2,5
		6 218		Europa Wschodnia (w tym Polska) ^a	54%	23,7	bd	bd	bd	2,2
		1 469		Ameryka Łacińska ^b	bd	19,7	bd	bd	bd	3,7
		2 942		Bliski Wschód ^c	bd	15,4	bd	bd	bd	2,4
		3 352		Europa Północna / Kanada ^d	bd	18,1	bd	bd	bd	1,3
		726		Rosja	bd	28,1	bd	bd	bd	2,3
		3 811		Azja Pd-Wsch. ^e	bd	14,6	bd	bd	bd	3,4

Badanie	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Okres obserwacji	Region	Hipoglikemie ogółem		Hipoglikemie łagodne		Hipoglikemie ciężkie	
					Odsetek pacjentów	Liczba epizodów na 1 pacjenta na rok	Odsetek pacjentów	Liczba epizodów na 1 pacjenta na rok	Odsetek pacjentów	Liczba epizodów na 1 pacjenta na rok
T1DM										
Czech 2015	Przeгляд systematyczny i metaanaliza	bd ^a	Różne	Różne	bd	bd	bd	bd	21-34%	0,47-1,08
Cariou 2015	Badanie obserwacyjne	1 317	1 miesiąc	Francja	85,3%	88,8	84,4%	85,2	13,4%	2,4
Wróbel 2014	Badanie obserwacyjne	54	3 miesiące	Polska	bd	bd	bd	bd	5,6%	0,09-0,31
Khunti 2016, Haluzik 2018	Badanie obserwacyjne	7 108	4 tygodnie	Ogółem	83%	73,4	bd	68,7	14,4%	4,9
		3 052		Europa Wschodnia (w tym Polska) ^a	85%	66,9	bd	bd	bd	4,5
		427		Ameryka Łacińska ^b	bd	93,9	bd	bd	bd	10,8
		997		Bliski Wschód ^c	bd	66,2	bd	bd	bd	6,7
		1 797		Europa Północna / Kanada ^d	bd	91,6	bd	bd	bd	3,4
		611		Rosja	bd	69,2	bd	bd	bd	5,3
		224		Azja Pd-Wsch. ^e	bd	17,5	bd	bd	bd	2,1

a) Polska, Słowacja, Słowenia, Bułgaria, Rumunia, Węgry, Czechy, Serbia, Chorwacja; b) Argentyna, Meksyk; c) Izrael, Liban, Arabia Saudyjska; d) Austria, Dania, Finlandia, Szwecja, Niemcy, Holandia, Kanada; e) Indie, Malezja

Badanie HAT jest największym badaniem obserwacyjnym dotyczącym występowania hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą, a jego wynik istotnie różni się od odnalonego przeglądu systematycznego Edridge 2015. Analiza metodyki badania nie pozwala rozstrzygnąć powodów tej rozbieżności. Autorzy badania HAT również starali się uzasadnić istotnie wyższy wynik uzyskany w ich badaniu względem wcześniejszych opracowań. Celem badania Pedersen-Bjergaard 2018 było porównanie wyników badania HAT z wynikami innych publikacji dotyczących częstości występowania hipoglikemii. W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny badań populacyjnych, w których raportowano dane odnośnie występowania hipoglikemii. W poniższej tabeli podsumowano dane dotyczące częstości występowania hipoglikemii raportowane w badaniu (Tabela 11).

Tabela 11.
Podsumowanie wyników przeglądu systematycznego Pedersen-Bjergaard 2018

Populacja	Liczba epizodów na pacjenta na rok		
	Hipoglikemie ogółem	Hipoglikemie łagodne / umiarkowane	Hipoglikemie ciężkie
T1DM	21,8 – 73,3	29,0 – 126,7	0,7 – 5,8
T2DM	1,3 – 37,7	1,3 – 41,5	0,0 – 2,5

Analizując powyższe wyniki w kontekście danych potrzebnych w niniejszej analizie (częstości hipoglikemii ciężkich i łagodnych u pacjentów z T1DM i T2DM, u których wystąpił co najmniej 1 epizod), najbardziej adekwatne jest zastosowanie wyników badań HAT lub Edridge 2015. W przeglądzie systematycznym Czech 2015 nie raportowano wyników ogółem dla pacjentów stosujących insulinę, a jedynie wyniki zależnie od stosowanych schematów insulinoterapii. W przeglądzie systematycznym Pedersen-Bjergaard 2018 nie przeprowadzono natomiast metaanalizy zidentyfikowanych publikacji. Spośród badań obserwacyjnych badania Dunkley 2019, Cariou 2015 i Wróbel 2014 uwzględniały populacje o znacznie niższej liczebności niż badanie HAT.

W związku z powyższym w analizie podstawowej uwzględniono wyniki badania HAT dla populacji Europy Wschodniej jako, że:

- badanie to cechuje się znacznie wyższą liczebnością niż łączna liczebność badań uwzględnionych w metaanalizie Edridge 2015,
- badanie to jest bardziej aktualne niż badania włączone do przeglądu Edridge 2015 (spośród których najstarsze sięgają 1998 roku) i w konsekwencji lepiej odzwierciedla aktualne zalecenia postępowania i aktualną praktykę kliniczną wśród pacjentów z cukrzycą,
- występują istotne geograficzne różnice w raportowanych częstościach hipoglikemii (co potwierdzają wyniki badania HAT), zatem uwzględnienie wyników dla pacjentów z Europy Wschodniej lepiej odzwierciedla sytuację polskich pacjentów niż metaanaliza badań przeprowadzonych w populacjach z innych regionów,
- w badaniu Edridge 2015 nie podano szczegółów przeprowadzonej metaanalizy, w szczególności brak jest danych odnośnie badań włączonych do poszczególnych metaanaliz, w

tym które badania uwzględniono przy określaniu średniej częstości łagodnych i ciężkich hipoglikemii u pacjentów na insulinoterapii,

- w badaniu HAT uwzględniono pacjentów z T1DM i T2DM, podczas gdy badanie Edridge 2015 dotyczyło jedynie pacjentów z T2DM.

W analizie wrażliwości testowano warianty, w których uwzględniono pełne wyniki badania HAT oraz wyniki badania Edridge 2015.

Na podstawie zidentyfikowanych i opisanych wyżej badań wyznaczono częstości występowania hipoglikemii u pacjentów z co najmniej 1 epizodem.

Ze względu na brak szczegółowych danych odnośnie odsetków pacjentów z łagodnymi i ciężkimi epizodami hipoglikemii w badaniach stanowiących źródło danych dla różnic w efektywności porównywanych interwencji (por. rozdz. 3.2) przyjęto, że raportowane w nich odsetki pacjentów z co najmniej jednym epizodem hipoglikemii ogółem są równe odsetkom pacjentów z co najmniej jednym epizodem hipoglikemii łagodnej, zakładając w ten sposób, że wszyscy pacjenci, u których wystąpił epizod hipoglikemii, mieli co najmniej jeden epizod hipoglikemii łagodnej. Brak danych odnośnie odsetków pacjentów z co najmniej jednym epizodem ciężkiej hipoglikemii skutkuje koniecznością określenia liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii proporcjonalnie do liczby epizodów łagodnej hipoglikemii.

W poniższych tabelach zestawiono oszacowania częstości występowania epizodów łagodnych hipoglikemii u pacjentów z co najmniej 1 epizodem (Tabela 12) oraz stosunek liczby epizodów łagodnych do ciężkich (Tabela 13) określone na podstawie badań HAT oraz Edridge 2015.

Średnie wartości oszacowano, uwzględniając odsetki pacjentów z T1DM i T2DM w populacji docelowej (por. rozdz. 3.1).

Tabela 12.
Liczby epizodów łagodnych hipoglikemii przypadające na pacjenta z co najmniej 1 epizodem

Populacja	Odsetek pacjentów z ≥1 epizodem hipoglikemii	Średnia liczba epizodów na pacjenta na rok		Średnia liczba epizodów wśród pacjentów z ≥1 epizodem	
		Ogółem	Łagodne	Ogółem	Łagodne
Analiza podstawowa (HAT – Europa Wschodnia)					
T2DM	54%	23,7	21,5 ^a	44,1	40,0 ^a
T1DM	85%	66,9	62,4 ^a	78,7	73,4 ^a
Średnia^d					48,6
Analiza wrażliwości (HAT – pełna populacja)					
T2DM	47%	19,3	16,8 ^a	41,5	36,1
T1DM	83%	73,3	68,4 ^a	88,3	82,4
Średnia^d					48,1
Analiza wrażliwości (Edridge 2015)					

Populacja	Odsetek pacjentów z ≥ 1 epizodem hipoglikemii	Średnia liczba epizodów na pacjenta na rok		Średnia liczba epizodów wśród pacjentów z ≥ 1 epizodem	
		Ogółem	Łagodne	Ogółem	Łagodne
T2DM	52% ^b	bd	23,31	bd	44,8
T1DM ^c	93%	bd	94,91	bd	102,2
Średnia^d					59,7

a) oszacowane jako różnica częstości epizodów ogółem i ciężkich; b) dotyczy łagodnych hipoglikemii; c) określono przy zachowaniu proporcji między T1DM i T2DM z badania HAT dla pełnej populacji; d) zgodnie z odsetkami pacjentów z T1DM i T2DM w populacji docelowej (por. rozdz. 3.1)

Tabela 13.
Stosunek liczby łagodnych do ciężkich epizodów hipoglikemii

Populacja	Średnia liczba epizodów na pacjenta na rok		Stosunek liczby łagodnych do ciężkich hipoglikemii
	Łagodne hipoglikemie	Ciężkie hipoglikemie	
Analiza podstawowa (HAT – Europa Wschodnia)			
T2DM	21,5	2,2	9,8
T1DM	62,4	4,5	13,9
Średnia^b			10,8
Analiza wrażliwości (HAT – pełna populacja)			
T2DM	16,8	2,5	6,7
T1DM	68,4	4,9	14,0
Średnia^b			8,6
Analiza wrażliwości (Edridge 2015)			
T2DM	23,31	1,05	22,0
T1DM ^a	94,91	2,06	46,1
Średnia^b			28,4

a) określono przy zachowaniu proporcji między T1DM i T2DM z badania HAT dla pełnej populacji; b) zgodnie z odsetkami pacjentów z T1DM i T2DM w populacji docelowej (por. rozdz. 3.1)

W poniższej tabeli podsumowano uzyskane wyniki w zakresie liczby łagodnych i ciężkich hipoglikemii przypadających na pacjenta z co najmniej 1 epizodem hipoglikemii (Tabela 14).

Tabela 14.
Liczby epizodów łagodnych i ciężkich hipoglikemii przypadające na pacjenta z co najmniej 1 epizodem - podsumowanie

Populacja	Średnia liczba łagodnych epizodów wśród pacjentów z ≥ 1 epizodem	Stosunek liczby łagodnych do ciężkich hipoglikemii	Średnia liczba ciężkich epizodów wśród pacjentów z ≥ 1 epizodem
Analiza podstawowa (HAT – Europa Wschodnia)	48,6	10,8	4,5
Analiza wrażliwości (HAT – pełna populacja)	48,1	8,6	5,6
Analiza wrażliwości (Edridge 2015)	59,7	28,4	2,1

Na podstawie powyższych oszacowań oraz ryzyka wystąpienia hipoglikemii w zależności od wielokrotności stosowania igieł określono średnią liczbę epizodów przypadających na pacjentów stosujących igły jednokrotnie i wielokrotnie (Tabela 15).

Tabela 15.
Częstość hipoglikemii w zależności od zużycia igieł – dane przyjęte w analizie

Wykorzystanie igieł	Odsetek pacjentów ≥ 1 epizodem hipoglikemii ^a	Liczba epizodów na pacjenta na rok wśród pacjentów z ≥ 1 epizodem		Liczba epizodów na pacjenta na rok	
		Łagodne hipoglikemie	Ciężkie hipoglikemie	Łagodne hipoglikemie	Ciężkie hipoglikemie
Analiza podstawowa					
Jednokrotne użycie igieł	19%	48,6	4,5	9,5	0,9
Wielokrotne użycie igieł	33%			16,2	1,5
Analiza wrażliwości (HAT – pełna populacja)					
Jednokrotne użycie igieł	19%	48,1	5,6	9,4	1,1
Wielokrotne użycie igieł	33%			16,0	1,9
Analiza wrażliwości (Edridge 2015)					
Jednokrotne użycie igieł	19%	59,7	2,1	11,6	0,4
Wielokrotne użycie igieł	33%			19,9	0,7

a) por. rozdz. 3.2.1 Tabela 5

3.4. Użyteczności stanów zdrowia

W analizie uwzględniono wpływ sposobu stosowania igieł na efektywność w zakresie występowania hipoglikemii. W konsekwencji uwzględniono następujące parametry użyteczności stanów zdrowia:

- użyteczność stanu zdrowia pacjentów z cukrzycą – wartość bazowa bez wpływu na wyniki inkrementalne analizy
- spadki użyteczności związane z wystąpieniem epizodu łagodnej lub ciężkiej hipoglikemii.

3.4.1. Użyteczność stanu zdrowia pacjentów z cukrzycą

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 2 publikacje prezentujące średnie wartości użyteczności dla pacjentów z cukrzycą (Tabela 16).

Tabela 16.
Wartości użyteczności dla pacjentów z cukrzycą ogółem odnalezione w ramach przeszukania

Publikacja	Państwa	Typ cukrzycy	N	Średnia wartość użyteczności	Kwestionariusz	Normy	Metoda
Dudzińska 2013 [30]	Polska	2	274	0,79	EQ-5D	polskie	TTO
Golicki 2015 [31]	Polska	2	274	0,792	EQ-5D	polskie	TTO

Odnalezione publikacje, Dudzińska 2013 [30] i Golicki 2015 [31], opisywały badanie dotyczące jakości życia pacjentów z cukrzycą w Polsce. Badanie obejmowało 274 pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy byli leczeni w Klinice Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie i w poradniach diabetologicznych w Lublinie w latach 2007-2008. W badaniu zastosowano metodę pośrednią badania jakości życia, wykorzystując kwestionariusz EQ-5D z normami polskimi. Średnia wartość użyteczności dla pacjentów z tego badania wyniosła 0,792.

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

3.4.2. Spadek użyteczności związany z wystąpieniem hipoglikemii

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 15 publikacji prezentujących spadki użyteczności związane z wystąpieniem hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą. Jedną z publikacji jest przegląd systematyczny Beaudet 2014 [32]. Został przeprowadzony w celu identyfikacji badań, w których przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia chorych z powikłaniami cukrzycy. Jednym z uwzględnionych w przeglądzie powikłań była hipoglikemia, wyróżniono jej dwa stopnie: łagodną i ciężką, a dane o związanym z nią spadku użyteczności przywołano z badań: Vexiau 2008 [33], Marrett 2009 [34] oraz Currie 2006 [35]. Wszystkie trzy badania odnaleziono w ramach przeprowadzonego przeszukania i wraz z pozostałymi odnalezionymi publikacjami opisano w poniższej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Spadki użyteczności związane z hipoglikemią według odnalezionych badań

Publikacja	Państwo	Typ cukrzycy	N	Typ hipoglikemii	Spadek użyteczności	Kwestionariusz	Normy	Metoda	
Bahia 2017 [36]	Brazylia	1	214	Nocna	0,031	EQ-5D	-	-	
				Ciężka	0,050	EQ-5D	-	-	
Currie 2006 [35]	Wielka Brytania	1 i 2	1305	Objawowa	0,0142	0,0035 ^a	EQ-5D	brytyjskie	TTO
				Ciężka	0,047	0,0118 ^a	EQ-5D	brytyjskie	TTO
				Nocna	0,0084	0,0021 ^a	EQ-5D	brytyjskie	TTO

Publikacja	Państwo	Typ cukrzycy	N	Typ hipoglikemii	Spadek użyteczności	Kwestionariusz	Normy	Metoda
Evans 2013 [37]	Kanada, Niemcy, Szwecja, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone	1 i 2	8286	Łagodna lub umiarkowana dzienna	0,004	-	-	TTO
				Łagodna lub umiarkowana nocna	0,007	-	-	TTO
				Ciężka dzienna	0,057	-	-	TTO
				Ciężka nocna	0,062	-	-	TTO
Harris 2014 [38]	Kanada	1 i 2	1512	Łagodna lub umiarkowana dzienna	0,0056	-	-	TTO
			1487	Łagodna lub umiarkowana nocna	0,0076	-	-	TTO
			714	Ciężka dzienna	0,0592	-	-	TTO
			744	Ciężka nocna	0,0616	-	-	TTO
Levy 2008 [39]	Wielka Brytania, Kanada	1 i 2	51	Objawowa	0,033	-	-	TTO
Marrett 2009 [34]	USA	2	540	Łagodna	0,03	EQ-5D	USA	TTO
			442	Umiarkowana	0,09	EQ-5D	USA	TTO
			201	Ciężka	0,19	EQ-5D	USA	TTO
Marrett 2011 [40]	USA	2	540	Łagodna	0,01	EQ-5D	USA	TTO
			442	Umiarkowana	0,06	EQ-5D	USA	TTO
			156	Ciężka	0,13	EQ-5D	USA	TTO
			45	Bardzo ciężka	0,21	EQ-5D	USA	TTO
Pagkalos 2018 [41]	Grecja	2	82	Łagodna	0,018	EQ-5D-3L	brytyjskie	TTO
			68	Umiarkowana	0,043	EQ-5D-3L	brytyjskie	TTO
			15	Ciężka	0,151	EQ-5D-3L	brytyjskie	TTO
Pratipanawatr 2019 [42]	Tajlandia	2	202	Łagodna	0,156	EQ-5D-3L	-	-
				Umiarkowana	0,096	EQ-5D-3L	-	-
				Ciężka i bardzo ciężka	0,198	EQ-5D-3L	-	-
Shafie 2018 [43]	Malezja	2	99	Łagodna lub umiarkowana dzienna	0,0283	EQ-5T	-	TTO
				Łagodna lub umiarkowana nocna	0,0234	EQ-5T	-	TTO
				Ciężka dzienna	0,1938	EQ-5T	-	TTO
				Ciężka nocna	0,2801	EQ-5T	-	TTO
Shingler 2015 [44]	Wielka Brytania	2	100	Umiarkowana	0,110	EQ-5D	-	TTO
				Objawowa	0,150	EQ-5D	-	TTO
Vexiau	Francja	2	136	Łagodna	0,07	EQ-5D	-	-

Publikacja	Państwo	Typ cukrzycy	N	Typ hipoglikemii	Spadek użyteczności	Kwestionariusz	Normy	Metoda
2008 [33]				Umiarkowana	0,08	EQ-5D	-	-
				Ciężka i bardzo ciężka	0,27	EQ-5D	-	-
Yfantopoulos 2020 [45]	Grecja	2	938	Ciężka	0,050	EQ-5D-5L	brytyjskie	TTO
Zhang 2020 [46]	Chiny	2	7081	Objawowa	0,007	EQ-5D-3L	-	-
				Ciężka	0,008	EQ-5D-3L	-	-

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

Spośród odnalezionych w trakcie przeszukania badań tylko trzy, Currie 2006 [35], Evans 2013 [37] i Harris 2014 [38], raportowały spadki użyteczności dla pojedynczego epizodu hipoglikemii w stopniu łagodnym i ciężkim. W celu zachowania jedności źródła danych użytych do określenia obydwu tych parametrów w analizie zrezygnowano z uwzględnienia wyników pozostałych badań.

Badanie Currie 2006 [35] zostało przeprowadzone w Wielkiej Brytanii na liczącej 1305 osób populacji. W badaniu oceniano jakość życia pacjentów, którzy doświadczają hipoglikemii, z pośrednim wykorzystaniem skali *Hypoglycemia Fear Survey*. Oszacowane w badaniu spadki użyteczności związane były z wystąpieniem ciężkiej oraz symptomatycznej hipoglikemii. Ciężka hipoglikemia zdefiniowana została jako hipoglikemia wymagająca pomocy osób trzecich, a symptomatyczna jako łagodna lub umiarkowana hipoglikemia, niewymagająca pomocy osób trzecich. Oszacowane spadki użyteczności dotyczyły najcięższego z epizodów hipoglikemii, który był odnotowany w okresie 3 miesięcy przez rozpoczęciem badania.

Badanie Evans 2013 [37] przeprowadzono wśród 8 286 respondentów, w tym 1 696 było z Kanady, 1 607 z Niemiec, 1 635 ze Szwecji, 1 675 z Wielkiej Brytanii i 1 673 ze Stanów Zjednoczonych. Użyteczność stanów zdrowia została wyznaczona bezpośrednio metodą handlowania czasem (TTO, *time trade-off*). Raportowane spadki użyteczności są podane dla pojedynczego epizodu hipoglikemii w skali roku. W badaniu wyróżniano hipoglikemię w stopniu: umiarkowana hipoglikemia dzienna, umiarkowana hipoglikemia nocna, ciężka hipoglikemia dzienna i ciężka hipoglikemia nocna.

Badanie Harris 2014 [38] obejmowało 1696 respondentów z Kanady, którzy stanowią subpopulację z badania Evans 2013. Użyteczność stanów zdrowia została wyznaczona bezpośrednio metodą TTO. Spadki użyteczności są podane dla pojedynczego epizodu hipoglikemii w skali roku.

W analizie podstawowej wykorzystano wyniki badania Currie 2006, w którym wykorzystano kwestionariusz EQ-5D, preferowany przez Wytyczne AOTMiT. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki badania Evans 2013 (Tabela 18). Wartości użyteczności dla pojedynczego epizodu łagodnej hipoglikemii przyjęto na podstawie wartości dla łagodnej lub umiarkowanej hipoglikemii dziennej, a wartości użyteczności dla pojedynczego epizodu ciężkiej hipoglikemii przyjęto na podstawie wartości dla ciężkiego epizodu hipoglikemii dziennej.

Tabela 18.
Spadki użyteczności związane z hipoglikemią uwzględnione w analizie ekonomicznej

Wariant	Pojedynczy epizod łagodnej hipoglikemii	Pojedynczy epizod ciężkiej hipoglikemii	Źródło
Analiza podstawowa	0,0035	0,0118	Currie 2006 [35]
Analiza wrażliwości	0,004	0,057	Evans 2013 [37]

3.5. Zużycie igieł

Ocenę opłacalności decyzji o wprowadzeniu refundacji igieł do penów BD Micro-Fine™ Plus dokonano dwutorowo i uwzględniono 2 równoległe warianty analizy podstawowej (por. rozdz. 2.4):

- zgodny z AK (zgodny z definicją interwencji i komparatora w analizie klinicznej),
- realny, tj. zgodny z przewidywanym rzeczywistym zachowaniem pacjentów w przypadku refundacji igieł BD Micro-Fine™ Plus lub braku refundacji igieł do penów insulinowych/GLP-1.

Dla każdego z wariantów konieczne jest określenie:

- odsetków pacjentów stosujących igły jednokrotnie i wielokrotnie w ramieniu interwencji i komparatora (tj. w przypadku refundacji igieł BD Micro-Fine™ Plus i w przypadku braku refundacji igieł do penów insulinowych/GLP-1),
- średniego zużycia igieł dla pacjentów stosujących igły jednokrotnie i wielokrotnie.

W ramach wariantu skrajnego przyjęto, że w ramieniu komparatora 100% pacjentów stosuje igły wielokrotnie, natomiast w ramieniu interwencji 100% pacjentów stosuje igły jednokrotnie.

W celu określenia średniego zużycia igieł dla pacjentów stosujących je jednokrotnie lub wielokrotnie (przyjmując jednakowe założenie w wariacie zgodnym z AK i realnym) oraz odsetków pacjentów stosujących igły jednokrotnie lub wielokrotnie w wariacie realnym wykorzystano następujące źródła danych:

- badanie przeprowadzone przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków w 2019 r. [47, 48],
- badanie ITQ (ogólnoświatowe badanie dotyczące technik podawania insuliny, *Insulin Technique Questionnaire*) [49, 50],
- wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego (por. rozdz. A.1.4).

W badaniu przeprowadzonym w 2019 roku przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków analizowano zwyczaje pacjentów z cukrzycą w zakresie stosowania igieł do wstrzykiwania insuliny. W badaniu wzięło udział 345 chorych na cukrzycę, średni wiek pacjentów wyniósł 46 lat, natomiast średni czas od diagnozy 24 lata. Badanie zostało przeprowadzone poprzez kwestionariusze udostępnione na stronach internetowych organizacji pacjenckich.

Międzynarodowe badanie ITQ obejmowało 13 289 pacjentów leczonych insulinami, w tym 111 pacjentów z Polski. Celem badania była ocena praktyk pacjentów związanych z techniką

wstrzykiwania insuliny. W badaniu raportowano m.in. dane dotyczące dobowej liczby wstrzyknięć insuliny oraz dane dotyczące odsetka pacjentów stosujących igły wielokrotnie, przy czym raportowane dane dotyczą łącznie wszystkich pacjentów włączonych do badania (ze wszystkich analizowanych państw). Badanie ITQ jest podstawą wytycznych wielu towarzystw diabetologicznych [51].

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań dotyczących praktyki klinicznej w Polsce w zakresie wielokrotności stosowania igieł oraz wielkości ich zużycia zidentyfikowano jedno badanie, Górską-Ciebiada 2020 [51]. Celem badania była ocena techniki wstrzykiwania insuliny, satysfakcji z leczenia oraz kontroli glikemii w wyniku zastosowanej edukacji u pacjentów z T2DM. Do badania włączono 4513 pacjentów na insulinoterapii.

3.5.1. Odsetki pacjentów stosujących igły jedno- i wielokrotnie

Zgodnie z wynikami ankiety przeprowadzonej przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków obecnie (tj. w ramieniu komparatora) 90% chorych wykorzystuje igły wielokrotnie (Tabela 19).

Tabela 19.
Wykorzystanie igieł przez pacjentów z cukrzycą – wyniki ankiety przeprowadzonej przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków

Wykorzystanie igieł	Odsetek pacjentów
Jednokrotne użycie igieł	10%
Wielokrotne użycie igieł	90%

W ramieniu interwencji odsetki określono, uwzględniając dodatkowo wyniki ankiety dotyczące przyczyn wielokrotnego stosowania igieł i potencjalnego wpływu uwzględnionych czynników na zmianę zachowania chorych. 77% ankietowanych pacjentów wyraziło gotowość, aby stosować igły jednorazowo w przypadku gdyby były one refundowane (Tabela 20).

Tabela 20.
Przyczyny, które skłoniłyby ankietowanych pacjentów do jednorazowego stosowania igieł

Przyczyna	Odsetek pacjentów
Refundacja	77%
Względy medyczne	5%
Nic	3%
„Nie wiem”	3%
Inne ^a	12%

a) w tym względy ekologiczne, dostępność określonych rodzajów igieł w aptekach

W konsekwencji w ramieniu interwencji przyjęto, że jednorazowo igły stosować będzie 10% pacjentów obecnie stosujących je jednorazowo oraz 77% spośród pozostałych 90% pacjentów, którzy byłiby

skłonni do zmiany swojego zachowania w związku refundacją igieł. Łączny odsetek pacjentów stosujących igły jednorazowo w ramieniu interwencji wyniesie zatem 79,3%.

W badaniu Górską-Ciebiada 2020 raportowano dane dotyczące odsetka pacjentów stosujących igły jednokrotnie przed i po podjęciu działań edukacyjnych. W kontekście niniejszej analizy właściwe jest uwzględnienie stanu bazowego, tj. przed podjęciem działań edukacyjnych jako odzwierciedlającego stan wyedukowania populacji docelowej. W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy Górską-Ciebiada 2020 (Tabela 21).

Tabela 21.
Wykorzystanie igieł przez pacjentów z cukrzycą – Górską-Ciebiada 2020

Przyczyna	Grupa pacjentów					
	Grupa A – przed edukacją	Grupa A – po edukacji	Grupa B – przed edukacją	Grupa B – po edukacji	Łącznie – przed edukacją	Łącznie – po edukacji
Jednokrotne użycie igieł	6,7%	28,4%	8,0%	28,8%	6,9%	28,5%
Wielokrotne użycie igieł	93,3%	71,6%	92,0%	71,2%	93,1%	71,5%

Grupa A – pacjenci stosujący GensuPen; Grupa B – pacjenci stosujący inne peny do insuliny

W badaniu ITQ również raportowano odsetki pacjentów stosujących igły jednokrotnie (44,2%) i wielokrotnie (55,8%). Raportowane odsetki dotyczą jednak wszystkich uwzględnionych w badaniu państw, zatem nie stanowią adekwatnego punktu odniesienia dla Polski, w szczególności w kontekście wskazanego w ankiecie Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków aspektu finansowego jako głównego powodu stosowania igieł wielokrotnie. Odpłatność pacjentów za igły w różnych krajach może znacząco się różnić i istotnie wpływać na zachowania pacjentów.

W analizie podstawowej w wariancie realnym uwzględniono wyniki ankiety Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków ze względu na możliwość określenia na ich podstawie stosownych odsetków dla interwencji i komparatora. W analizie wrażliwości testowano wariant, w ramach którego uwzględniono wyniki badania Górską-Ciebiada 2020, przy czym odsetki dla interwencji określono analogicznie jak w analizie podstawowej. Oszacowane odsetki pacjentów stosujących igły jednokrotnie w przypadku ich refundacji na poziomie blisko 80% są zbliżone do innych państw europejskich, w których igły są obecnie refundowane – zgodnie z wynikami badania ITQ odsetki pacjentów przyznających się do wielokrotnego wykorzystywania igieł insulinowych wyniosły 14% w Holandii, 16% we Włoszech oraz 22% w Danii i Francji. W poniższej tabeli podsumowano przyjęte założenia dotyczące odsetków pacjentów stosujących igły jednokrotnie i wielokrotnie (Tabela 22).

Tabela 22.
Wykorzystanie igieł przez pacjentów z cukrzycą – dane przyjęte w analizie

Wykorzystanie igieł	Analiza podstawowa – wariant zgodny z AK		Analiza podstawowa – wariant realny		Analiza wrażliwości – wariant realny (scenariusz 4)	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
Jednokrotne użycie igieł	100%	0%	79,3%	10,0%	78,6%	6,9%
Wielokrotne użycie igieł	0%	100%	20,7%	90,0%	21,4%	93,1%

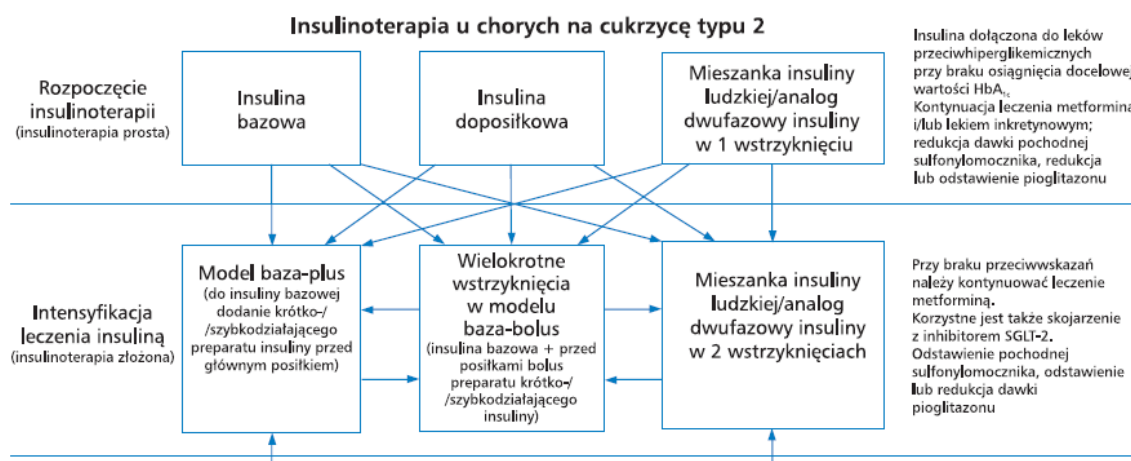
3.5.2. Średnie miesięczne zużycie igieł

Wyniki ankiety Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków wskazują, że pacjenci średnio wykonują 4,75 wstrzyknięć insuliny na dobę.

Wartość ta wydaje się zawyżona w stosunku do prawdopodobnej rzeczywistej liczby wstrzyknięć wykonywanych przez ogólną populację pacjentów z cukrzycą. Zgodnie z Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (Rysunek 2):

- u pacjentów z T1DM zalecanym modelem leczenia jest intensywina insulinoterapia z zastosowaniem pompy insulinowej lub wielokrotnych wstrzyknięć, tj. insuliny bazowej (1-2 wstrzyknięcia na dobę) oraz insuliny posiłkowej (bolus, wstrzyknięcia przed posiłkami),
- u pacjentów z T2DM algorytm postępowania ma charakter postępujący, tj.:
 - w pierwszej kolejności stosuje się insulinoterapię prostą z zastosowaniem insuliny bazowej (baza), insuliny posiłkowej (bolus) lub mieszanek insulinowych (MIX, 1 wstrzyknięcie na dobę),
 - następnie stosuje się insulinoterapię złożoną, tj. schemat insulina bazowa (1-2 wstrzyknięcia) + insulina posiłkowa (1-3 wstrzyknięcia przed posiłkami) lub mieszanki insulinowe (2 wstrzyknięcia na dobę). [18]

Rysunek 2.
Algorytm postępowania u pacjentów z T2DM leczonych insulinoterapią



Źródło: [18]

W konsekwencji liczba wstrzyknięć wyższa niż 3 jest charakterystyczna dla intensywnej insulinoterapii stosowanej u pacjentów z T1DM oraz jedynie u części pacjentów z T2DM. Opublikowane dane wskazują, że odsetek pacjentów stosujących intensywną insulinoterapię w T1DM wynosi ponad 80%, natomiast w T2DM 12-52% (Tabela 23, Tabela 24, Tabela 25) [52–54]. Jednocześnie T1DM występuje u ok. 25,9% pacjentów na insulinoterapii, a T2DM u 74,1% (por. rozdz. 3.1).

Tabela 23.
Schematy insulinoterapii stosowane przez pacjentów z cukrzycą – Witek 2012

Rodzaj leczenia	T1DM	T2DM
Bolus	90,7%	19,0%
Insulina NPH	53,6%	16,7%
LAA	24,6%	2,0%
MIX	18,9%	37,9%
Pompa insulinowa	4,7%	0,0%
Brak danych	1,1%	0,0%
Ogółem leczonych insulinami	100,0%	55,4%
Udział schematów baza+bolus wśród leczonych insulinami (z wyłączeniem pomp insulinowych)	91,3%^a	34,3%^a

a) oszacowanie przy założeniu, że pacjenci leczeni insuliną posiłkową (bolus) stosują ją albo w ramach pompy insulinowej albo w ramach schematu baza+bolus

LAA – długodziałające analogi insuliny, MIX – mieszanki insuliny

Źródło: [52]

Tabela 24.
Schematy insulinoterapii stosowane przez pacjentów z cukrzycą – Rathmann 2017

Rodzaj leczenia	Cukrzyca (T1DM + T2DM)
Bolus	8%
Konwencjonalna terapia insulinowa	30%
Insuliny bazalne (LAA) w tym:	62%
Insuliny bazalne + leki doustne	22%
Insuliny bazalne + bolus	78%
Udział schematów baza+bolus wśród leczonych insulinami (z wyłączeniem pomp insulinowych)	52,1%^a

a) oszacowanie przy założeniu, że pacjenci leczeni insuliną posiłkową (bolus) stosują ją w ramach pompy insulinowej

Źródło: [54]

Tabela 25.
Schematy insulinoterapii stosowane przez pacjentów z cukrzycą – Jakubczyk 2016

Rodzaj leczenia	Ogółem
T1DM	
Baza + bolus	56%
Pompy insulinowe	32%
MIX	12%

Rodzaj leczenia	Ogółem
Udział schematów baza+bolus wśród leczonych insulinami (z wyłączeniem pomp insulinowych)	82%
T2DM	
LAA	1%
NPH	4%
Baza + bolus	4%
MIX	24%
Doustne leki przeciwcukrzycowe (bez insuliny)	67%
Udział schematów baza+bolus wśród leczonych insulinami (z wyłączeniem pomp insulinowych)	12%

Źródło: [53]

Podsumowując powyższe, nawet gdyby przyjąć, że połowa pacjentów na insulinoterapii (pomijając pacjentów stosujących pompy insulinowe) stosuje intensywną insulinoterapię (zgodnie z oszacowaniem na podstawie Rathmann 2017), oznaczałoby to, że połowa pacjentów stosuje powyżej 3 wstrzyknięć na dobę, a połowa maksymalnie 3 wstrzyknięcia. Analiza ta wskazuje, że liczba wstrzyknięć wynikająca z ankiety nie odzwierciedla populacji wszystkich pacjentów z cukrzycą. Wniosek ten potwierdza także analiza charakterystyk pacjentów włączonych do ankiety, tj. pacjentów stosunkowo młodych (średnio w wieku 46 lat) z długim czasem od diagnozy cukrzycy (24 lata), co jest cechami bardziej charakterystycznymi dla T1DM i wskazuje na przewagę pacjentów z T1DM wśród uczestników ankiety, co jest niezgodne z częstością występowania poszczególnych typów w populacji ogólnej. Najprawdopodobniej takie zaburzenie struktury populacji ogólnej jest wynikiem sposobu przeprowadzenia ankiety, tj. w formie elektronicznej, a zatem mającej szerszy zasięg wśród młodszych pacjentów, u których częściej występuje T1DM.

W badaniu Górską-Ciebiada 2020 raportowano dane odnośnie odsetków pacjentów stosujących insulinę przed poszczególnymi posiłkami oraz wieczorem. Na podstawie tych danych oszacowano średnią liczbę wstrzyknięć na poziomie 2,52 wstrzyknięć na dobę (Tabela 26). Liczba ta dotyczy jednak jedynie pacjentów z T2DM, co oznacza, że zaniża rzeczywistą liczbę wstrzyknięć w populacji docelowej.

Tabela 26.
Dobowa liczba wstrzyknięć insuliny u pacjentów z cukrzycą – wyniki badania Górską-Ciebiada 2020

Pora dnia	Odsetek pacjentów	Liczba wstrzyknięć
Przed śniadaniem	91,2%	1
Przed obiadem	41,3%	1
Przed kolacją	84,6%	1
Przed snem	34,6%	1
Łącznie		2,52

Liczba wstrzyknięć była raportowana również w badaniu ITQ (Tabela 27). W badaniu tym 34% pacjentów miało T1DM, a 45% pacjentów stosowało intensywną insulinoterapię (tj. co najmniej 4 wstrzyknięcia insuliny na dobę). Charakterystyka populacji tego badania odzwierciedla zatem w większym stopniu rzeczywistą strukturę populacji pacjentów z cukrzycą. Średnia liczba wstrzyknięć w badaniu wyniosła 3,04.

Tabela 27.
Dobowa liczba wstrzyknięć insuliny u pacjentów z cukrzycą – wyniki badania ITQ

Liczba wstrzyknięć	Odsetek pacjentów
1	16%
2	26%
3	13%
4	33,7%
5	7,7%
6	2,1%
7	0,7%
>7	0,7%

Biorąc pod uwagę, że badanie ITQ w największym stopniu odzwierciedla strukturę populacji docelowej w analizie podstawowej uwzględniono wyniki tego badania. W analizie wrażliwości testowano skrajne wartości z badania ankietowego oraz badania Górską-Ciebiada 2020.

Miesięczne zużycie igieł przez pacjenta stosującego je jednokrotnie wyniesie zatem w analizie podstawowej 92,53. W przypadku pacjentów stosujących igły wielokrotnie konieczne jest określenie średniej liczby wstrzyknięć wykonywanych jedną igłą. Oszacowanie takie przeprowadzono na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków (Tabela 28).

Tabela 28.
Liczba wstrzyknięć wykonywanych jedną igłą – wyniki badania Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków

Krotność wykorzystania igły	Odsetek pacjentów	Średnia krotność
2-5	29,0%	3,5
5-10	28,0%	7,5
10-15	15,0%	12,5
>15	28,0%	17,5
		9,9

Pacjenci stosujący igły wielokrotnie wykorzystują jedną igłą na średnio 9,9 wstrzyknięć, co oznacza, że przy założeniu 3,04 wstrzyknięć na dobę (jak w analizie podstawowej) zużywają miesięcznie 9,36 igieł. Szczegółowe zestawienie przyjętych wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 29).

Tabela 29.
Miesięczne zużycie igieł – dane przyjęte w analizie

Wykorzystanie igieł	Liczba wstrzyknięć dziennie	Miesięczne zużycie igieł
Analiza podstawowa		
Jednokrotne użycie igieł	3,04	92,53
Wielokrotne użycie igieł		9,36
Analiza wrażliwość (wariant minimalny, scenariusz 5a)		
Jednokrotne użycie igieł	2,52	76,70
Wielokrotne użycie igieł		7,76
Analiza wrażliwość (wariant maksymalny, scenariusz 5b)		
Jednokrotne użycie igieł	4,75	144,58
Wielokrotne użycie igieł		14,62

3.5.3. Podsumowanie

Podsumowując powyższe rozważania, oszacowano średnią liczbę igieł stosowanych miesięcznie w ramieniu interwencji i komparatora zgodnie z założeniami przedstawionymi powyżej. Wyniki oszacowania przedstawiono poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Zużycie igieł – podsumowanie scenariuszy w wariacie realnym

Interwencja	Wykorzystanie igieł	Wariant realny		Wariant zgodny z AK	
		Liczba igieł miesięcznie	Odsetek	Liczba igieł miesięcznie	Odsetek
Analiza podstawowa (wariant realny)					
Interwencja	Jednokrotne użycie igieł	92,53	79,3%	92,53	100,0%
	Wielokrotne użycie igieł	9,36	20,7%	9,36	0,0%
	Średnia	75,31		92,53	
Komparator	Jednokrotne użycie igieł	92,53	10,0%	92,53	0,0%
	Wielokrotne użycie igieł	9,36	90,0%	9,36	100,0%
	Średnia	17,67		9,36	
Analiza wrażliwości (2,52 wstrzyknięcia dziennie, scenariusz 5a)					
Interwencja	Jednokrotne użycie igieł	76,70	79,3%	76,70	100,0%
	Wielokrotne użycie igieł	7,76	20,7%	7,76	0,0%
	Średnia	62,43		76,70	
Komparator	Jednokrotne użycie igieł	76,70	10,0%	76,70	0,0%
	Wielokrotne użycie igieł	7,76	90,0%	7,76	100,0%
	Średnia	14,65		7,76	

Interwencja	Wykorzystanie igieł	Wariant realny		Wariant zgodny z AK	
		Liczba igieł miesięcznie	Odsetek	Liczba igieł miesięcznie	Odsetek
Analiza wrażliwości (4,75 wstrzyknięć dziennie, scenariusz 5b)					
Interwencja	Jednokrotne użycie igieł	144,58	79,3%	144,58	100,0%
	Wielokrotne użycie igieł	14,62	20,7%	14,62	0,0%
	Średnia	117,68		144,58	
Komparator	Jednokrotne użycie igieł	144,58	10,0%	144,58	0,0%
	Wielokrotne użycie igieł	14,62	90,0%	14,62	100,0%
	Średnia	27,61		14,62	
Analiza wrażliwości (alternatywne odsetki, scenariusz 4)					
Interwencja	Jednokrotne użycie igieł	92,53	78,6%	–	–
	Wielokrotne użycie igieł	9,36	21,4%	–	–
	Średnia	74,72		–	
Komparator	Jednokrotne użycie igieł	92,53	6,9%	–	–
	Wielokrotne użycie igieł	9,36	93,1%	–	–
	Średnia	15,11		–	

Zgodnie z informacjami Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków, do jednego opakowania, zawierającego 5 wkładów insulinowych dołączane są bezpłatne próbki igieł w liczbie 5 sztuk [55]. W konsekwencji, w niniejszej analizie uwzględniono, że część spośród oszacowanego powyżej zużycia igieł jest pokrywana przez igły dołączane do preparatów insuliny. Biorąc pod uwagę zawartość pojedynczych wkładów (dawka 100 IU/ml i wielkość wkładu równa 3 ml), pacjent ma bezpłatny dostęp do 1 igły na 300 IU insuliny. W konsekwencji, uwzględniając średnią dawkę dobową insuliny wynoszącą 41,64 IU (por. rozdz. 3.6) pacjent otrzymuje bezpłatnie 51 igieł w skali roku. Założenie powyższe dotyczy ramienia komparatora. Objęcie refundacją igieł BD Micro-Fine™ Plus skutkować będzie zmniejszeniem wielkości dawki insuliny (por. rozdz. 3.2 i 3.6), co przełoży się na odpowiednią redukcję liczby otrzymywanych bezpłatnych igieł. Ponadto, biorąc pod uwagę, że bezpłatne igły dołączane do opakowań są przez większość podmiotów odpowiedzialnych dla insulin kupowane od innych producentów, można się spodziewać, że refundacja igieł dla pacjentów skutkować będzie zaprzestaniem dołączania igieł przez te podmioty. Przyjęto, że w przypadku refundacji igieł BD Micro-Fine™ Plus bezpłatne igły dostarczane będą jedynie do insulin podmiotu NovoNordisk (tj. Mixtard 30 Penfill, Mixtard 40 Penfill, Mixtard 50 Penfill, Actrapid Penfill, Fiasp, NovoMix 30 Penfill, NovoMix 50 Penfill, NovoRapid, NovoRapid Penfill, Insulatard Penfill, Tresiba FlexTouch, Tresiba Penfill, Ryzodeg, Levemir), który jest jednocześnie producentem igieł. Udział insulin NovoNordisk w całkowitej sprzedaży insulin określono na podstawie danych NFZ o wielkości sprzedaży za 2019 rok na poziomie 38%.

3.6. Dawkowanie insuliny

Średnią dawkę insuliny określono na podstawie Raportu NFZ dot. cukrzycy [14]. Zgodnie z raportowanymi danymi w 2013 roku pacjenci przyjmujący insulinę przeciętnie realizowali recepty na 355 DDD, a w 2018 roku liczba ta wzrosła do 380 DDD. W konsekwencji średnia dobową dawką insuliny wyniosła 0,97 DDD i 1,04 DDD odpowiednio w 2013 i 2018 roku. Biorąc pod uwagę, że DDD dla preparatów insuliny wynosi 40 IU [56], średnia dobową dawką insuliny wyniosła 38,90 IU w 2013 roku i 41,64 IU w 2018 roku. W niniejszej analizie przyjęto najbardziej aktualne dane za 2018 rok. W celu określenia średniej dawki w podziale na pacjentów stosujących igły jednokrotnie lub wielokrotnie uwzględniono dane dotyczące sposobu stosowania igieł w ramach aktualnej praktyki przez pacjentów (por. rozdz. 3.5, Tabela 19) oraz różnicę w dawkowaniu dla tych pacjentów przyjętą na podstawie wyników analizy klinicznej (por. rozdz. 3.2, Tabela 6). Dawki dla poszczególnych grup pacjentów wyznaczono tak, aby średnia dawka dobową wyniosła 41,64 IU (Tabela 31).

Tabela 31.
Dawkowanie insuliny – dane przyjęte w analizie podstawowej

Wykorzystanie igieł	Odsetek pacjentów	Dawka dobową [IU]
Jednokrotne użycie igieł	10%	38,94
Wielokrotne użycie igieł	90%	41,94
Średnia		41,64

Analogicznie określono średnie dawki na potrzeby analiz wrażliwości dotyczących efektywności interwencji:

- dla pacjentów z lipohipertrofią i bez lipohipertrofii (scenariusze 6a i 6b, por. rozdz. 3.2, Tabela 8),
- w przypadku przyjęcia braku różnic w wielkości dawki między pacjentami stosującymi igły jednokrotnie lub wielokrotnie (scenariusz 7, por. rozdz. 3.2.1).

Przyjęte założenia przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 32, Tabela 33).

Tabela 32.
Dawkowanie insuliny – dane przyjęte w analizie wrażliwości (scenariusze 6a i 6b)

Obecność lipohipertrofii	Odsetek pacjentów	Dawka dobową [IU]
Efektywność na podstawie metaanalizy (scenariusz 6a)		
Lipohipertrofia	49% ^a	45,13
Brak lipohipertrofii	51%	38,27
Średnia		41,64
Efektywność na podstawie Gentile 2020 (scenariusz 6b)		
Lipohipertrofia	80% ^b	44,21

Obecność lipohipertrrofii	Odsetek pacjentów	Dawka dobową [IU]
Brak lipohipertrrofii	20%	31,61
Średnia		41,64

a) 10% pacjentów stosujących igły jednokrotnie (Tabela 19), spośród których 37% ma lipohipertrrofie (51% * 0,74, Tabela 7) oraz 90% pacjentów stosujących igły wielokrotnie (Tabela 19), spośród których 51% ma lipohipertrrofie (Tabela 7);
b) 10% pacjentów stosujących igły jednokrotnie (Tabela 19), spośród których 4% ma lipohipertrrofie (Tabela 7) oraz 90% pacjentów stosujących igły wielokrotnie (Tabela 19), spośród których 88% ma lipohipertrrofie (Tabela 7)

Tabela 33.
Dawkowanie insulin – dane przyjęte w analizie wrażliwości (scenariusz 7)

Wykorzystanie igieł	Odsetek pacjentów	Dawka dobową [IU]
Jednokrotne użycie igieł	10%	41,64
Wielokrotne użycie igieł	90%	41,64
Średnia		41,64

3.7. Koszty

3.7.1. Koszty igieł BD Micro-Fine™ Plus

[REDACTED] Założono, że w przypadku objęcia refundacją igły BD Micro-Fine™ Plus finansowane będą w ramach nowej grupy limitowej (uzasadnienie przedstawiono w analizie wpływu na budżet [10]) na wykazie A3 wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę. Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [4] w niniejszej analizie przyjęto, że [REDACTED]

W poniższej tabeli (Tabela 34) przedstawiono wnioskowaną cenę igieł BD Micro-Fine™ Plus uwzględnioną w analizie. Przy wyznaczaniu cen hurtowych brutto za opakowania igieł BD Micro-Fine™ Plus zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi, przyjęto wartości podatku VAT i marży hurtowej na poziomie odpowiednio 8% i 5%, a także marżę detaliczną na poziomie wynikającym z ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Tabela 34.
Cena igieł BD Micro-Fine™ Plus

Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ
Igły BD Micro-Fine™ Plus, 100 szt., rozmiar 5 mm x 0,25 mm (31G)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Igły BD Micro-Fine™ Plus, 100 szt., rozmiar 8 mm x 0,30 mm (30G)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted content]

3.7.2. Koszty innych igieł

W analizie uwzględniono koszty igieł do penów. Igły nie są objęte refundacją, a zatem cały ich koszt jest ponoszony przez pacjentów. Koszt jednej igły został wyznaczony na podstawie cen dostępnych w aptekach internetowych (Tabela 36).

Tabela 36.
Koszty pozostałych igieł

Apteka internetowa	Rodzaj igieł	Liczba sztuk	Cena za opak. [zł]	Cena 1 igły [zł]
apteka-gemini.pl [57]	INSUPEN, 32 g, 0,23 x 8 mm, 100 sztuk	100	54,99	0,55
	INSUPEN, 30g, 0,30 x 8 mm, 100 sztuk	100	52,99	0,53
	INSUPEN, 29g, 0,33 x 12 mm, 100 sztuk	100	52,89	0,53
	INSUPEN, 31g, 0,25 x 8 mm, 100 sztuk	100	60,99	0,61
	INSUPEN, 31g, 0,25 x 6 mm, 100 sztuk	100	59,99	0,60
	INSUPEN, 32g, 0,23 x 6 mm, 100 sztuk	100	63,99	0,64
	INSUPEN, 33g, 0,20 x 4mm, 100 szt	100	69,99	0,70
apteka-melissa.pl [58]	INSUPEN, 33g, 0,20 x 4mm, 100 szt	100	69,89	0,70
	INSUPEN, 32g, 0,23 x 4mm, 100 szt	100	52,39	0,52
	INSUPEN, 32g, 0,23 x 6mm, 100 szt	100	54,69	0,55
	INSUPEN, 31g, 0,25 x 5mm, 100 szt	100	49,39	0,49

Apteka internetowa	Rodzaj igieł	Liczba sztuk	Cena za opak. [zł]	Cena 1 igły [zł]
	INSUPEN, 31g, 0,25 x 6mm, 100 szt	100	54,89	0,55
	INSUPEN, 29g, 0,33 x 12mm, 100 szt	100	52,89	0,53
i-apteka.pl [59]	INSUPEN 31g, 0,25 x 8mm, 100 szt	100	70,95	0,71
	INSUPEN 30g, 0,3 x 8mm, 100 szt	100	74,82	0,75
	INSUPEN 32g, 0,23 x 6mm, 100 szt	100	74,75	0,75
	INSUPEN 33g, 0,20 x 4mm, 100 szt	100	99,45	0,99
diabetyk24.pl [60]	Clickfine 29G, 0,33 x 12mm, 100 szt	100	60,00	0,60
	Clickfine 29G, 0,33 x 10mm, 100 szt	100	60,00	0,60
	INSUPEN 33G, 0,20 x 4mm, 100 szt	100	79,99	0,80
	INSUPEN 32G, 0,23 x 4mm, 100 szt	100	59,90	0,60
	Verifine 33G, 0,20 x 4mm, 100 szt	100	70,00	0,70
	Verifine 32G, 0,23 x 4mm, 100 szt	100	55,00	0,55
	Verifine 32G, 0,23 x 5mm, 100 szt	100	49,00	0,49
	Droplet® 32G, 0,23 x 4mm, 100 szt	100	55,00	0,55
	Droplet® 32G, 0,23 x 5mm, 100 szt	100	49,00	0,49
	Droplet® 31G, 0,25 x 5mm, 100 szt	100	49,00	0,49
	Droplet® 32G, 0,23 x 8mm, 100 szt	100	39,00	0,39
	Droplet® 31G, 0,25 x 8mm, 100 szt	100	39,00	0,39
doz.pl [61]	INSUPEN 30g, 0,3 x 8mm, 100 szt	100	52,99	0,53
	INSUPEN 32g, 0,23 x 8mm, 100 szt	100	54,99	0,55
	INSUPEN 31g, 0,25 x 5mm, 100 szt	100	49,99	0,49
	INSUPEN 32g, 0,23 x 4mm, 100 szt	100	52,99	0,53
	INSUPEN 32g, 0,23 x 6mm, 100 szt	100	63,99	0,64
	INSUPEN 33g, 0,2 x 4mm, 100 szt	100	69,99	0,70
Średni koszt igły				0,59

3.7.3. Koszty insuliny

Koszty jednostkowe insuliny określono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. [62]. Większość preparatów insuliny dostępnych jest bezpłatnie dla pacjentów powyżej 75. roku życia w ramach Listy S. W celu określenia udziału pacjentów w wieku 75+ w sprzedaży poszczególnych preparatów insuliny wykorzystano dane raportowane w Statystykach NFZ [63] za 2018 rok (najnowsze dostępne dane) dotyczące liczby sprzedanych opakowań pacjentom z / bez uprawnienia 75+. Następnie oszacowano średni jednostkowy koszt insuliny, uwzględniając dane dotyczące wielkości sprzedaży za 2019 rok [56].

Od września 2020 roku większość preparatów insuliny dostępna jest również bezpłatnie dla kobiet w ciąży. Niemniej jednak ze względu na krótki czas refundacji i w konsekwencji brak danych pozwalających na określenie wielkości refundacji w tej grupie pacjentów nie uwzględniono bezpłatnej refundacji insuliny u kobiet w ciąży. Takie podejście jest konserwatywne, gdyż nieznacznie zaniża koszt insuliny z perspektywy płatnika publicznego przy wyższej dawce insuliny w ramieniu komparatora (por. rozdz. 3.2 i 3.6).

Koszty insuliny zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszty insulin

Nazwa leku	Kod EAN	Wielkość opak. [IU]	Cena za 100 IU [zł]			Udział w sprzedaży (2018)		Średnia cena za 100 IU [zł]		Sprzedaż LDD (2019)
			Persp. NFZ+ MZ < 75 lat	Persp. NFZ +MZ ≥ 75 lat	Persp. NFZ+ MZ+ pacjent	Bez uprawnień 75+	Z uprawnieniem 75+	Persp. NFZ + MZ	Persp. NFZ + MZ + pacjent	
Mixtard 50 Penfill	5909990348121	1500	6,13	6,39	6,39	67%	33%	6,21	6,39	2 283 330
Actrapid Penfill	5909990237920	1500	6,13	6,39	6,39	79%	21%	6,18	6,39	7 999 988
Insuman Rapid	5909990914715	1500	6,13	6,84	6,84	84%	16%	6,24	6,84	40 718
Insuman Comb 25	5909990915613	1500	6,13	6,84	6,84	71%	29%	6,33	6,84	64 065
Mixtard 30 Penfill	5909990238323	1500	6,13	6,39	6,39	61%	39%	6,23	6,39	13 602 293
Mixtard 40 Penfill	5909990347124	1500	6,13	6,39	6,39	60%	40%	6,23	6,39	1 541 820
POLHUMIN MIX - 2	5909991022921	1500	6,13	6,39	6,39	77%	23%	6,19	6,39	178 050
POLHUMIN MIX - 3	5909991023027	1500	6,13	6,39	6,39	74%	26%	6,20	6,39	6 576 645
POLHUMIN MIX - 4	5909991023126	1500	6,13	6,39	6,39	77%	23%	6,19	6,39	406 733
POLHUMIN MIX - 5	5909991023324	1500	6,13	6,39	6,39	79%	21%	6,18	6,39	1 261 185
Fiasp	5909991306298	1500	6,13	8,62	8,62	86% ^a	14% ^a	6,47	8,62	0
Fiasp	5909991378059	1000	6,07	8,04	8,04	86% ^a	14% ^a	6,34	8,04	0
NovoMix 30 Penfill	5909990879915	1500	6,13	8,96	8,96	64%	36%	7,14	8,96	22 517 258
NovoMix 50 Penfill	5909990614981	1500	6,13	9,07	9,07	67%	33%	7,10	9,07	5 313 788
NovoRapid	5909991369668	1000	6,07	7,98	7,98	86%	14% ^a	6,34	7,98	0
NovoRapid Penfill	5909990451814	1500	6,13	8,93	8,93	86%	14%	6,51	8,93	29 698 388
Apidra	5909990008575	1500	6,13	8,40	8,40	96%	4%	6,22	8,40	343 973
Apidra	5909990008483	1000	6,07	8,57	8,57	97%	3%	6,15	8,57	14 480
Apidra SoloStar	5909990617197	1500	6,13	8,41	8,41	88%	12%	6,40	8,41	8 426 768

Nazwa leku	Kod EAN	Wielkość opak. [IU]	Cena za 100 IU [zł]			Udział w sprzedaży (2018)		Średnia cena za 100 IU [zł]		Sprzedaż LDD (2019)
			Persp. NFZ+ MZ < 75 lat	Persp. NFZ +MZ ≥ 75 lat	Persp. NFZ+ MZ+ pacjent	Bez uprawnień 75+	Z uprawnieniem 75+	Persp. NFZ + MZ	Persp. NFZ + MZ + pacjent	
GENSULIN M30 (30/70)	5909990853014	1000	6,07	6,53	6,53	60%	40%	6,26	6,53	4 835
GENSULIN M30 (30/70)	5909990853113	1500	6,13	6,50	6,50	71%	29%	6,24	6,50	18 179 340
GENSULIN M40 (40/60)	5909990853311	1500	6,13	6,50	6,50	71%	29%	6,24	6,50	1 373 933
GENSULIN M50 (50/50)	5909990853519	1500	6,13	6,50	6,50	75%	25%	6,22	6,50	3 585 671
GENSULIN N	5909990852314	1000	6,07	6,53	6,53	84%	16%	6,15	6,53	5 355
GENSULIN N	5909990852413	1500	6,13	6,50	6,50	84%	16%	6,19	6,50	7 802 689
GENSULIN R	5909990852017	1000	6,07	6,53	6,53	79%	21%	6,17	6,53	5 580
GENSULIN R	5909990852116	1500	6,13	6,50	6,50	83%	17%	6,19	6,50	11 160 863
Humulin M3 (30/70)	5909990246014	1500	6,13	6,60	6,60	68%	32%	6,28	6,60	8 531 100
Humulin N	5909990246717	1500	6,13	6,60	6,60	86%	14%	6,19	6,60	7 533 345
Humulin R	5909990247011	1500	6,13	6,60	6,60	82%	18%	6,21	6,60	5 334 015
Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu	5909990672448	1500	6,13	6,48	6,48	86%	14%	6,17	6,48	2 870 063
Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu	5909990672585	1500	6,13	6,48	6,48	72%	28%	6,22	6,48	1 999 028
Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu	5909990672363	1500	6,13	6,48	6,48	84%	16%	6,18	6,48	1 350 465
POLHUMIN N	5909991022525	1500	6,13	6,39	6,39	85%	15%	6,16	6,39	3 202 253
POLHUMIN R	5909991022822	1500	6,13	6,39	6,39	84%	16%	6,17	6,39	3 509 078
Insulin Lispro Sanofi	5909991333553	3000	6,13	6,61	6,61	95%	5%	6,15	6,61	9 358 913
Lipolog	5909990005482	1000	6,07	7,06	7,06	97% ^b	3% ^b	6,10	7,06	130

Nazwa leku	Kod EAN	Wielkość opak. [IU]	Cena za 100 IU [zł]			Udział w sprzedaży (2018)		Średnia cena za 100 IU [zł]		Sprzedaż LDD (2019)
			Persp. NFZ+ MZ < 75 lat	Persp. NFZ +MZ ≥ 75 lat	Persp. NFZ+ MZ+ pacjent	Bez uprawnienia 75+	Z uprawnieniem 75+	Persp. NFZ + MZ	Persp. NFZ + MZ + pacjent	
Liprolog	5909990005536	3000	6,13	6,61	6,61	97%	3%	6,14	6,61	14 430 780
Liprolog KwikPen	5999885490165	3000	6,13	6,51	6,51	97% ^b	3% ^b	6,14	6,51	198 360
Humalog	5909990692422	1500	6,13	8,87	8,87	86%	14%	6,51	8,87	12 137 036
Humalog Mix25	5909990455010	1500	6,13	8,92	8,92	66%	34%	7,08	8,92	6 858 075
Humalog Mix50	5909990455614	1500	6,13	8,92	8,92	68%	32%	7,03	8,92	4 490 153
Insulatard Penfill	5909990348923	1500	6,13	6,39	6,39	82%	18%	6,17	6,39	13 119 105
Insuman Basal	5909990915019	1500	6,13	6,84	6,84	79%	21%	6,28	6,84	79 073
Tresiba FlexTouch	5909991107864	1800	7,14	14,01	14,01	100%	0%	7,14	14,01	247 425
Tresiba Penfill	5909991107833	1500	7,14	14,12	14,12	100%	0%	7,14	14,12	574 958
Ryzodeg	5909991371562	1500	7,14	11,63	11,63	100%	0%	7,14	11,63	0
Levemir	5909990005741	1500	7,14	14,43	14,43	84%	16%	8,31	14,43	2 180 336
Abasaglar	5909991201982	3000	7,14	10,20	10,20	87%	13%	7,53	10,20	6 172 335
Lantus	5909990895717	1500	7,14	13,06	13,06	89%	11%	7,77	13,06	278 726
Lantus	5909990617555	1500	7,14	13,06	13,06	87%	13%	7,94	13,06	7 587 656
Toujeo	5909991231538	4500	7,14	11,74	11,74	88%	12%	7,67	11,74	7 545 166
Średnia								6,54	7,84	

a) brak danych dla 2018 roku, założono jak dla NovoRapid Penfill; b) brak danych dla 2018 roku, założono jak dla Liprolog 3000 IU

3.7.4. Koszty hipoglikemii

Koszty związane z terapią hipoglikemii są zależne od stopnia ciężkości powikłania. W analizie założono, że koszt łagodnej hipoglikemii wynosi 0 zł, co jest zgodne z podejściem stosowanym w innych analizach dla cukrzycy ocenianych przez AOTMiT [64–68] oraz założeniem konserwatywnym.

W celu określenia kosztów hipoglikemii ciężkich przeprowadzono przegląd systematyczny polskich badań kosztowych. Szczegóły przeprowadzonej strategii przedstawiono w rozdz. A.1.4. W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 3 publikacje: Jakubczyk 2015 [69], Jakubczyk 2016 [53] i Grzeszczak 2012 [70].

W ramach badania Jakubczyk 2015 przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę badań dotyczących zużycia zasobów w leczeniu epizodów ciężkiej hipoglikemii. W ramach badania Jakubczyk 2016 wykorzystano wyniki publikacji Jakubczyk 2015 i oszacowano koszty związane z pojedynczym epizodem ciężkiej hipoglikemii w 9 europejskich państwach, w tym w Polsce. W publikacji oszacowano zarówno koszty w skali krajów, jak i koszty pojedynczych epizodów.

W badaniu Grzeszczak 2012 przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla porównania saksagliptyny i insuliny NPH w terapii T2DM. W analizie uwzględniono koszty leczenia ciężkiej hipoglikemii. Nie podano jednak szczegółów dotyczących obliczeń, a jedynie informację, że uwzględniono koszty związane z hospitalizacją, oddziałem ratunkowym oraz wizytami lekarskimi.

W wyniku niesystematycznego przeszukania zidentyfikowano ponadto raport *Hipoglikemia i jej następstwa wielowymiarowa analiza problemu* [71] przeprowadzony pod patronatem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego przez firmę HealthQuest. Wyniki raportu były prezentowane również podczas posiedzenia Parlamentarnego Zespołu ds. cukrzycy w dniu 22 marca 2018 roku [72, 73]. Jednym z elementów raportu była analiza kosztów hipoglikemii w Polsce. Na potrzeby raportu zidentyfikowano 6 publikacji kosztowych, w tym Jakubczyk 2016 i Grzeszczak 2012 oraz Widz 2012 [74], Hałdaś 2015 [75], Rutkowski 2015 [76] oraz Holko 2011 [77]. Koszty hipoglikemii raportowane w zidentyfikowanych publikacjach zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 38).

Dodatkowo, przeanalizowano dane kosztowe dla hipoglikemii uwzględnione w analizach ekonomicznych dla cukrzycy ocenianych przez AOTMiT w latach 2017-2020. Wyniki zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 39).

Tabela 38.
Koszty ciężkiej hipoglikemii – dane z opublikowanych badań kosztowych

Badanie	Koszt	Uwzględnione koszty
Jakubczyk 2016	321 zł ^a	Koszty bezpośrednie
Grzeszczak 2012	597 zł	Koszty związane z hospitalizacją, oddziałem ratunkowym oraz wizytami lekarskimi

Badanie	Koszt	Uwzględnione koszty
Holko 2011	1360 zł	Koszty hospitalizacji
Haldaś 2015	117,18 zł	Koszty bezpośrednie
Rutkowski 2015	815 zł	Hipoglikemia niewymagająca hospitalizacji, koszty pośrednie
Widz 2012	3 113 zł	Koszty bezpośrednie i pośrednie

a) wartość 72,17 EUR z publikacji przeliczona zgodnie z kursem 1 EUR = 4,449 zł; b) wartość 699,77 EUR z publikacji przeliczona zgodnie z kursem 1 EUR = 4,449 zł

Tabela 39.
Koszty ciężkiej hipoglikemii – dane z analiz ekonomicznych ocenianych przez AOTMiT

Badanie	Koszt		Źródło
	Persp. NFZ + MZ	Persp. NFZ + MZ + pacjent	
Analiza ekonomiczna dla dulaglutynu (Trulicity®) [68]	350,24 zł	353,35 zł	Oszacowane na podstawie AWA Lantus 2014, AWA Levemir 2014, AWA Invokana 2014 z uwzględnieniem inflacji
Analiza ekonomiczna dla kanagliflozyny (Invokana®) [64]	369,95 zł	373,24 zł	Oszacowane na podstawie AWA Lantus 2014, AWA Levemir 2014, AWA Invokana 2014 z uwzględnieniem inflacji
Analiza ekonomiczna dla dapagliflozyny (Forxiga®) [65]	-	692 zł (zakończona zgonem)	Na podstawie publikacji Grzeszczak 2012 z uwzględnieniem inflacji
Analiza ekonomiczna dla insuliny degludec/aspart (Ryzodeg®) [66]	116,80 zł	119,93 zł	Oszacowanie własne
Analiza ekonomiczna dla insuliny aspart (Fiasp®) [67]	121,62 zł	122,27 zł	Na podstawie publikacji Haldaś 2015 z uwzględnieniem inflacji

W celu oszacowania kosztów leczenia epizodu ciężkiej hipoglikemii na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano dane z publikacji Jakubczyk 2016 ze względu na opisanie w badaniu szczegółowych danych dotyczących zużycia zasobów i w konsekwencji możliwość oszacowania kosztu hipoglikemii na podstawie kosztów jednostkowych z aktualnych danych NFZ i MZ.

Zgodnie z metodyką zastosowaną w publikacji Jakubczyk 2016 przyjęto, że w zależności od stopnia ciężkości epizodu ciężkiej hipoglikemii, pacjenci wymagają leczenia szpitalnego, pozaszpitalnego lub domowego. Odsetki pacjentów wymagające poszczególnych rodzajów leczenia zostały określone w wyniku przeglądu systematycznego opisanego w publikacji Jakubczyk 2015 (Tabela 40).

Tabela 40.
Koszty leczenia ciężkiej hipoglikemii – rodzaje leczenia

Typ leczenia	Odsetek pacjentów
Leczenie szpitalne	9,97%
Leczenie pozaszpitalne	22,30%
Leczenia domowe	67,73%

W poniższej tabeli zestawiono dane o zużyciu zasobów z publikacji Jakubczyk 2016 (Tabela 41). W analizie uwzględniono dane specyficzne dla polskiej populacji raportowane w publikacji na podstawie konsultacji z ekspertami klinicznymi.

Tabela 41.
Koszty leczenia ciężkiej hipoglikemii – zużycie zasobów

Kategoria	Odsetek pacjentów	Liczba jednostek
Leczenie szpitalne		
Hospitalizacja	100%	1
Transport	34%	1
Leczenie pozaszpitalne		
Wizyta na SOR	33%	1
Wizyta w ramach POZ	17%	1
Wizyta domowa lekarza w ramach POZ	17%	1
Transport	30%	1
Leczenia domowe		
Testy paskowe	100%	1
Glukagon	30%	1

POZ – Podstawowa Opieka Zdrowotna, SOR – Szpitalny Oddział Ratunkowy

W niniejszej analizie nie uwzględniono następujących kategorii kosztowych:

- transport – kategoria ta zalicza się do kosztów bezpośrednich niemedyceńskich, które nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie,
- wizyta na SOR – leczenie na SOR jest rozliczane w formie ryczałtów [78],
- wizyta w ramach POZ – leczenie w ramach POZ rozliczane jest w ramach stawki kapitałowej i nie zależy od liczby wizyt przypadających na pojedynczego pacjenta.

Koszty hospitalizacji określono na podstawie Statystyk NFZ. Uwzględniono przy tym grupę JGP K35 *Cukrzyca z powikłaniami i inne stany hipoglikemiczne* (Tabela 42).

Tabela 42.
Koszt hospitalizacji związanej z epizodem ciężkiej hipoglikemii

Grupa JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji
K35 Cukrzyca z powikłaniami i inne stany hipoglikemiczne	2 693,96 zł

Koszty glukagonu określono na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2020 r. [62] (Tabela 43). W obliczeniach uwzględniono brak odpłatności za opakowanie glukagonu dla pacjentów powyżej 75. roku życia. W celu określenia odsetka pacjentów powyżej 75. r.ż. wykorzystano dane raportowane w ramach Statystyk NFZ [63]. Dostępne dane obejmują okres od stycznia 2017 r. do grudnia 2018 r., przy czym glukagon dostępny był bezpłatnie dla pacjentów w wieku 75+ od maja

2018. W konsekwencji uwzględniono udział odpowiednich grup wiekowych pacjentów w okresie od maja do grudnia 2018 r.

Tabela 43.
Koszt glukagonu

Nazwa leku	Grupa pacjentów	Cena detaliczna [zł]	Odpłatność pacjenta [zł]	Cena za opak. [zł]		Liczba sprzedanych opakowań (05-12.2018)	Udział
				Persp. NFZ + MZ	Persp. NFZ + MZ + pacjent		
GlucaGen 1 mg HypoKit	< 75 r.ż.	64,34	3,20	61,14	64,34	34 104	95%
	≥ 75 r.ż.		0,00	64,34	64,34	1 801	5%
	Średnia			61,30	64,34		

Koszty testów paskowych określono na podstawie danych NFZ, co pozwoliło na określenie średniej odpłatności NFZ z uwzględnieniem różnych poziomów odpłatności dla pacjentów stosujących paski cukrzycowe w zależności od typu cukrzycy i liczby wstrzyknięć insuliny w ciągu doby (Tabela 44).

Tabela 44.
Koszt testów paskowych

Nazwa leku	Kwota refundacji (07.2019-06.2020) [zł]	Odpłatność pacjenta (07.2019-06.2020) [zł]	Liczba sprzedanych opakowań (07.2019-06.2020)	Cena NFZ + MZ [zł]	Cena NFZ + MZ + pacjent [zł]
Abra	25 655 124	8 818 177	900 092	0,57	0,77
Accu-Chek Active	29 525 437	8 540 180	998 034	0,59	0,76
Accu-Chek Performa	106 584 891	25 090 699	3 424 531	0,62	0,77
BTM SuperCheck 1 paski testowe	44 676	17 428	1 793	0,50	0,69
CareSense N	653 168	190 990	23 004	0,57	0,73
Contour Plus	132 132 624	34 411 941	4 231 591	0,62	0,79
Contour TS paski testowe	20 478 162	6 533 181	688 941	0,59	0,78
DIAGNOSTIC GOLD STRIP	33 520 986	10 952 325	1 157 641	0,58	0,77
DIAGOMAT STRIP	2 307 618	759 835	80 669	0,57	0,76
EUSURE Test Paskowy	544 079	192 068	20 138	0,54	0,73
EVERCARE	8 423 233	2 584 015	291 039	0,58	0,76
Glucocard 01 Sensor	1 269 143	324 809	42 096	0,60	0,76
GLUCOCARD Vital Test Strip	281 179	90 167	9 980	0,56	0,74
Glucosense - elektroda enzymatyczna	9 463 973	3 159 424	333 413	0,57	0,76
iXell	25 704 584	7 813 247	873 065	0,59	0,77
Microdot	685 612	244 159	25 723	0,53	0,72
OPTIUM XIDO	26 663 907	6 438 910	871 809	0,61	0,76
Rightest GS100	244 677	91 207	10 052	0,49	0,67

Nazwa leku	Kwota refundacji (07.2019-06.2020) [zł]	Odpłatność pacjenta (07.2019-06.2020) [zł]	Liczba sprzedanych opakowań (07.2019-06.2020)	Cena NFZ + MZ [zł]	Cena NFZ + MZ + pacjent [zł]
Accu-Chek Instant	4 694 508	895 932	76 152	0,62	0,73
Cera-Chek 1 Code	5 595 379	1 828 524	198 815	0,56	0,75
D+	0	0	0	–	–
DIAVUE ToGo	0	24	2	–	–
Everчек	365 023	124 572	13 312	0,55	0,74
Examedin® Fast	0	0	0	–	–
G-BIO	58 390	18 643	2 100	0,56	0,73
GensuCare	438 073	80 619	14 536	0,60	0,71
GlucDr. auto / GlucDr. auto A	63 793	20 902	2 275	0,56	0,74
Gluc maxx	18 124 271	5 775 806	616 498	0,59	0,78
Glucosure HT	28 576	7 874	948	0,60	0,77
Multisure GK paski testowe do pomiaru stężenia glukozy we krwi	1 531	514	73	0,42	0,56
OKmeter Core	118	65	8	0,29	0,46
One Touch Select Plus	16 345 178	4 192 923	540 582	0,60	0,76
One Touch Select Plus	28 053 626	7 387 950	919 236	0,61	0,77
VivaCheck Ino	4 479 051	1 452 946	163 296	0,55	0,73
VivaЧek Ino	0	0	0	–	–
Wellion SymPhar	2 482 444	815 248	87 354	0,57	0,76
Średnia				0,60	0,77

W poniższej tabeli zestawiono średni koszt epizodu ciężkiej hipoglikemii (Tabela 45).

Tabela 45.
Koszty leczenia ciężkiej hipoglikemii – podsumowanie

Typ leczenia	Kategoria	Odsetek pacjentów	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity		Odsetek pacjentów wymagających danego typu leczenia
			Persp. NFZ + MZ	Persp. NFZ + MZ + pacjent	Persp. NFZ + MZ	Persp. NFZ + MZ + pacjent	
Leczenie szpitalne	Hospitalizacja	100%	2 693,96 zł		2 693,96 zł		9,97%
	Transport	34%	0,00 zł		0,00 zł		
Leczenie pozaszpitalne	Wizyta na SOR	33%	0,00 zł		0,00 zł		22,30%
	Wizyta w ramach POZ	17%	0,00 zł		0,00 zł		
	Wizyta domowa lekarza w ramach POZ	17%	0,00 zł		0,00 zł		
	Transport	30%	0,00 zł		0,00 zł		

Typ leczenia	Kategoria	Odsetek pacjentów	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity		Odsetek pacjentów wymagających danego typu leczenia
			Persp. NFZ + MZ	Persp. NFZ + MZ + pacjent	Persp. NFZ + MZ	Persp. NFZ + MZ + pacjent	
Leczenia domowe	Testy paskowe	100%	0,60 zł	0,77 zł	0,60 zł	0,77 zł	67,73%
	Glukagon	30%	61,30 zł	64,34 zł	18,39 zł	19,30 zł	
Łącznie		–	–	–	281,45 zł	282,18 zł	–

W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne warianty spośród uwzględnionych w analizach ekonomicznych dla cukrzycy ocenianych przez AOTMiT w latach 2017-2020 przeliczone na 2020 rok z uwzględnieniem inflacji. W poniższej tabeli zestawiono dane przyjęte w analizie (Tabela 46).

Tabela 46.
Koszty hipoglikemii – dane przyjęte w analizie

Wariant	Persp. NFZ + MZ	Persp. NFZ + MZ + pacjent
Analiza podstawowa	281,45 zł	282,18 zł
Analiza wrażliwości (wariant minimalny)	120,54 zł	123,77 zł
Analiza wrażliwości (wariant maksymalny)	381,79 zł	385,18 zł

4. Charakterystyka modelu

4.1. Założenia

- Modelowanie przeprowadzono w formie drzewa decyzyjnego w horyzoncie 1 roku.
- W zależności od sposobu stosowania igieł (jednokrotnie lub wielokrotnie) określana jest częstość występowania hipoglikemii (ciężkich i łagodnych). Ponadto stosowanie igieł przekłada się na wielkość dawki insuliny.
- W modelu uwzględniono możliwość określenia odsetka pacjentów stosujących igły jednokrotnie w ramieniu interwencji i komparatora. W analizie podstawowej przyjęto odsetki na podstawie badania ankietowego zrealizowanego przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków (wariant realny) oraz zgodnie z analizą kliniczną (wariant zgodny z AK).
- Efektywność porównywanych interwencji określono na podstawie wyników analizy klinicznej oraz na podstawie badania obserwacyjnego HAT dotyczącego częstości występowania hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą.
- Użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego.
- W analizie uwzględniono koszty igieł (BD Micro-Fine™ Plus oraz nierfundowanych igieł) oraz koszty leczenia hipoglikemii i koszty insulinoterapii. Uwzględniono przy tym bezpłatne leki dla pacjentów powyżej 75. roku życia. Koszty leczenia hipoglikemii określono na podstawie zidentyfikowanych badań kosztowych oraz innych analiz ekonomicznych dla cukrzycy.

4.2. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 47).

Tabela 47.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Opis	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.
Ustawienia	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
Parametry	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „Ustawienia”.
Dane	Zestawienie danych wykorzystanych w analizie, w tym charakterystyki populacji docelowej, danych kosztowych, użyteczności, efektywności klinicznej analizowanych interwencji
Obliczenia	Arkusz zawierający obliczenia, w szczególności oszacowanie kosztów i QALY dla porównywanych interwencji
Wyniki	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
Wyniki PSA	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.
Wyniki BIA	Arkusz z obliczeniami na potrzeby analizy wpływu na budżet
BIA – Populacja	Arkusz zawierający oszacowanie populacji docelowej na potrzeby analizy wpływu na budżet

5. Wyniki

5.1. Wariant zgodny z AK

5.1.1. Wyniki kliniczne

[Redacted text]

[Redacted text]

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

5.1.2. Wyniki ekonomiczne – z uwzględnieniem RSS

5.1.2.1. Perspektywa NFZ

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1.2.2. Perspektywa NFZ + MZ + pacjent

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

5.1.3. Wyniki ekonomiczne – bez uwzględnienia RSS

5.1.3.1. Perspektywa NFZ

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.1.3.2. Perspektywa NFZ + MZ + pacjent

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

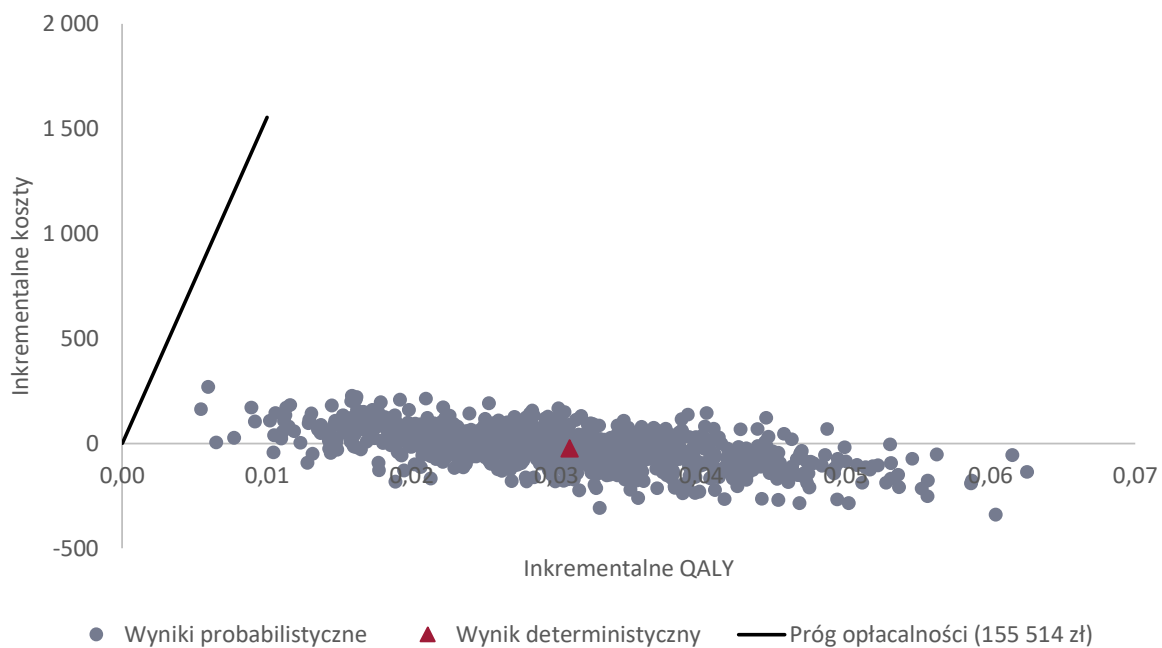
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

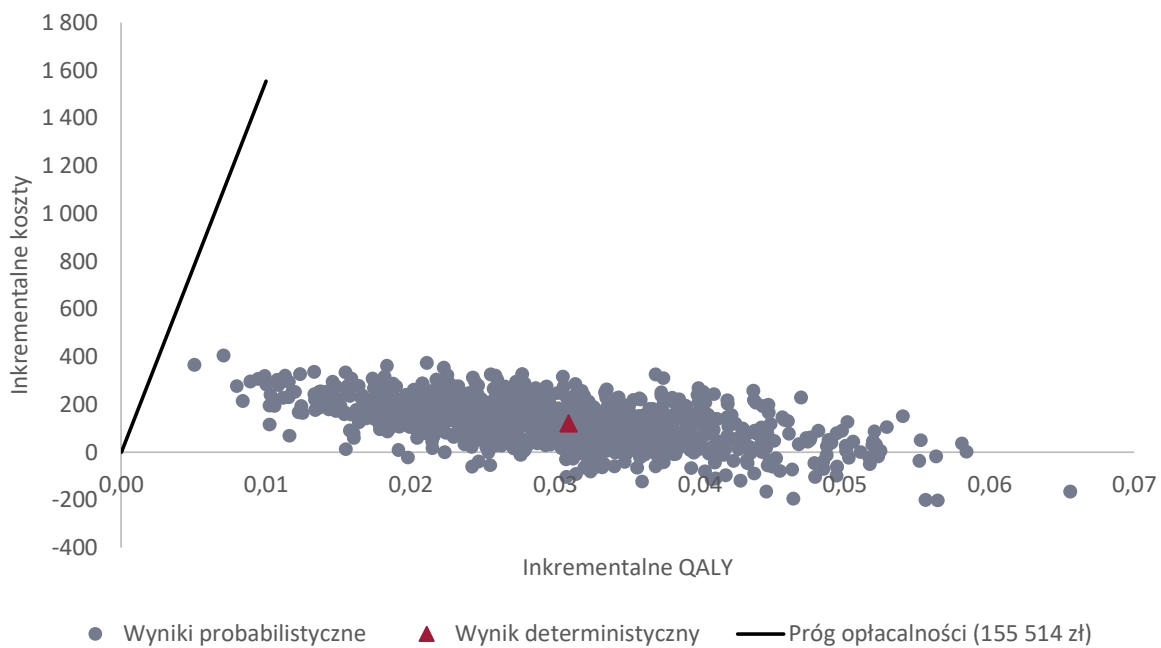
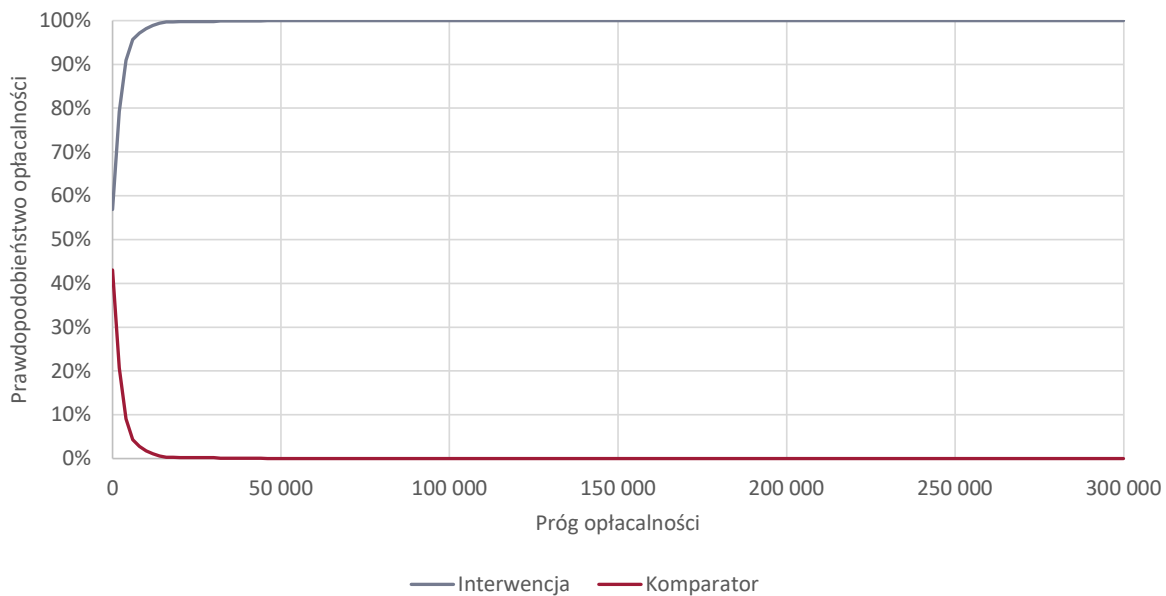
[Redacted]

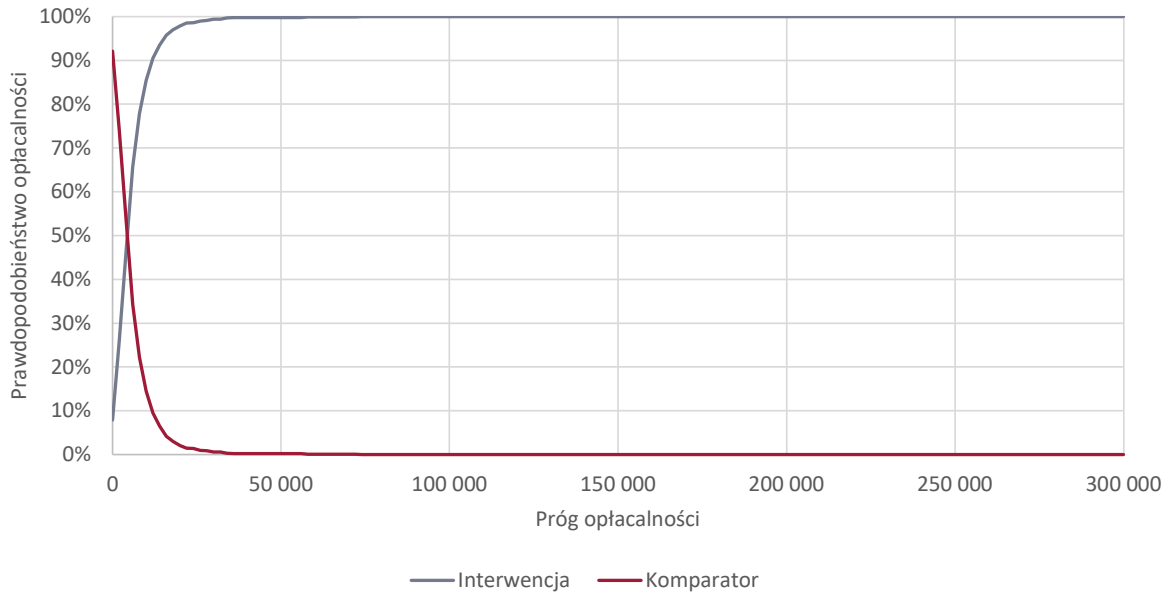
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.1.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości

5.1.4.1. Perspektywa NFZ





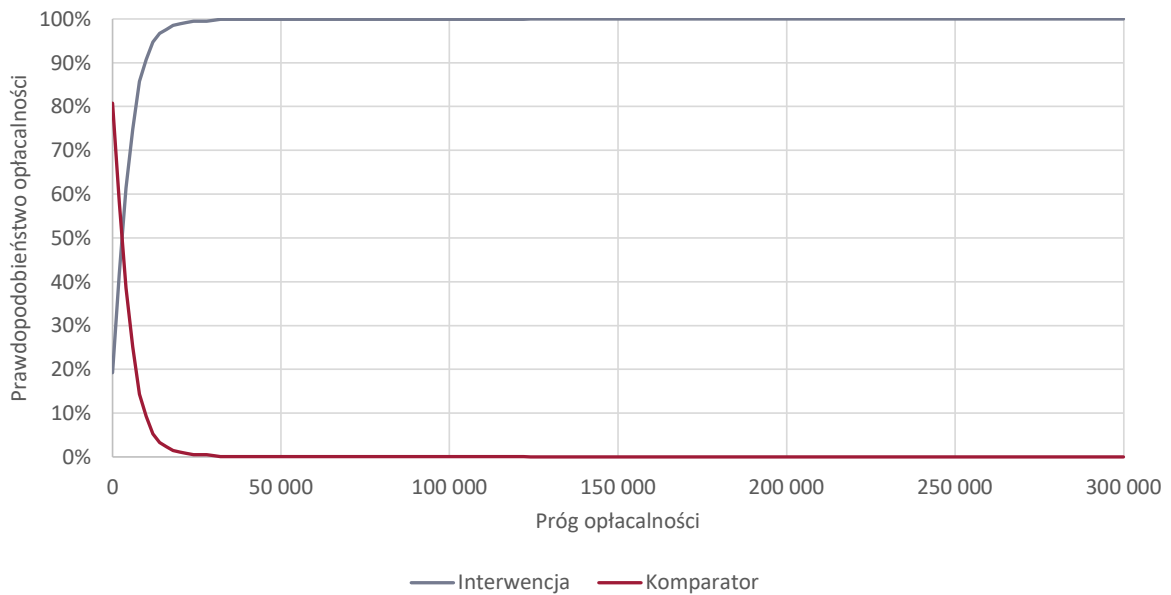
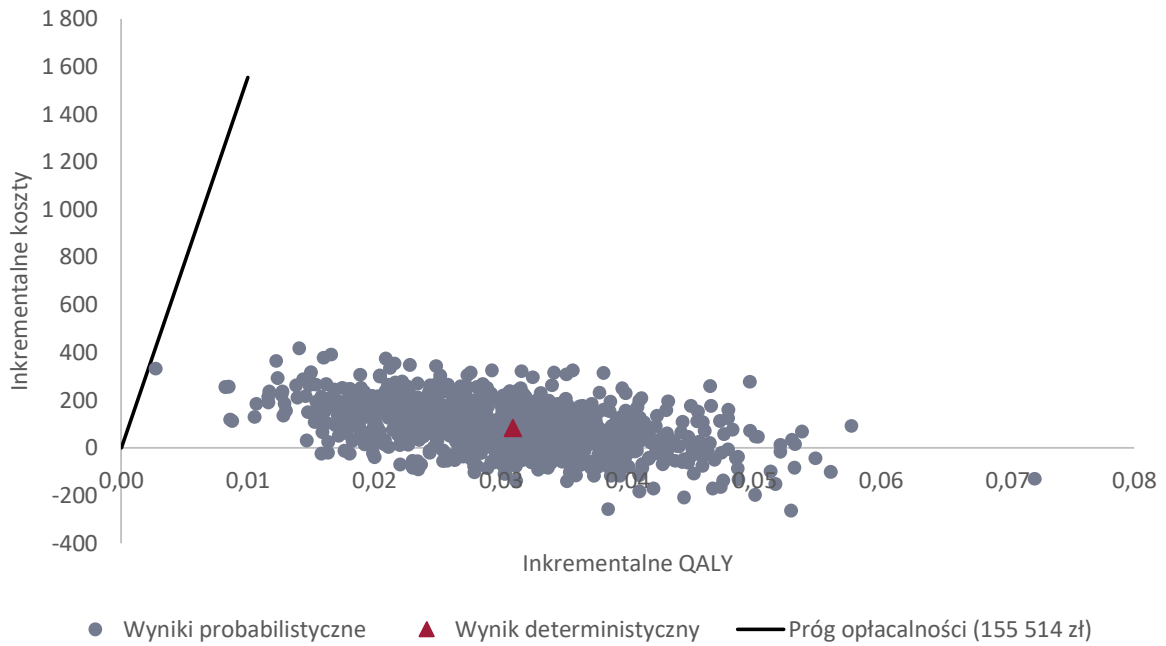


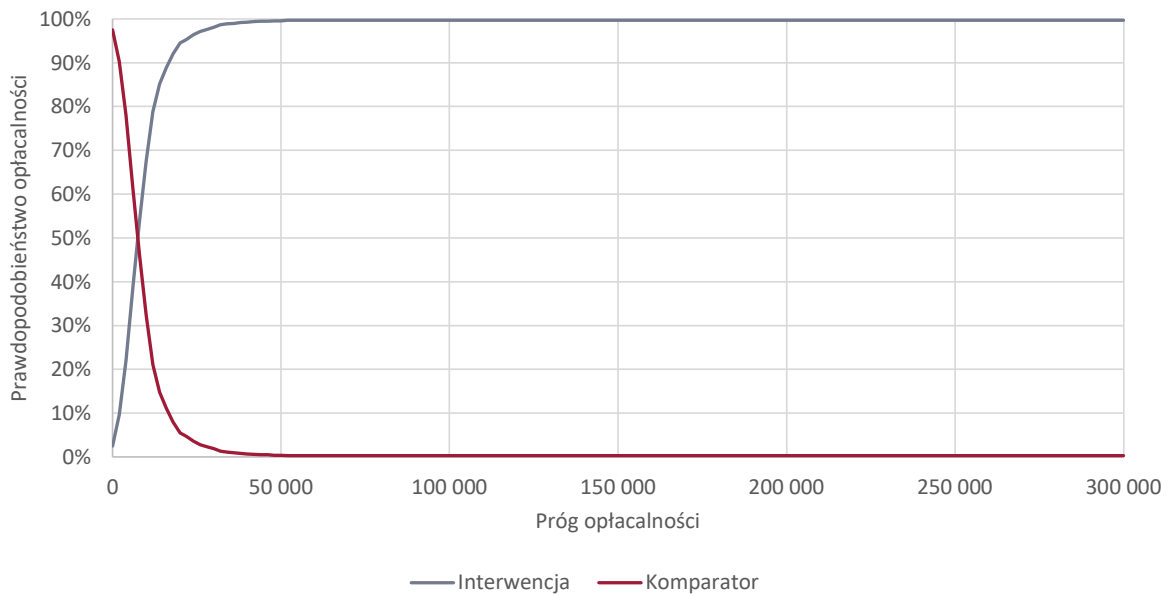
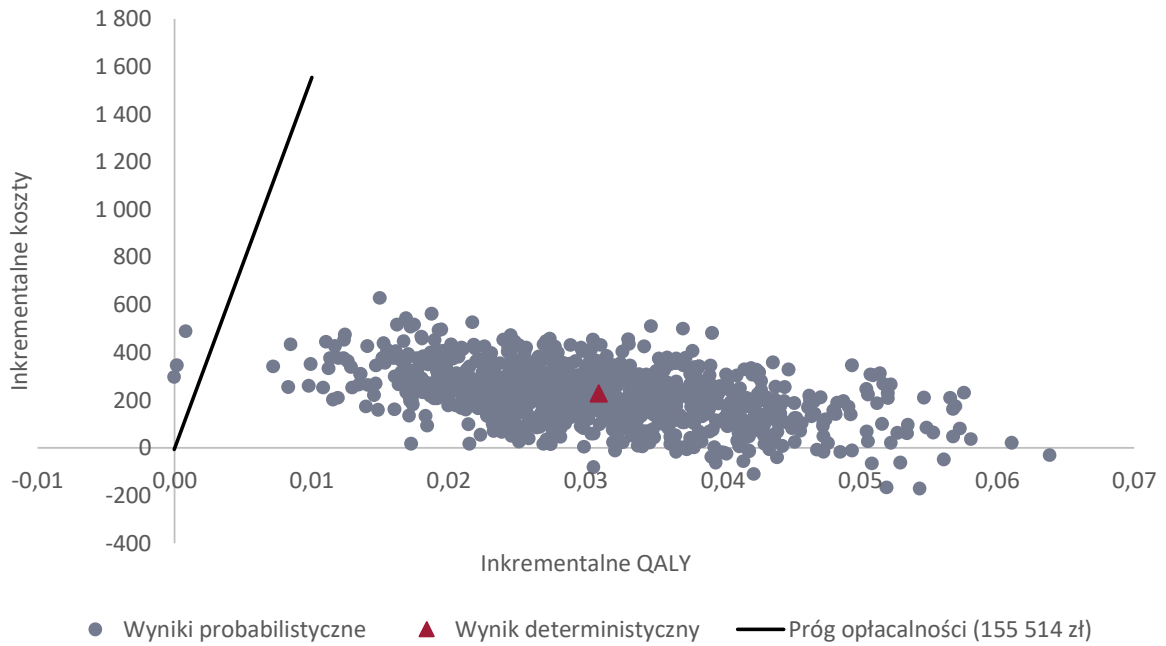
[Redacted text]

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

5.1.4.2. Perspektywa NFZ + MZ + pacjent

[Redacted text]





[Redacted text]

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

5.2. Wariant realny

5.2.1. Wyniki kliniczne

[Redacted text]

[Redacted text]

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

5.2.2. Wyniki ekonomiczne – z uwzględnieniem RSS

5.2.2.1. Perspektywa NFZ

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted content]

5.2.2.2. Perspektywa NFZ + MZ + pacjent

[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 content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

5.2.3. Wyniki ekonomiczne – bez uwzględnienia RSS

5.2.3.1. Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2.3.2. Perspektywa NFZ + MZ + pacjent

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

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

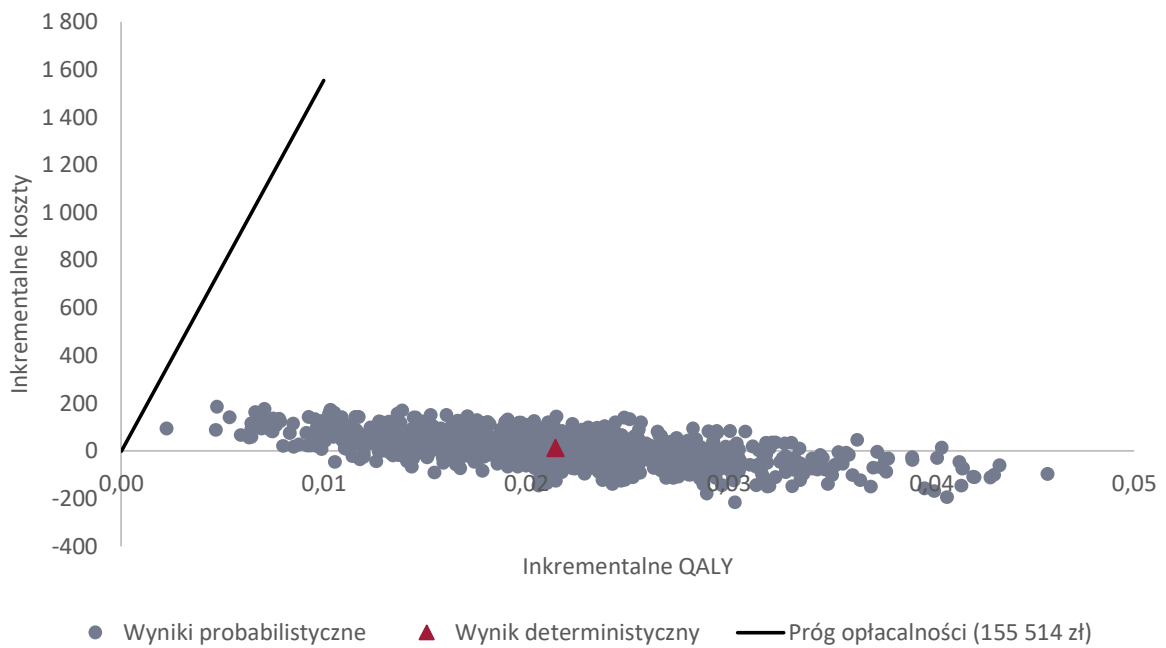
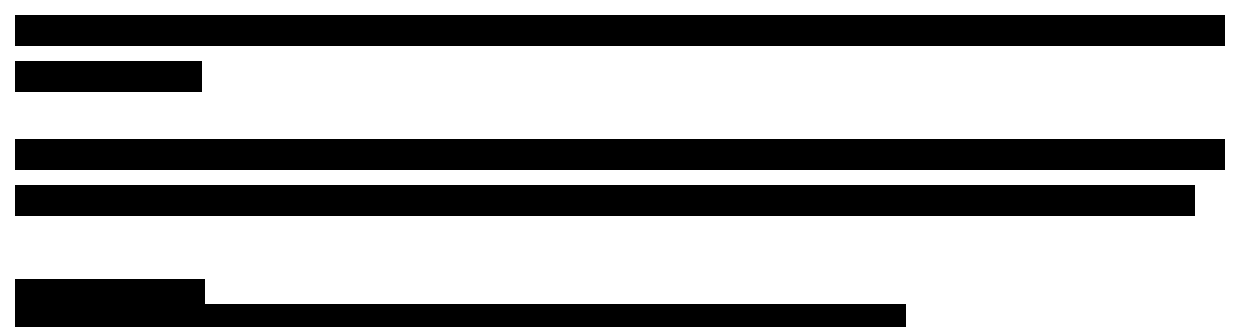
[Redacted]

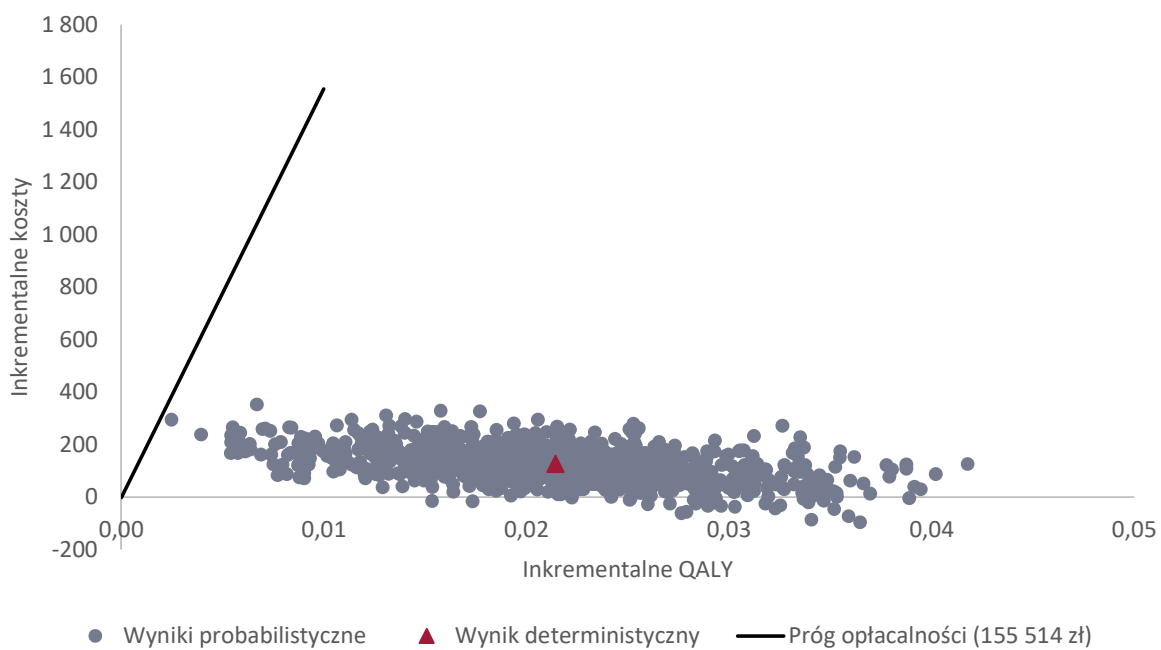
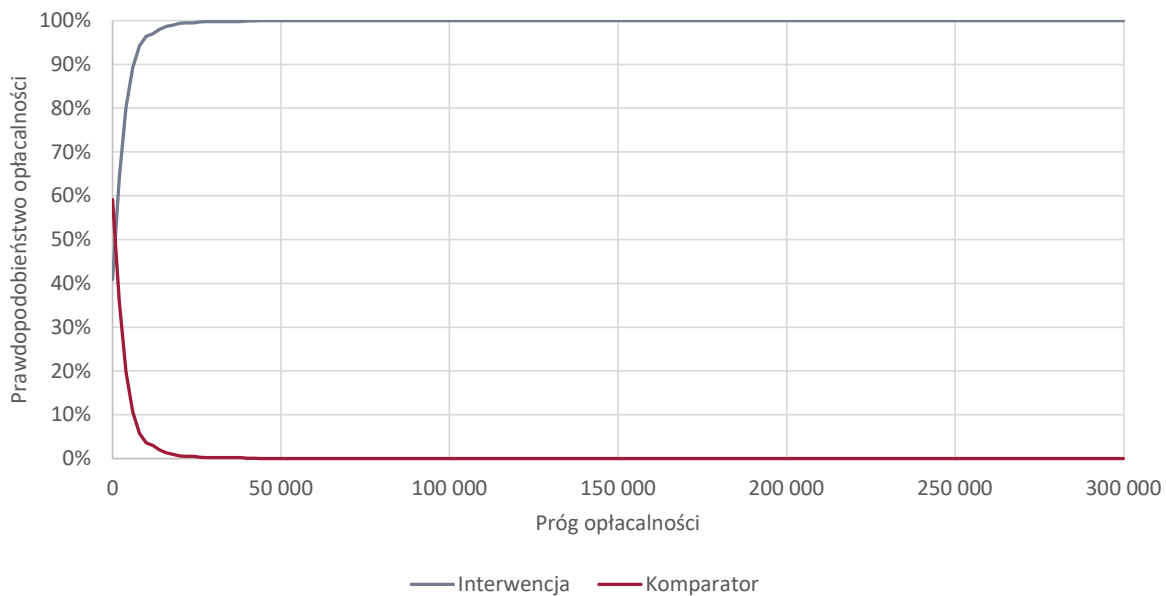
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

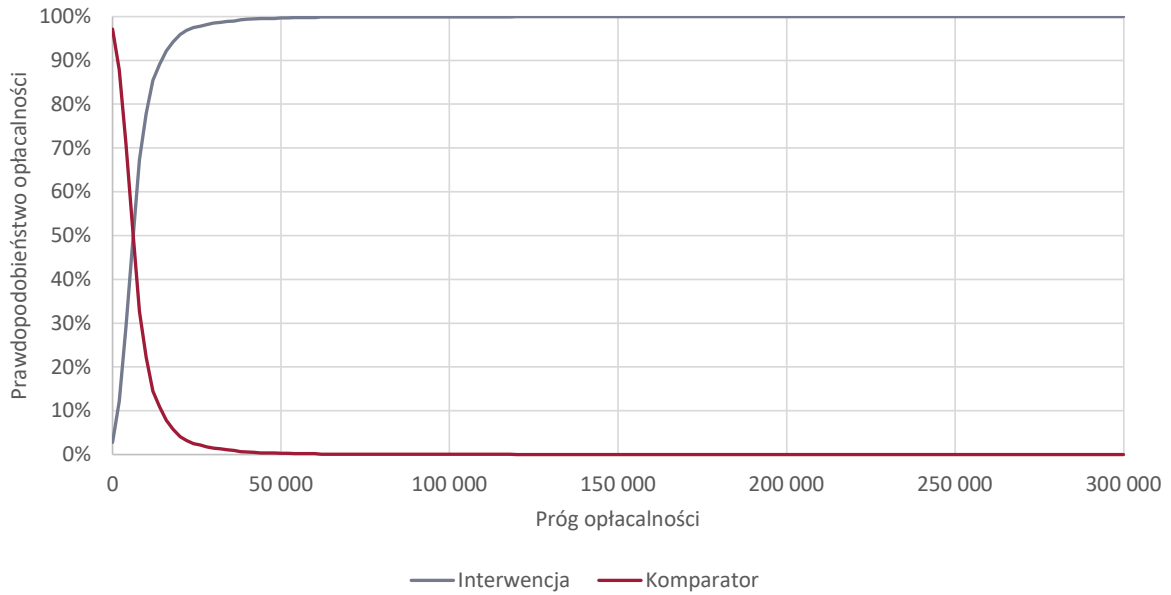


5.2.4. Probabilistyczna analiza wrażliwości

5.2.4.1. Perspektywa NFZ







[Redacted text]

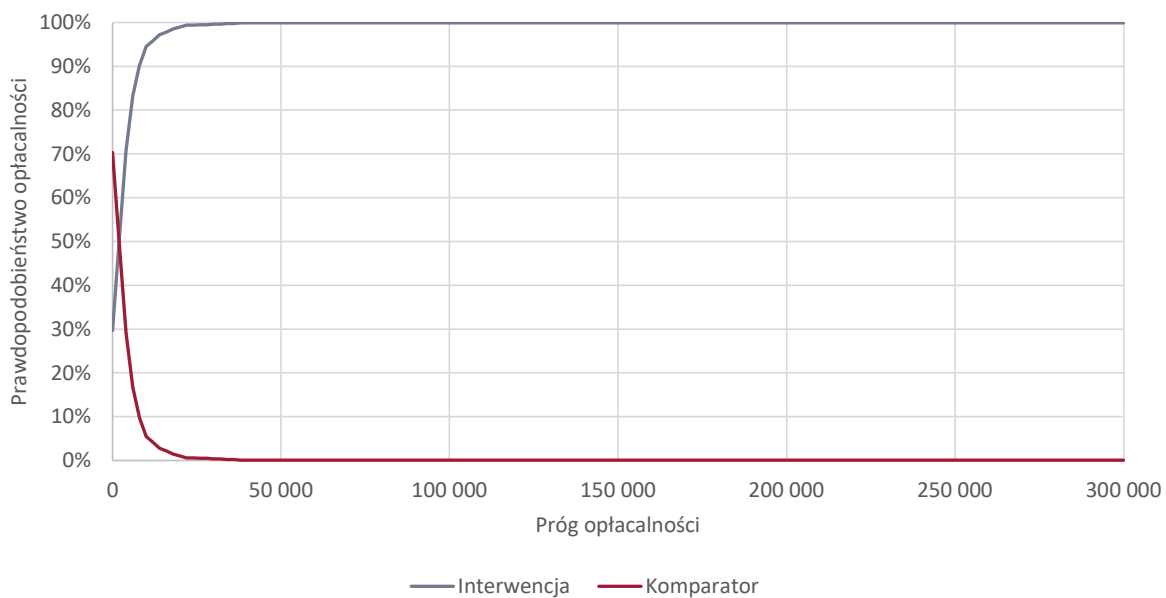
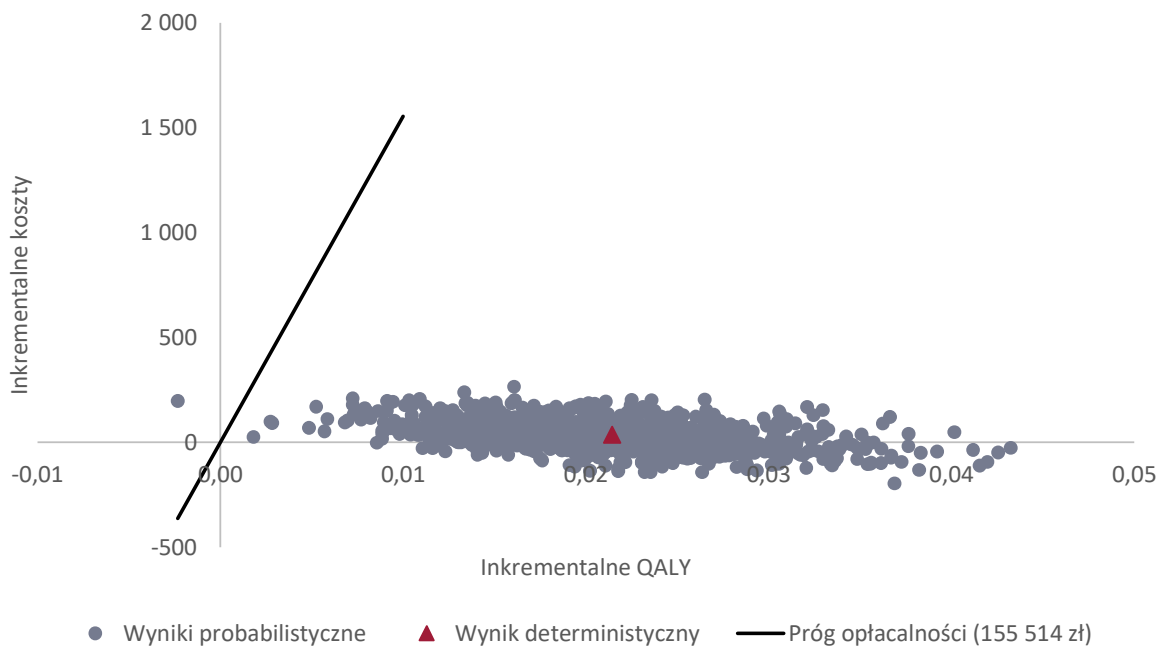
[Redacted text]

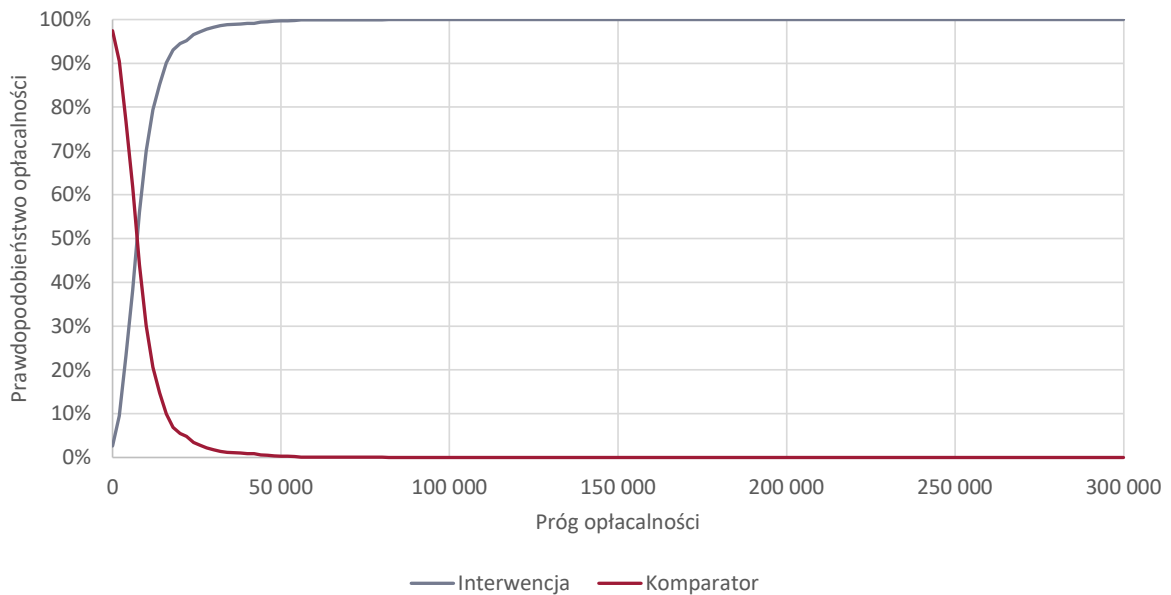
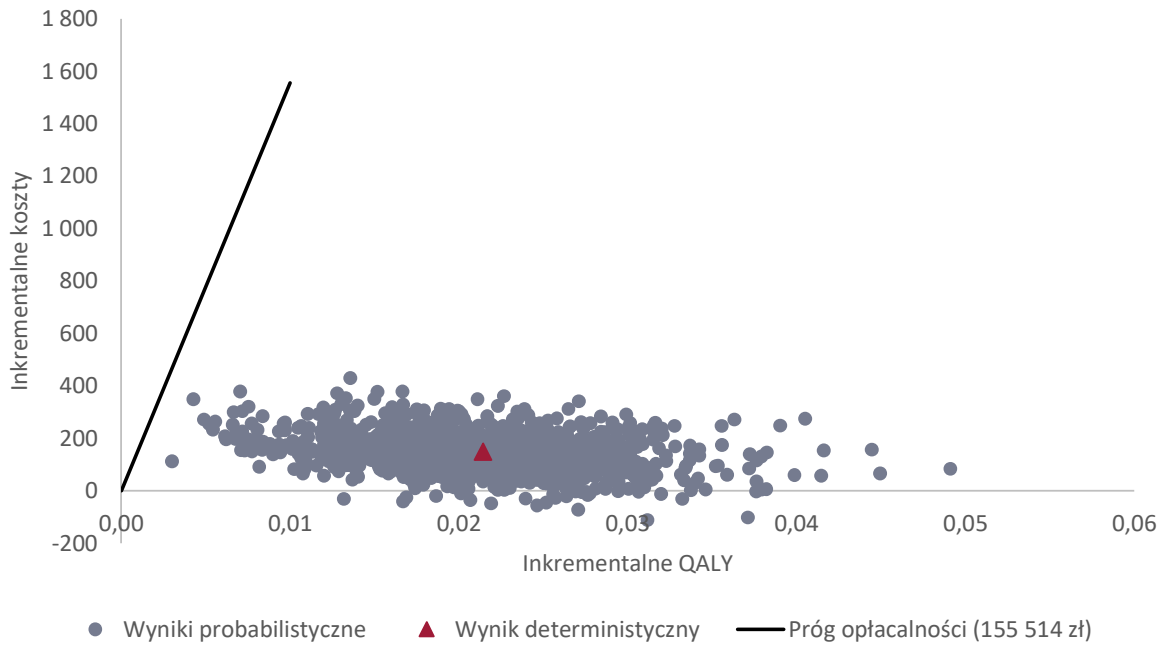
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.2.4.2. Perspektywa NFZ + MZ + pacjent

[Redacted text]

[Redacted text]





[Redacted content]

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

6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 94.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1a	Częstość występowania hipoglikemii	HAT – dane dla pełnej populacji (Tabela 12, Tabela 13)	Zidentyfikowano kilka źródeł danych, spośród których wyselekcjonowano 2 najbardziej wiarygodne. W analizie podstawowej uwzględniono badanie HAT dla populacji najbardziej zbliżonej do populacji polskiej. Szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w rozdz. 3.3.
1b	(HAT – dane dla Europy Wschodniej, Tabela 12, Tabela 13)	Edridge 2015 (Tabela 12, Tabela 13)	
2a	Koszty leczenia ciężkiej hipoglikemii (Tabela 46)	Wariant minimalny (Tabela 46)	Zidentyfikowano znaczną rozbieżność w zakresie kosztów leczenia ciężkiej hipoglikemii w odnalezionych analizach ekonomicznych ocenianych przez AOTMiT. W analizie wrażliwości przetestowano skrajne warianty. Szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w rozdz. 3.7.4.
2b		Wariant maksymalny (Tabela 46)	
3	Spadki użyteczności dla hipoglikemii (Currie 2006, Tabela 18)	Evans 2013 (Tabela 18)	Zidentyfikowano kilkanaście źródeł danych dot. spadku użyteczności dla pacjentów z hipoglikemią. Spośród nich najbardziej adekwatne z punktu widzenia analizy są 2 badania. W analizie podstawowej uwzględniono badanie Currie 2006 przeprowadzone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w rozdz. 3.4.
4	Odsetki pacjentów stosujących igły jednokrotnie i wielokrotnie (Tabela 22)	Górska-Ciebiada 2020 (Tabela 22)	Zidentyfikowano kilka źródeł danych dotyczących parametrów związanych ze zużyciem igieł. Szczegółowy opis źródeł wraz uzasadnieniem przyjętych wariantów przedstawiono w rozdz. 3.5.
5a	Dobowa liczba wstrzyknięć insuliny (Tabela 29)	Wariant minimalny (Tabela 29)	
5b		Wariant maksymalny (Tabela 29)	
6a	Efektywność interwencji (Blanco 2013, Tabela 5, Tabela 6)	Metaanaliza badań (Tabela 7, Tabela 8, Tabela 9)	W analizie klinicznej przedstawiono wyniki analizy głównej, tj. bezpośrednią zależność między sposobem stosowania igieł i efektywnością oraz analizę dodatkową dotyczącą wpływu lipohipertrofii na efektywność. Szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w rozdz. 3.2.
6b		Gentile 2020 (Tabela 7, Tabela 8, Tabela 9)	
7	Różnica w wielkości dawki insuliny (Blanco 2013, rozdz. 3.2.1)	Brak różnic (rozdz. 3.2.1)	Ze względu na brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie dobowej dawki insuliny, w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym założono brak różnic w wielkości dawki (zgodnie z wytycznymi AOTMiT).

6.2. Wyniki

6.2.1. Perspektywa NFZ + MZ

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

Kategoria	Wariant A			Wariant B			Wariant C			Wariant D	Wariant E
	Wariant A1	Wariant A2	Wariant A3	Wariant B1	Wariant B2	Wariant B3	Wariant C1	Wariant C2	Wariant C3		
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

6.2.2. Perspektywa NFZ + MZ + pacjent

[Redacted text]

Kategoria	Wariant A			Wariant B			Wariant C			Wariant D	Wariant E
	Wariant A1	Wariant A2	Wariant A3	Wariant B1	Wariant B2	Wariant B3	Wariant C1	Wariant C2	Wariant C3		
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Kod	Kategoria					Kategoria					Zmiana	Klasa
	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria		
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

[Redacted text]

Kod	Kategoria					Kategoria					Zmiana	Klasa
	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria			
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

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

6.3. Podsumowanie wyników analizy wrażliwości

Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w formie zestawienia scenariuszy optymistycznych i pesymistycznych. Scenariuszami optymistycznymi nazywano te scenariusze, w przypadku których zmiana współczynnika ICUR kształtowała się na korzyść ocenianej interwencji. Analogicznie, scenariuszami pesymistycznymi nazywano te scenariusze, dla których zmiana w ICUR kształtowała się na niekorzyść ocenianej interwencji. Wybrano po 2 scenariusze optymistyczne i 2 scenariusze pesymistyczne, dla których wartości zmian współczynników ICUR były największe. Zestawienie wybranych scenariuszy wraz z odpowiadającymi im współczynnikami ICUR przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 103).

Tabela 103.
Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]

Scenariusz	Perspektywa NFZ + MZ		Perspektywa NFZ + MZ + pacjent	
	Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
Wariant zgodny z AK				
Optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant realny				
Optymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pesymistyczny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

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

7.2. 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 wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dla analizowanego problemu decyzyjnego. W konsekwencji nie przeprowadzono walidacji konwergencji.

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. Ze względu na strukturę modelu (drzewo decyzyjne w rocznym horyzoncie czasowym), nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej.

8. Podsumowanie i wnioski

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Wyniki analizy wskazują na [REDACTED] finansowania igieł BD Micro-Fine™ Plus w populacji pacjentów z cukrzycą w porównaniu do zachowania aktualnego stanu, w którym wyroby te nie są finansowane.

Zgodnie z wynikami opracowanej ankiety w przypadku braku finansowania igieł do penów wyraźnie częściej stosowane są one nieprawidłowo, wielokrotnie przez pacjentów z cukrzycą, co w świetle wyników analizy klinicznej znajduje odzwierciedlenie w uzyskiwanych u nich wynikach zdrowotnych. Jednocześnie wyniki ankiety wskazują, że finansowanie ze środków publicznych igieł do wstrzykiwaczy wraz z odpowiednią edukacją pacjentów pozwoli na wyeliminowanie nieprawidłowych nawyków związanych z techniką podawania insuliny, a tym samym pozwoli pacjentom uniknąć powikłań związanych z wielokrotnym wykorzystywaniem igieł.

Uzyskana wartość ICUR [REDACTED]

9. Ograniczenia

- W analizie nie uwzględniono długofalowych powikłań cukrzycy. Podejście takie pozwoliło na uproszczenie obliczeń i stanowi jednocześnie założenie konserwatywne, gdyż prawidłowe, jednorazowe stosowanie igieł przekłada się na niższe ryzyko wystąpienia lipohipertrofii, co skutkuje niższym poziomem HbA1c i niższym ryzykiem długofalowych powikłań.
- W badaniach włączonych do analizy klinicznej nie raportowano wpływu sposobu stosowania igieł na liczbę epizodów hipoglikemii. W konsekwencji konieczne było skompilowanie danych z badań klinicznych w zakresie odsetka pacjentów z hipoglikemią z wynikami badań obserwacyjnych dotyczącymi rocznej liczby epizodów u pacjentów z hipoglikemią. Przyjęto przy tym, że liczba epizodów na pacjenta, u którego występują hipoglikemie, będzie jednakowa niezależnie od sposobu stosowania igieł. W rzeczywistości, w przypadku jednokrotnego stosowania igieł liczba epizodów hipoglikemii na pacjenta może ulec zmniejszeniu, przyjęte podejście jest zatem konserwatywne.
- W analizie nie uwzględniono pacjentów leczonych agonistami receptora GLP-1. Podejście takie jest uzasadnione tym, że obecnie refundowane preparaty z tej grupy zawierają w zestawie liczbę igieł pozwalającą na ich jednokrotne wykorzystanie.
- W celu określenia średniej dziennej liczby wstrzyknięć insuliny przypadającej na pacjenta na insulinoterapii w Polsce wykorzystano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków. Niemniej jednak wyniki badania wskazują na stosunkowo wysoką liczbę wstrzyknięć, co najprawdopodobniej wynika z nadreprezentacji w badaniu pacjentów z T1DM, którzy stosują intensywną insulinoterapię. W konsekwencji wykorzystano dodatkowo alternatywne źródła danych w celu bardziej realistycznego odzwierciedlenia struktury populacji docelowej.
- W analizie nie uwzględniono poprawy techniki podawania insuliny u pacjentów obecnie stosujących igły wielokrotnie, którzy w przypadku refundacji igieł BD Micro-Fine™ Plus zmniejszą krotność stosowania pojedynczej igły, jednak nadal będą je stosować wielokrotnie. Podejście takie jest podyktowane brakiem szczegółowych danych klinicznych w zakresie wpływu krotności stosowania igieł na analizowane efekty kliniczne oraz brakiem danych pozwalających na oszacowanie skali poprawy zachowania takich pacjentów.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania igieł do wstrzykiwaczy automatycznych BD Micro-Fine™ Plus w populacji pacjentów z cukrzycą, stosujących insulinę lub agonistów receptora GLP-1.

Zgodnie z wynikami ankiety przeprowadzonej przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków refundacja igieł do penów insulinowych/GLP-1 w istotny sposób przełoży się na technikę stosowania igieł – 77% spośród pacjentów stosujących igły wielokrotnie byłoby skłonnych do zmiany postępowania w przypadku refundacji igieł. Wyniki ankiety stanowią główne założenie analizy i determinują wyniki analizy w zakresie korzyści zdrowotnych oraz wzrostu kosztów.

Analizę przeprowadzono w dwóch równoległych wariantach w odniesieniu do odsetków pacjentów stosujących igły jedno- lub wielokrotnie w ramieniu interwencji i komparatora. Wariant zgodny z AK odzwierciedla definicję interwencji i komparatora zgodną z analizą kliniczną, tj. uwzględnia porównanie poprawnego jednokrotnego stosowania igieł z niepoprawnym wielokrotnym ich stosowaniem. Niemniej jednak w rzeczywistości zarówno obecnie (komparator), jak i w przypadku refundacji igieł BD Micro-Fine™ Plus (interwencja) nie zaistnieje sytuacja, w której wszyscy pacjenci postępują jednakowo. Jak wskazują zidentyfikowane dane, obecnie ok. 10% pacjentów stosuje igły jednokrotnie pomimo braku ich refundacji, podobnie spośród pacjentów stosujących igły wielokrotnie 77% deklaruje, że refundacja wpłynęłaby na poprawę ich zachowania w tym zakresie. W konsekwencji w celu odzwierciedlenia realnego wpływu refundacji igieł na efekty zdrowotne i koszty przeanalizowano wariant realny uwzględniający rzeczywiste i prognozowane zachowania pacjentów.

W celu oceny opłacalności zbudowano model w postaci prostego drzewa decyzyjnego o rocznym horyzoncie czasowym. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. Podstawowe znaczenie dla analiz kosztów-użyteczności w cukrzycy mają parametry odnoszące się do efektywności klinicznej. W przypadku terapii cukrzycy podstawowymi parametrami z tego zakresu są poziom hemoglobiny glikowanej we krwi oraz częstość wystąpienia epizodów hipoglikemii, w tym epizodów hipoglikemii ciężkiej. W analizie klinicznej wykazano, że w grupie stosującej igły jednokrotnie rzadziej niż przy ich wielokrotnym użyciu obserwowano lipohipertrofię, która uznawana jest za istotny czynnik ryzyka nieprawidłowej kontroli metabolicznej cukrzycy, co potwierdzają również wyniki dodatkowej metaanalizy przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej. W niniejszej analizie nie uwzględniono wpływu jednokrotnego stosowania igieł na poziom HbA1c, co stanowi założenie konserwatywne, gdyż niższy poziom HbA1c wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia długofalowych powikłań cukrzycy, w tym zawału serca, udaru mózgu, czy dławicy piersiowej, a w konsekwencji również z niższym ryzykiem zgonu. Brak uwzględnienia różnic w kontroli glikemii skutkuje brakiem uwzględnienia

modelowania długofalowych powikłań cukrzycy i w konsekwencji uzasadnia przyjęcie krótkiego horyzont czasowego.

W celu zapewnienia jak najwyższej wiarygodności parametry uwzględnione w modelu zostały określone na podstawie systematycznych przeszukań baz informacji medycznej. Oprócz wymaganego przez rozporządzenie MZ i Wytyczne AOTMiT przeszukania systematycznego dla użyteczności przeprowadzono przeglądy również dla innych kluczowych parametrów, takich jak częstość występowania hipoglikemii, zużycie igieł czy koszty hipoglikemii. Parametry te były również szeroko testowane w ramach analiz wrażliwości.

Zużycie igieł określono w oparciu o opublikowane badania oraz wyniki przeprowadzonej przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków ankiety. Dobowa liczba wstrzyknięć insuliny znacząco różni się między pacjentami z T1DM i T2DM, co potwierdzają różnice w tym zakresie w zidentyfikowanych źródłach danych. Biorąc pod uwagę, że ok. 25% pacjentów na insulinoterapii w Polsce stanowią pacjenci z T1DM, zasadne jest uwzględnienie danych odnośnie zużycia odzwierciedlających taką strukturę populacji docelowej, co zostało odzwierciedlone w wariancie podstawowym analizy. Warianty skrajne, testowane w ramach analizy wrażliwości mają charakter poglądowy, gdyż dotyczą jedynie pacjentów z T2DM (wariant minimalny) lub pacjentów z przewagą chorych z T1DM (wariant maksymalny).

Spośród parametrów kosztowych największy wpływ na wyniki analizy mają koszty igieł BD Micro-Fine™ Plus oraz koszty leczenia ciężkich epizodów hipoglikemii. Przegląd analiz ekonomicznych dla interwencji stosowanych w cukrzycy ocenianych w ostatnich latach przez AOTMiT wskazuje na rozbieżności w zakresie przyjmowanych kosztów. W celu maksymalnie precyzyjnego oszacowania przeprowadzono przegląd systematyczny badań kosztowych dla hipoglikemii, w wyniku którego polskie badanie kosztowe (ściślej badanie dla 9 państw, w tym Polski) ostatecznie uwzględnione w niniejszej analizie. Badanie to miało charakter kompleksowy, a zużycie zasobów określone zostało w oparciu o przegląd systematyczny oraz opinie ekspertów klinicznych. Ponadto raportowano w nim nie tylko wynik oszacowania w formie wartości kosztu epizodu hipoglikemii, ale również dane o zużyciu zasobów pozwalające na oszacowanie kosztu w oparciu o aktualne zarządzenia NFZ i obwieszczenie MZ. W analizie wrażliwości testowano skrajne wartości z innych analiz ekonomicznych ocenianych przez AOTMiT potwierdzając istotny wpływ parametru na wyniki analizy.

Całkowity koszt leczenia hipoglikemii determinowany jest przez koszt pojedynczego epizodu jak również przez częstość ich występowania. Na podstawie analizy klinicznej możliwe było określenie różnicy między porównanymi interwencjami w zakresie ryzyka hipoglikemii, tj. odsetka pacjentów, u których wystąpił co najmniej 1 epizod. W celu określenia liczby epizodów w skali roku przypadających na pacjenta z hipoglikemiami przeprowadzono przegląd systematyczny, w wyniku którego określono częstość występowania na podstawie dużego międzynarodowego badania obserwacyjnego HAT. W badaniu tym wykazano istotne geograficzne różnice w częstości występowania hipoglikemii, raportując jednocześnie dane dla Europy Wschodniej, w tym Polski.

Wyniki analizy wskazują na

[Redacted content]

11. Bibliografia

1. ██████████ (2020) Analiza kliniczna. Igły do wstrzykiwaczy insulinowych i/lub agonistów receptora GLP-1 BD Micro-Fine Plus. HTA Consulting.
2. Wytoczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytoczne_hta/2016/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (11.8.2020).
3. 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://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000452/O/D20120452.pdf>.
4. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696). Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (11.8.2020).
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Trulicity (dulaglutyd). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_pl.pdf (11.8.2020).
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ozempic (semaglutyd). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pl.pdf (11.8.2020).
7. Lyxumia opis preparatu - Indeks Leków MP. Dostęp: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=13425> (14.9.2020).
8. Victoza opis preparatu - Indeks Leków MP. Dostęp: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=7631> (14.9.2020).
9. Bydureon opis preparatu - Indeks Leków MP. Dostęp: <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=13561> (14.9.2020).
10. ██████████ (2020) Analiza wpływu na budżet. Igły do wstrzykiwaczy insulinowych i/lub agonistów receptora GLP-1 BD Micro-Fine Plus. HTA Consulting.
11. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 30 października 2020 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-agencji-oceny-technologii-medycznych-i-taryfikacji-w-sprawie-obowiazujacej-od-dnia-30-pazdziernika-2020-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/>.
12. 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.
13. Sieradzki J, Grzeszczak W, Karnafel W, Wierusz-Wysocka B, Manikowski A, Szymoński T. (2006) Badanie PolDiab Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. *Diabetologia Praktyczna* 7(1):8–15.
14. NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Dostęp: <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=45> (10.8.2020).
15. (2018) Cukrzyca. Gdzie jesteśmy? Dokąd zmierzamy? Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. Dostęp: http://scigamysieczukrzyca.pl/pub/documents/39_raport_cukrzyca_2018_gdzie-jestesmy_dokad-zmierzamy.pdf.
16. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Ryzodeg (insulina degludec+insulina aspart). Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/035/AWA/ot.4330.5.2019_awa_ryzodeg_18.04.2019_bip.pdf.
17. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Fiasp (insulina aspart) we wskazaniu: cukrzyca typu I. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/064/AWA/064_AWA_OT.4330.11.2019_AWA_Fiasp_22.05.2019_BIP.pdf.
18. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, Cypryk K, Czech A, Czupryniak L, Drzewoski J, Dzida G, Dziedzic T, Franek E, Gajewska D, Gawrecki A, Górka M, Grzeszczak W, Gumprecht J, i in. (2020) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020 — Stanowisko PTd. *Diabetologia Praktyczna* 6(1):1–106.
19. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. (2013) Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 39(5):445–453.

20. Gentile S, Guarino G, Corte TD, Marino G, Fusco A, Corigliano G, Colarusso S, Piscopo M, Improta MR, Corigliano M, Martedì E, Oliva D, Russo V, Simonetti R, Satta E, i in. (2020) Insulin-Induced Skin Lipohypertrophy in Type 2 Diabetes: a Multicenter Regional Survey in Southern Italy. *Diabetes Ther* 11(9):2001–2017.
21. Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, Rose TC, Gray LJ, Davies MJ, Khunti K. (2015) Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies. *PLoS ONE* 10(6):e0126427.
22. Czech M, Rdzanek E, Pawęska J, Adamowicz-Sidor O, Niewada M, Jakubczyk M. (2015) Drug-related risk of severe hypoglycaemia in observational studies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 15:57.
23. Cariou B, Fontaine P, Eschwege E, Lièvre M, Gouet D, Huet D, Madani S, Lavigne S, Charbonnel B. (2015) Frequency and predictors of confirmed hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus patients in a real-life setting: results from the DIALOG study. *Diabetes Metab.* 41(2):116–125.
24. Wróbel MP, Wystrychowski G, Psurek A, Szymborska-Kajane A, Strojek K. (2014) Association between hypoglycemia and the type of insulin in diabetic patients treated with multiple injections: an observational study. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 124(4):173–179.
25. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berković M, Enters-Weijnen C, Forsén T, Galstyan G, Geelhoed-Duijvestijn P, Goldfracht M, Gydesen H, Kapur R, Lalic N, Ludvik B, Moberg E, Pedersen-Bjergaard U, i in. (2016) Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. *Diabetes Obes Metab* 18(9):907–915.
26. Kern W, Holstein A, Moeninghoff C, Kienhöfer J, Riedl M, Kulzer B. (2017) Self-reported Hypoglycaemic Events in 2 430 Patients with Insulin-treated Diabetes in the German Sub-population of the HAT Study. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 125(9):592–597.
27. Dunkley AJ, Fitzpatrick C, Gray LJ, Waheed G, Heller SR, Frier BM, Davies MJ, Khunti K, Primary Care Diabetes Society. (2019) Incidence and severity of hypoglycaemia in type 2 diabetes by treatment regimen: A UK multisite 12-month prospective observational study. *Diabetes Obes Metab* 21(7):1585–1595.
28. Pedersen-Bjergaard U, Alsifri S, Aronson R, Berković MC, Galstyan G, Gydesen H, Lekdorf JB, Ludvik B, Moberg E, Ramachandran A, Khunti K. (2019) Comparison of the HAT study, the largest global hypoglycaemia study to date, with similar large real-world studies. *Diabetes Obes Metab* 21(4):844–853.
29. Haluzik M, Kretowski A, Strojek K, Czupryniak L, Janez A, Kempler P, Andel M, Tankova T, Boyanov M, Smircic Duvnjak L, Madacsy L, Tarnowska I, Zychma M, Lalic N. (2018) Perspectives of Patients with Insulin-Treated Type 1 and Type 2 Diabetes on Hypoglycemia: Results of the HAT Observational Study in Central and Eastern European Countries. *Diabetes Ther* 9(2):727–741.
30. Dudzińska M, Tarach JS, Zwolak A, Kurowska M, Malicka J, Smoleń A, Nowakowski A. (2013) Type 2 diabetes mellitus in relation to place of residence: evaluation of selected aspects of socio-demographic status, course of diabetes and quality of life—a cross-sectional study. *Ann Agric Environ Med* 20(4):869–874.
31. Golicki D, Dudzińska M, Zwolak A, Tarach JS. (2015) Quality of life in patients with type 2 diabetes in Poland - comparison with the general population using the EQ-5D questionnaire. *Adv Clin Exp Med* 24(1):139–146.
32. 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.
33. Vexiau P, Mavros P, Krishnarajah G, Lyu R, Yin D. (2008) Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. *Diabetes Obes Metab* 10 Suppl 1:16–24.
34. Marrett E, Stargardt T, Mavros P, Alexander CM. (2009) Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes Obes Metab* 11(12):1138–1144.
35. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. (2006) Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin* 22(8):1523–1534.
36. Bahia L, Kupfer R, Momesso D, Cabral DAP, Tschiedel B, Puñales M, Lavigne S, Façanha CFS, Forti AC, Mendes ADN, Tura BR. (2017) Health-related quality of life and utility values associated to hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus treated in the Brazilian Public Health System: a multicenter study. *Diabetol Metab Syndr* 9:9.
37. Evans M, Khunti K, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Gundgaard J, Bøgelund M, Harris S. (2013) Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health Qual Life Outcomes* 11:90.
38. Harris S, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Bøgelund M, Gundgaard J, Groleau D. (2014) The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey. *Can J Diabetes* 38(1):45–52.
39. Levy AR, Christensen TL, Johnson JA. (2008) Utility values for symptomatic non-severe hypoglycaemia elicited for persons with and without diabetes in Canada and the United Kingdom. *Health Qual Life Outcomes* 6:73.

40. Marrett E, Radican L, Davies MJ, Zhang Q. (2011) Assessment of severity and frequency of self-reported hypoglycemia on quality of life in patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents: A survey study. *BMC Res Notes* 4:251.
41. Pagkalos E, Thanopoulou A, Sampanis C, Bousboulas S, Melidonis A, Tentolouris N, Alexandrides T, Migdalis I, Karamousouli E, Papanas N. (2018) The Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Type 2 Diabetes Management in Greece. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 126(1):53–60.
42. Pratipanawatr T, Satirapoj B, Ongphiphadhanakul B, Suwanwalaikorn S, Nitiyanant W. (2019) Impact of Hypoglycemia on Health-Related Quality of Life among Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study in Thailand. *J Diabetes Res* 2019:5903820.
43. Shafie AA, Ng CH, Thanimalai S, Haron N, Manocha AB. (2018) Estimating the utility value of hypoglycaemia according to severity and frequency using the visual analogue scale (VAS) and time trade-off (TTO) survey. *J Diabetes Metab Disord* 17(2):269–275.
44. Shingler S, Fordham B, Evans M, Schroeder M, Thompson G, Dewilde S, Lloyd AJ. (2015) Utilities for treatment-related adverse events in type 2 diabetes. *J Med Econ* 18(1):45–55.
45. Yfantopoulos J, Chantzaras A. (2020) Health-related quality of life and health utilities in insulin-treated type 2 diabetes: the impact of related comorbidities/complications. *Eur J Health Econ* 21(5):729–743.
46. Zhang Y, Wu J, Chen Y, Shi L. (2020) EQ-5D-3L Decrements by Diabetes Complications and Comorbidities in China. *Diabetes Ther* 11(4):939–950.
47. Survey on the usage of pen needles. Data analysis [Dane dostarczone przez Zamawiającego].
48. Polskie Stowarzyszenie Diabetyków. Prawidłowa technika insuliny, a używanie igieł jednorazowych wśród pacjentów chorujących na cukrzycę. Dostęp: [http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/452_20190717/\\$file/452_20190717.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/452_20190717/$file/452_20190717.pdf).
49. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. (2016) Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Population Parameters and Injection Practices. *Mayo Clin. Proc.* 91(9):1212–1223.
50. ITQ survey data Mayo. Dostęp: <https://public.tableau.com/profile/adam.yeung#!/vizhome/ITQsurveydataMayo/START> (15.9.2020).
51. Gorska-Ciebiada M, Masierek M, Ciebiada M. (2020) Improved insulin injection technique, treatment satisfaction and glycemic control: Results from a large cohort education study. *J Clin Transl Endocrinol* 19:100217.
52. 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.
53. Jakubczyk M, Lipka I, Pawęska J, Niewada M, Rdzanek E, Zaletel J, Ramírez de Arellano A, Doležal T, Chekorova Mitreva B, Nagy B, Petrova G, Šarić T, Yfantopoulos J, Czech M. (2016) Cost of severe hypoglycaemia in nine European countries. *J Med Econ* 19(10):973–982.
54. Rathmann W, Czech M, Franek E, Kostev K. (2017) Regional differences in insulin therapy regimens in five European countries. *Int J Clin Pharmacol Ther* 55(5):403–408.
55. (2018) Polskie Towarzystwo Diabetyków. 100 igieł na 100-lecie odzyskania niepodległości. Dostęp: <https://diabetyk.org.pl/100-igiel-na-100-lecie-odzyskania-niepodleglosci/> (16.9.2020).
56. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (14.8.2020).
57. Apteka internetowa: Apteka Gemini. Dostęp: <https://www.aptekagemini.pl/> (12.8.2020).
58. Apteka internetowa - Apteka-melissa. Dostęp: <https://www.apteka-melissa.pl/> (12.8.2020).
59. Apteka internetowa: i-apteka. Dostęp: <https://www.i-apteka.pl/> (12.8.2020).
60. Sklep dla cukrzyków: Diabetyk24.pl. Dostęp: <https://diabetyk24.pl/> (12.8.2020).
61. Doz.pl - leki, suplementy, diety, kosmetyki. Dostęp: <https://www.doz.pl/> (12.8.2020).
62. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r>.
63. Statystyka NFZ - Statystyka leki - Refundacja apteczna. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund> (17.8.2020).
64. Analiza ekonomiczna. 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. Dostęp: https://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.
65. Analiza ekonomiczna. Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/036/AW/36_OT.4330.6.2019_Forxiga_AE_17.04.2019.pdf.

66. Analiza ekonomiczna. Insulina Degludec / Insulina Aspart (Ryzodeg®) w leczeniu cukrzycy. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/035/AW/035_aw_ot.4330.5.2019_ryzodeg_ae.pdf.
67. Analiza ekonomiczna. Szybciej działająca insulina Aspart (Fiasp®) w terapii cukrzycy typu 1. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/064/AW/064_AW_OT.4330.11.2019_Fiasp_AE.pdf.
68. Analiza ekonomiczna. Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AW/078_AW_OT_4350_11_2017_Trulicity_AE.pdf.
69. Jakubczyk M, Rdzanek E, Niewada M, Czech M. (2015) Economic resources consumption structure in severe hypoglycemia episodes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 15(5):813–822.
70. Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, Sciborski C, Lomon ID, McEwan P. (2012) The cost-effectiveness of saxagliptin versus NPH insulin when used in combination with other oral antidiabetes agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. *Diabetes Technol. Ther.* 14(1):65–73.
71. (2018) Hipoglikemia i jej następstwa. Wielowymiarowa analiza problemu. Raportpod patronatem Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. HealthQuest Dostęp: <https://www.lilly.pl/pl/pdfs/raport-hipoglikemia-i-jej-nastpstwa.04.03.2018.pdf>.
72. Parlamentarny Zespół ds. cukrzycy. Dostęp: <http://www.sejm.gov.pl/sejm8.nsf/agent.xsp?symbol=POSIEDZENIAZESP&Zesp=452> (17.8.2020).
73. Wielowymiarowa analiza problemu hipoglikemii. Omówienie wyników raportu. Dostęp: [http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/452_20180322/\\$file/452_20180322.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/452_20180322/$file/452_20180322.pdf).
74. Widz K, Czech M, Hermanowski T. Cost of Hypoglycaemia in Patients With Diabetes in Poland. Dostęp: http://farmacjakryminalistyczna.wum.edu.pl/sites/farmakoeconomika.wum.edu.pl/files/kaja_widz_poster_ptfe.pdf (17.8.2020).
75. 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. *JHPOR* 1:44–55.
76. Rutkowski J, Chudzicka A, Bebrysz M, Dobosz K, Głasek M, Lis J. Work productivity loss due to hypoglycemia and diabetes complications. Results of Polish cross-sectional multicenter study. *ISPOR Poland 2015*; 2015; Warszawa. .
77. Holko P, Kawalec P. (2011) Cost effectiveness and cost utility of the noncoding blood glucose meter CONTOUR® TS. *Diabetes Metab Syndr Obes* 4:79–88.
78. Zarządzenie Nr 16/2018/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie: świadczenia w izbie przyjęć. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-162018dsm-tekst-ujednolicony,7042.html> (14.9.2020).
79. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (17.8.2020).
80. Cochrane Library. Dostęp: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search> (18.8.2020).
81. ISPOR Presentations Database. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search> (18.8.2020).
82. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (17.8.2020).
83. CADTH.ca. Dostęp: <https://www.cadth.ca/> (17.8.2020).
84. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/> (17.8.2020).
85. PBAC Guidelines | Website Home Page. Australian Government Department of Health Dostęp: <https://pbac.pbs.gov.au/> (17.8.2020).
86. Scottish Medicine Consortium. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (17.8.2020).
87. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (17.8.2020).

12. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Udział T1DM i T2DM wśród pacjentów z cukrzycą.....	23
Tabela 2.	Liczba pacjentów z cukrzycą w Polsce – dane NFZ.....	24
Tabela 3.	Liczba pacjentów na insulinoterapii w podziale na typ cukrzycy.....	24
Tabela 4.	Udział T1DM i T2DM w populacji docelowej.....	25
Tabela 5.	Wyniki dla porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka niewyjaśnionej hipoglikemii.....	26
Tabela 6.	Wyniki dla porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do dobowej dawki insuliny [IU].....	26
Tabela 7.	Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka rozwoju lipohipertrofii.....	27
Tabela 8.	Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na ryzyko wystąpienia niewyjaśnionej hipoglikemii.....	27
Tabela 9.	Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na dobową dawkę insuliny.....	27
Tabela 10.	Częstości występowania hipoglikemii – wyniki odnalezionych badań.....	29
Tabela 11.	Podsumowanie wyników przeglądu systematycznego Pedersen-Bjergaard 2018.....	31
Tabela 12.	Liczby epizodów łagodnych hipoglikemii przypadające na pacjenta z co najmniej 1 epizodem.....	32
Tabela 13.	Stosunek liczby łagodnych do ciężkich epizodów hipoglikemii.....	33
Tabela 14.	Liczby epizodów łagodnych i ciężkich hipoglikemii przypadające na pacjenta z co najmniej 1 epizodem - podsumowanie.....	33
Tabela 15.	Częstość hipoglikemii w zależności od zużycia igieł – dane przyjęte w analizie.....	34
Tabela 16.	Wartości użyteczności dla pacjentów z cukrzycą ogółem odnalezione w ramach przeszkania.....	35
Tabela 17.	Spadki użyteczności związane z hipoglikemią według odnalezionych badań.....	35
Tabela 18.	Spadki użyteczności związane z hipoglikemią uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	38
Tabela 19.	Wykorzystanie igieł przez pacjentów z cukrzycą – wyniki ankiety przeprowadzonej przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków.....	39
Tabela 20.	Przyczyny, które skłoniłyby ankietowanych pacjentów do jednorazowego stosowania igieł.....	39
Tabela 21.	Wykorzystanie igieł przez pacjentów z cukrzycą – Górska-Ciebiada 2020.....	40
Tabela 22.	Wykorzystanie igieł przez pacjentów z cukrzycą – dane przyjęte w analizie.....	41
Tabela 23.	Schematy insulinoterapii stosowane przez pacjentów z cukrzycą – Witek 2012.....	42
Tabela 24.	Schematy insulinoterapii stosowane przez pacjentów z cukrzycą – Rathmann 2017.....	42
Tabela 25.	Schematy insulinoterapii stosowane przez pacjentów z cukrzycą – Jakubczyk 2016.....	42
Tabela 26.	Dobowa liczba wstrzyknięć insuliny u pacjentów z cukrzycą – wyniki badania Górska-Ciebiada 2020.....	43
Tabela 27.	Dobowa liczba wstrzyknięć insuliny u pacjentów z cukrzycą – wyniki badania ITQ.....	44
Tabela 28.	Liczba wstrzyknięć wykonywanych jedną igłą – wyniki badania Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków.....	44
Tabela 29.	Miesięczne zużycie igieł – dane przyjęte w analizie.....	45
Tabela 30.	Zużycie igieł – podsumowanie scenariuszy w wariacie realnym.....	45
Tabela 31.	Dawkowanie insuliny – dane przyjęte w analizie podstawowej.....	47
Tabela 32.	Dawkowanie insuliny – dane przyjęte w analizie wrażliwości (scenariusze 6a i 6b).....	47
Tabela 33.	Dawkowanie insuliny – dane przyjęte w analizie wrażliwości (scenariusz 7).....	48
Tabela 34.	Cena igieł BD Micro-Fine™ Plus.....	48
	49
Tabela 36.	Koszty pozostałych igieł.....	49
Tabela 37.	Koszty insuliny.....	52

Tabela 38.	Koszty ciężkiej hipoglikemii – dane z opublikowanych badań kosztowych.....	55
Tabela 39.	Koszty ciężkiej hipoglikemii – dane z analiz ekonomicznych ocenianych przez AOTMiT	56
Tabela 40.	Koszty leczenia ciężkiej hipoglikemii – rodzaje leczenia	56
Tabela 41.	Koszty leczenia ciężkiej hipoglikemii – zużycie zasobów	57
Tabela 42.	Koszt hospitalizacji związanej z epizodem ciężkiej hipoglikemii.....	57
Tabela 43.	Koszt glukagonu.....	58
Tabela 44.	Koszt testów paskowych	58
Tabela 45.	Koszty leczenia ciężkiej hipoglikemii – podsumowanie	59
Tabela 46.	Koszty hipoglikemii – dane przyjęte w analizie.....	60
Tabela 47.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	62
	63
	63
	64
	64
	64
	64
	64
	65
	65
	65
	65
	66
	66
	66
	66
	66
	66
	67
	67
	67
	67
	68
	68
	68
	68
	68
	69
	71
	74
	74
	75
	75
	75
	75
	75
	76
	76
	76
	76
	76
	77
	77

[REDACTED]	[REDACTED]	77
[REDACTED]	[REDACTED]	78
[REDACTED]	[REDACTED]	78
[REDACTED]	[REDACTED]	78
[REDACTED]	[REDACTED]	78
[REDACTED]	[REDACTED]	79
[REDACTED]	[REDACTED]	79
[REDACTED]	[REDACTED]	79
[REDACTED]	[REDACTED]	79
[REDACTED]	[REDACTED]	79
[REDACTED]	[REDACTED]	79
[REDACTED]	[REDACTED]	80
[REDACTED]	[REDACTED]	82
[REDACTED]	[REDACTED]	85
Tabela 94.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	86
[REDACTED]	[REDACTED]	87
[REDACTED]	[REDACTED]	88
[REDACTED]	[REDACTED]	89
[REDACTED]	[REDACTED]	89
[REDACTED]	[REDACTED]	90
[REDACTED]	[REDACTED]	91
[REDACTED]	[REDACTED]	92
[REDACTED]	[REDACTED]	93
Tabela 103.	Podsumowanie analizy wrażliwości – wartości ICUR w wariantach optymistycznych i pesymistycznych [zł]	95
Tabela 104.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	111
Tabela 105.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed	114
Tabela 106.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane	115
Tabela 107.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej	115
Tabela 108.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z cukrzycą (PubMed)	116
Tabela 109.	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z hipoglikemią (PubMed)	118
Tabela 110.	Strategia wyszukiwania danych dot. częstości hipoglikemii w bazie PubMed	119
Tabela 111.	Strategia wyszukiwania danych dot. zużycia igieł w bazie PubMed	119
Tabela 112.	Strategia wyszukiwania polskich badań kosztowych w bazie PubMed	120

Spis wykresów

[REDACTED]	[REDACTED]	69
[REDACTED]	[REDACTED]	70

[Redacted]	[Redacted]70
[Redacted]	[Redacted]71
[Redacted]	[Redacted]72
[Redacted]	[Redacted]72
[Redacted]	[Redacted]73
[Redacted]	[Redacted]73
[Redacted]	[Redacted]80
[Redacted]	[Redacted]81
[Redacted]	[Redacted]81
[Redacted]	[Redacted]82
[Redacted]	[Redacted]83
[Redacted]	[Redacted]83
[Redacted]	[Redacted]84
[Redacted]	[Redacted]84

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat modelu ekonomicznego	16
Rysunek 2. Algorytm postępowania u pacjentów z T2DM leczonych insulinoterapią.....	41
Rysunek 3. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego zgodnie z QUOROM.....	116
Rysunek 4. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów ze cukrzycą w ramach przeszukania bazy PubMed	117
Rysunek 5. Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów ze hipoglikemią w ramach przeszukania bazy PubMed	118

13. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 104.

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

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6, 5.1.4, 5.2.4
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	A.1.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5
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. 5
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, 4
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań stanowi załącznik do niniejszej analizy.
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	<ol style="list-style-type: none"> 1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	Rozdz. 5, 6
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	<ol style="list-style-type: none"> 1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
	Rozdz. 5
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Nie dotyczy
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 3.4, A.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 6
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 2.5, 5
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

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 interwencji z kosztami i efektami komparatora w rozważanej populacji pacjentów z cukrzycą dokonano przeglądu systematycznego z uwzględnieniem następujących baz danych medycznych:

- PubMed [79],
- Cochrane Library [80],
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [81],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [82],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [83],
- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [84],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [85],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [86],
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*) [87].

Przeszukanie zostało przeprowadzone 10 sierpnia 2020 r. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 105, Tabela 106, Tabela 107).

Tabela 105.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	needle OR needles OR needles [MeSH]	153 182
#2	diabetes OR diabetes mellitus [MeSH]	769 443
#3	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"	1 576 328
#4	#1 AND #2 AND #3	101
Data przeszukania: 10 sierpnia 2020		

Tabela 106.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	needle OR needles	14 863
#2	diabetes OR diabetes mellitus	84 087
#3	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"	59 535
#4	#1 AND #2 AND #3	104

Data przeszukania: 8 listopada 2018

Tabela 107.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej

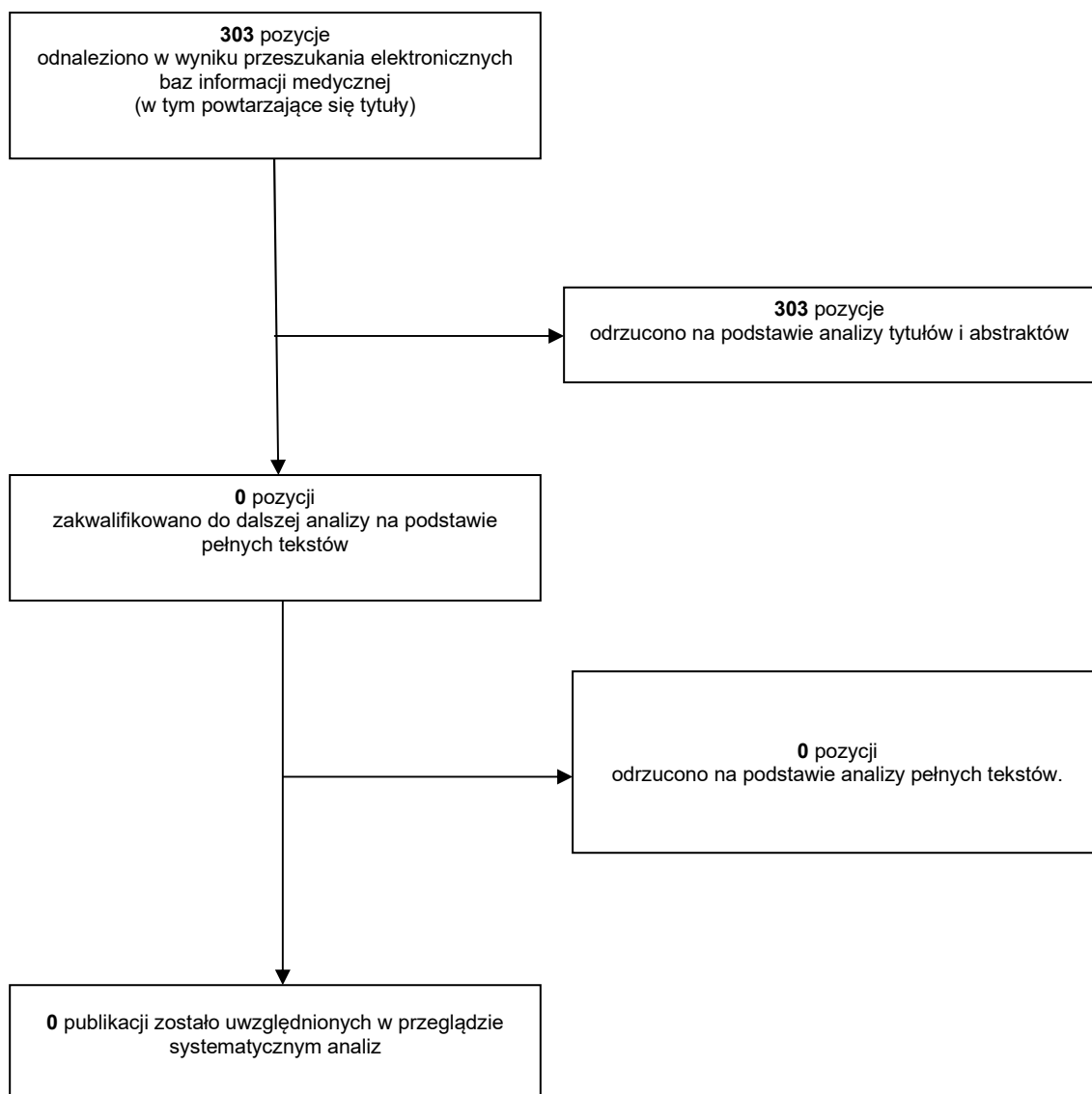
Baza	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	Liczba rekordów wybranych do analizy
NICE	Micro-Fine	2	0
	needle insulin	10	0
PBAC	Micro-Fine	0	0
	needle insulin	0	0
SMC	Micro-Fine	0	0
	needle insulin	2	0
DARE	Micro-Fine	0	0
	needle insulin	0	0
ISPOR	Micro-Fine	0	0
	needle insulin	38	0
CADTH	Micro-Fine	5	0
	needle insulin	21	0
AOTMIT	Micro-Fine	0	0
	igły	20	0

Data ostatniego przeszukania: 10 sierpnia 2020

W ramach przeprowadzonego przeszukania wspomnianych baz danych odnaleziono 303 pozycje, spośród których żadnej nie zakwalifikowano do dalszej analizy.

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 dla pacjentów z cukrzycą przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 7 sierpnia 2020 roku. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 108).

Tabela 108.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z cukrzycą (PubMed)

Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	(utility OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QLY) AND ((eq AND 5d) OR eq-5d OR euroqol OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR cost-utility OR EQ5D)	15 526
#2	diabetes	769 712

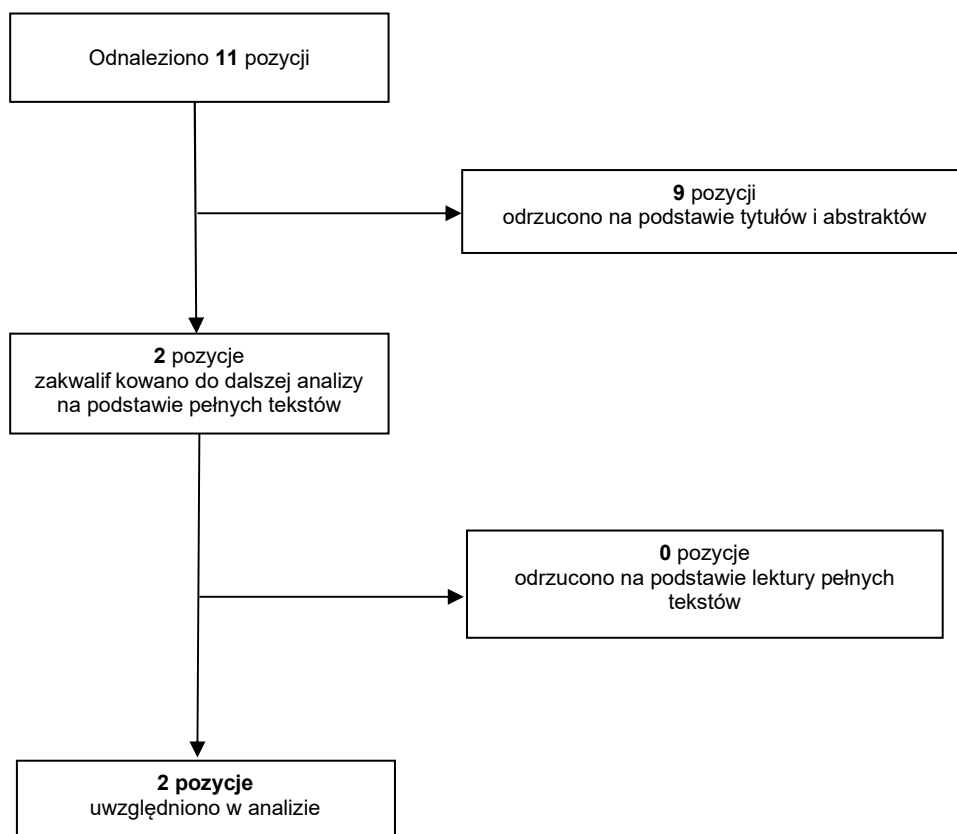
Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#3	poland OR polish	365 599
#4	#1 AND #2 AND #3	11

Data przeszukania: 7 sierpnia 2020

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 11 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 2 prace.

Finalnie w analizie uwzględniono dane pochodzące z 2 publikacji, których wyniki opisano w rozdz. 3.4.1.

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



W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności dla pacjentów z cukrzycą przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed. Przeszukanie przeprowadzono w dniu 7 sierpnia 2020. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 109).

Tabela 109.
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących jakości życia pacjentów z hipoglikemią (PubMed)

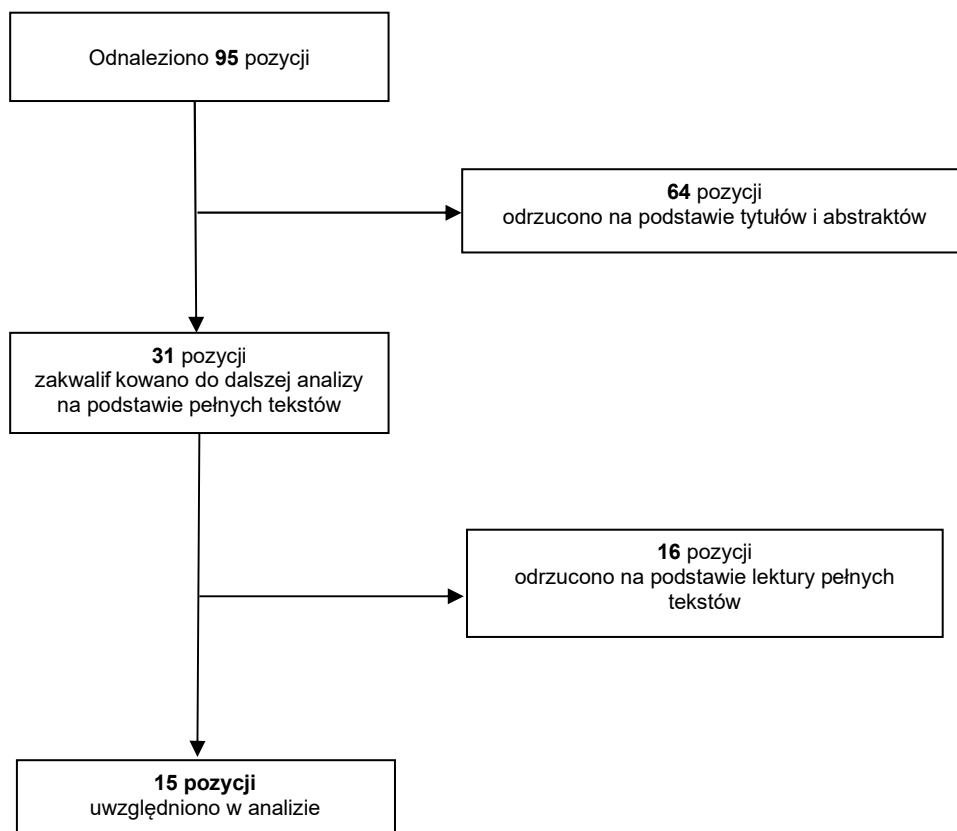
Indeks	Zapytanie	Liczba wyników
#1	(utility OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QLY) AND ((eq AND 5d) OR eq-5d OR euroqol OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR cost-utility OR EQ5D)	15 526
#2	hypoglycemia	49 727
#3	#1 AND #2	95

Data przeszukania: 7 sierpnia 2020

W wyniku przeszukania bazy PubMed odnaleziono 95 publikacji. Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów i abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 31 prac.

Finalnie w analizie uwzględniono dane pochodzące z 15 publikacji których wyniki opisano w rozdz. 3.4.2.

Rysunek 5.
Schemat selekcji publikacji o jakości życia pacjentów ze hipoglikemią w ramach przeszukania bazy PubMed



A.1.3. Częstość występowania hipoglikemii

W celu określenia częstości występowania hipoglikemii dokonano przeszukania bazy PubMed [79] zgodnie ze strategią przedstawioną w tabeli poniżej (Tabela 110).

Tabela 110.
Strategia wyszukiwania danych dot. częstości hipoglikemii w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	diabetes	768 550
#2	insulin	414 712
#3	hypoglycaemia	49 694
#4	incidence OR prevalence OR rate OR risk	6 422 470
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	8 437
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters: Observational Study, Systematic Review	426
Data ostatniego przeszukania: 4 sierpnia 2020 r.		

A.1.4. Zużycie igieł

W celu określenia danych dotyczących zużycia igieł w Polsce (diennej liczby wstrzyknięć insuliny i skali wielokrotnego stosowania igieł) dokonano przeszukania bazy PubMed [79] zgodnie ze strategią przedstawioną w tabeli poniżej (Tabela 111).

Tabela 111.
Strategia wyszukiwania danych dot. zużycia igieł w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	insulin	415 200
#2	injection OR delivery	1 496 885
#3	frequency OR technique OR practice OR real world OR patterns	14 089 005
#4	Poland OR Polish OR Poles	374 182
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	197
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters: from 2010 - 2020	95
Data ostatniego przeszukania: 17 sierpnia 2020 r.		

A.1.5. Koszty hipoglikemii

W celu określenia kosztów związanych z wystąpieniem hipoglikemii dokonano przeszukania bazy PubMed [79] zgodnie ze strategią przedstawioną w tabeli poniżej (Tabela 112). Dodatkowo przeanalizowano źródła danych w innych polskich analizach ekonomicznych dotyczących cukrzycy ocenionych przez AOTMiT w ostatnich latach [64–68].

Tabela 112.
Strategia wyszukiwania polskich badań kosztowych w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	hypoglycemia	49 685
#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"	1 574 923
#3	Poland OR Polish	365 098
#4	#1 AND #2 AND #3	24
Data ostatniego przeszukania: 4 sierpnia 2020 r.		