

ANALIZA EKONOMICZNA



SULIQUA (PRODUKT ZŁOŻONY Z INSULINY GLARGINE I LIKSYSENATYDU) W LECZENIU DOROŚŁYCH PACJENTÓW Z NIEDOSTATECZNIE KONTROLOWANĄ CUKRZYCĄ TYPU 2

Wersja 2.0



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: 29.03.2022

W dniu 27 czerwca 2022 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4230.3.2022.ML.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: Barbara Gad

Autorzy:

██████████

metodyka analizy, analiza danych, opracowanie tekstu raportu, przeprowadzenie obliczeń

██████████

analiza danych, opracowanie tekstu raportu

██████████

analiza danych, opracowanie tekstu raportu

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

Kontrola obliczeń: ██████████

Korekta językowa: ██████████

Kontrola merytoryczna: ██████████

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:

Sanofi-Aventis Sp.z o.o.

ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

Zamawiającego reprezentowały:

██

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WPROWADZENIE	12
1.1. Cel.....	12
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	13
2. METODYKA	15
2.1. Technika analityczna	15
2.2. Struktura modelu	17
2.3. Populacja docelowa.....	22
2.4. Porównywane interwencje	22
2.5. Perspektywa analizy	23
2.6. Horyzont czasowy analizy	23
2.7. Efekty zdrowotne	23
2.8. Koszty.....	24
2.9. ██████████	24
2.10. Dyskontowanie	24
2.11. Próg opłacalności	25
2.12. Analiza wrażliwości.....	25
3. DANE ŹRÓDŁOWE	27
3.1. Charakterystyka populacji	27
3.2. Efektywność interwencji	30
3.3. Dawkowanie	49
3.4. Udział w zużyciu poszczególnych wstrzykiwaczy Suliqa	54
3.5. Zużycie pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi.....	56
3.6. Śmiertelność.....	57
3.7. Czas trwania terapii.....	58
3.8. Użyteczności stanów zdrowia.....	61
3.9. Koszty.....	69
4. WYNIKI	96
4.1. Wyniki zdrowotne	96
4.2. Wyniki ekonomiczne.....	98
5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	138
5.1. Scenariusze analizy wrażliwości.....	138

■ [REDACTED]	140
■ [REDACTED]	162
5.4. Podsumowanie	182
6. WALIDACJA	185
6.1. Walidacja wewnętrzna	185
6.2. Walidacja konwergencji	185
6.3. Walidacja zewnętrzna	186
7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	189
8. OGRANICZENIA	192
9. DYSKUSJA	193
10. BIBLIOGRAFIA	196
11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	202
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	211
ANEKS A.	214
A.1. Strategie wyszukiwania	214
A.2. Charakterystyka populacji – dane szczegółowe	220
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	227
A.4. Ceny preparatów insulin i OAD	229
A.5. Ceny pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi	252
A.6. Śmiertelność związana z powikłaniami	255

Indeks skrótów

ACE-I	Inhibitory konwertazy angiotensyny <i>Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors</i>
AE	Działania niepożądane <i>Adverse Events</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny II <i>Angiotensin Receptor Blockers</i>
AWA	Analiza Weryfikacyjna AOTMiT
bd	Brak danych
BI	Insulina bazalna (bazowa) <i>Basal Insulin</i>
BMI	Wskaźnik masy ciała <i>Body Mass Index</i>
CEAC	Krzywa akceptowalności <i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>
CER	Współczynnik kosztów-efektywności <i>Cost-Effectiveness Ratio</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności <i>Cost-Utility Ratio</i>
DDD	Zdefiniowana dawka dobową <i>Defined Daily Dose</i>
DPP-4	Dipeptydylo-peptydaza-4 <i>Dipeptidyl peptidase-4</i>
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia <i>EuroQol 5D</i>
ESRD	Krańcowa niewydolność nerek <i>End Stage Renal Disease</i>

EXE	Eksenatyd
GLP-1	Agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1 <i>Glucagon-like peptide-1 Agonist Receptor</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HbA1c	Hemoglobina glikowana <i>Glycated hemoglobin</i>
HR	Hazard względny <i>Hazard Ratio</i>
HTA	Ocena technologii medycznych <i>Health Technology Assessment</i>
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>
IDegAsp	Preparat złożony z insuliny degludec i insuliny aspart
IDegLira	Trwałe połączenie zawierające insulinę degludec i liraglutyd
IDet	Insulina detemir
IGlar	Insulina glargine
IGlarLixi	Trwałe połączenie zawierające insulinę glargine i liksysenatyd
ISPOR	Międzynarodowe Towarzystwo Ekonomii Zdrowia i Badań Wyników <i>International SoCiety for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
LAA	Długodziałające analogi insuliny <i>Long-Acting Analogues</i>
Lira	Liraglutyd
Lixi	Liksyesenatyd
LY	Lata życia <i>Life Years</i>
MET	Metformina
MIX	Mieszanki insulinowe <i>Premixed insulin</i>
MIXa	Mieszanki insulin analogowych

MIXh	Mieszanki insuliny ludzkiej
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPH	Insulina ludzka o pośrednim czasie działania <i>Neutral Protamin Hagedorn</i>
OAD	Doustne leki przeciwcukrzycowe <i>Oral Anti-diabetic Drugs</i>
OR	Iloraz szans <i>Odds Ratio</i>
PBAC	Australijska agencja oceny technologii medycznych <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	Lata życia skorygowane jakością <i>Quality-Adjusted Life Years</i>
RCT	Randomizowane badanie kliniczne <i>Randomized Controlled Trial</i>
RR	Ryzyko względne <i>Relative Risk</i>
[REDACTED]	[REDACTED]
SGLT-2	Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 <i>Sodium-glucose co-transporter-2</i>
SMC	Szkocka agencja oceny technologii medycznych <i>Scottish Medicines Consortium</i>
T2DM	Cukrzyca typu 2 <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>

Streszczenie

• Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu złożonego z insuliny glargine i liksyzenatydu (IGlarLixi, produkt Suliqua®) w połączeniu z metforminą (MET) lub MET z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 (T2DM) pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%.

• Metodyka

Analizę przeprowadzono w populacji dorosłych pacjentów z niekontrolowaną T2DM pomimo leczenia BI w skojarzeniu z co najmniej jednym OAD z HbA1c >7%.

W analizie przeprowadzono następujące porównania:

- IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD,
- IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD,
- IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD,
- IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD,
- IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD.

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badań klinicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej przy zastosowaniu modelu CORE Diabetes Model, powszechnie stosowanego do modelowania przebiegu cukrzycy oraz porównywania opłacalności interwencji stosowanych w leczeniu cukrzycy.

Różnice w efektach zdrowotnych analizowanych interwencji określono, zgodnie ze strukturą modelu CORE, przy uwzględnieniu następujących punktów końcowych:

- zmiana poziomu HbA1c,
- zmiana masy ciała oraz
- częstość występowania hipoglikemii (w tym hipoglikemii ciężkich).

W celu zachowania maksymalnej zgodności charakterystyk początkowych pacjentów z modelowanymi efektami zdrowotnymi, podstawowe źródło danych w zakresie tych parametrów stanowiły badania randomizowane uwzględnione w ramach analizy klinicznej. W przypadku porównań bezpośrednich charakterystyki początkowe zostały określone w oparciu o odpowiednie badania porównujące IGlarLixi z komparatorami. W przypadku porównania pośredniego:

- jeżeli porównanie zostało przeprowadzone przez grupę referencyjną LAA + OAD charakterystyki początkowe określono w oparciu o badanie LixiLan-L (w którym porównano efektywność IGlarLixi z LAA + OAD),

- jeżeli porównanie zostało przeprowadzone przez grupę referencyjną MIX + OAD charakterystyki początkowe określono w oparciu o badanie SoliMix (w którym porównano efektywności IGlarLixi z MIX + OAD).

W przypadku porównania z BI + bolus 3x/d charakterystyki początkowe pacjentów określono w oparciu o średnie wartości z badań LixiLan-L i SoliMix ważone liczbą pacjentów w badaniach.

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu dożywnotnego horyzontu czasowego odzwierciedlającego wpływ choroby przewlekłej, jaką stanowi cukrzyca, na długość i jakość życia pacjentów. Koszty określono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia oraz MZ, Ministerstwa Zdrowia) oraz z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych. Uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% rocznie oraz efektów zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie. W analizie wartość proggu opłacalności, wynoszącą 166 758 zł, wyznaczono w oparciu u trzykrotność PKB *per capita* w Polsce, W wyniku przeprowadzonych obliczeń dla każdej z uwzględnionych interwencji wyznaczono długość życia oraz długość życia skorygowaną jakością, jak również koszty terapii oraz postępowania z pacjentem z cukrzycą. Wyznaczono wyniki inkrementalne, współczynniki (całkowite i inkrementalne) kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności, jak również odpowiednie ceny progowe.

• Wyniki

Poniżej w formie tabelarycznej zestawiono wyniki przeprowadzonej analizy.

Tabela 1.
Podsumowanie wyników zdrowotnych

Komparator	IGlarLixi + OAD		Komparator		ΔQALY	ΔLY
	QALY	LY	QALY	LY		
MIX + OAD	████	████	████	████	████	████
LAA + OAD	████	████	████	████	████	████
IDegAsp + OAD	████	████	████	████	████	████
BI + bolus 1x/d + OAD	████	████	████	████	████	████
BI + bolus 3x/d + OAD	████	████	████	████	█	█

Tabela 2.
Podsumowanie wyników analizy – perspektywa płatnika publicznego

Komparator	Koszty IGlarLixi	Koszty komp.	Δ Koszty	CUR IGlarLixi	CUR komp.	ICUR
MIX + OAD	████	████	████	█	█	████
LAA + OAD	████	████	████	█	█	████
IDegAsp + OAD	████	████	████	████	████	████
BI + bolus 1x/d + OAD	████	████	████	████	████	████
BI + bolus 3x/d + OAD	████	████	█	████	████	█

[Redacted content]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu złożonego z insuliny glargine i liksysenatydu (IGlarLixi, produkt Suliqua®) w połączeniu z metforminą (MET) lub MET z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 (T2DM) pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%.

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

POPULACJA

Dorośli pacjenci z niekontrolowaną T2DM pomimo leczenia BI w skojarzeniu z co najmniej jednym OAD z HbA1c >7%.

INTERWENCJA

Preparat złożony IGLarLixi w postaci roztworu do wstrzykiwań (Suliqua®) w połączeniu z MET lub MET z inhibitorami SGLT-2 zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

KOMPARATORY

Komparatorami dla IGLarLixi w ramach analizy będą następujące schematy terapeutyczne:

- długodziałające analogi insuliny (LAA) + OAD,
- dwufazowe mieszanki insulinowe – mieszanki analogowe, mieszanki insuliny ludzkiej – (MIX) + OAD,
- mieszanka insuliny degludec i insuliny aspart (IDegAsp) + OAD,
- schemat składający się z BI oraz insuliny posiłkowej – BI + bolus 1–3 razy na dobę + OAD.

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),

- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- współczynniki kosztów-efektywności (CER),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [2].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej [3], w ramach której przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono 4 porównania (2 bezpośrednie oraz 2 pośrednie) w oparciu o wyniki odnalezionych randomizowanych badań klinicznych. Ze względu na strukturę modelu CORE (patrz rozdz. 2.2) w analizie uwzględnione zostały następujące punkty końcowe:

- zmiana poziomu HbA1c,
- zmiana masy ciała,
- częstość występowania hipoglikemii (w tym hipoglikemii ciężkich).

Dla wszystkich przeprowadzonych porównań (tj. porównań z MIX + OAD, LAA + OAD, IDegAsp + OAD oraz BI + bolus 1x/d + OAD) wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej technologii lekowej w zakresie zmiany poziomu HbA1c oraz zmiany masy ciała. Dodatkowo dla porównania IGlarLixi + OAD z MIX + OAD wykazano również istotną statystycznie przewagę IGlarLixi nad MIX w zakresie częstości występowania hipoglikemii.

W przypadku komparatora BI + bolus 3x/d + OAD w ramach analizy klinicznej, ze względu na duży poziom heterogeniczności pomiędzy badaniami, nie zostało przeprowadzone porównanie pośrednie. Obserwowana heterogeniczność dotyczyła zarówno wyjściowej charakterystyki pacjentów, jak i schematu terapeutycznego stosowanego w grupach referencyjnych badań. Ze względu na istotne rozbieżności pomiędzy badaniami względne wnioski na temat skuteczności i bezpieczeństwa IGlarLixi i BI + bolus 3x/d obarczone byłyby znaczną niepewnością. Zatem w ramach analizy klinicznej porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną uznano za niezasadne i ograniczono się wyłącznie do zestawienia wyników badań. [3]

Wybór metodyki analizy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [4] 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 przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. W przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

W świetle powyższych spostrzeżeń, analizę dla porównań z MIX, LAA, IDegAsp oraz BI + bolus 1x/d przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności. Natomiast, ze względu na heterogeniczność referencyjnych badań dla porównania IGlarLixi z BI + bolus 3x/d przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów, a wyniki zdrowotne zostały przedstawione w postaci QALY oraz LY. Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [5].

Tabela 6.
Metodyka analizy dla przeprowadzonych porównań

Porównanie	Metodyka analizy
IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD	Analiza użyteczności kosztów
IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD	Analiza użyteczności kosztów
IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD	Analiza użyteczności kosztów
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD	Analiza użyteczności kosztów
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD	Analiza konsekwencji kosztów

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną dla porównań IGLarLixi + OAD vs MIX + OAD, IGLarLixi + OAD vs LAA + OAD, IGLarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD oraz porównania IGLarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model matematyczny *IQVIA CORE Diabetes Model* (CORE) dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym 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, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

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

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

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

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

Dla porównania IGlaxLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD w ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości IGlaxLixi nad BI + bolus 3x/d (patrz rozdz. 1.2). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [5], w ramach analizy wyznaczono 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.

W przypadku porównań: IGlaxLixi + OAD vs IDegAsp + OAD i IGlaxLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD w ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie, wobec czego w przypadku tego porównania wyznaczono również wartość CUR oraz cenę progową względem CUR.

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 koszty stosowania porównywanych technologii są sobie równe.

W rozporządzeniu Ministra Zdrowia nie sprecyzowano, jakie koszty technologii powinny zostać zrównane, zatem w obliczeniach jako odpowiedni sposób wyznaczenia kosztu technologii przyjęto współczynnik CUR, który uwzględnia również efekty zdrowotne – wówczas wyznaczona cena progowa oznacza cenę, przy której koszt uzyskania określonego jednostkowego efektu zdrowotnego dla ocenianej interwencji i komparatora jest równy.

W analizie ceny progowe wyznaczono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta, która uwzględnia całkowity koszt ponoszony na leki. W przypadku obliczeń z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego cena progowa nie została wyznaczona – cena detaliczna zawiera jedynie

częściowy koszt ponoszony na leczenie i oszacowanie na jej podstawie ceny zbytu netto nie będzie właściwe.

2.2. Struktura modelu

2.2.1. Wprowadzenie

Cukrzyca jest bardzo złożonym problemem zdrowotnym, co powoduje, że jej modelowanie nie jest prostym zagadnieniem. Mnogość czynników ryzyka, powikłań i współzależności między nimi, a także duże liczby badań klinicznych oceniających te zależności powodują, że zbudowanie narzędzia umożliwiającego wiarygodne modelowanie rozwoju cukrzycy może zająć nawet kilka lat. Zespoły badaczy, którzy podjęli się tego wyzwania, często udostępniają swoje modele do celów akademickich czy komercyjnych. Modele te różnią się między sobą w zakresie struktury, założeń czy też źródeł danych, ale każdy z nich ma na celu jak najlepsze odzwierciedlenie rzeczywistości pod względem tempa rozwoju cukrzycy i jej powikłań. Trudno jednoznacznie wskazać, który z powszechnie stosowanych modeli jest najlepszy. Próby oceny tego aspektu dokonuje się pośrednio w trakcie „zawodów” Mount Hood Challenge, podczas których testowane/walidowane są modele cukrzycy zgłoszone przez ich autorów [6]. Celem Mount Hood Challenge jest jednak głównie porównanie metodyki modelowania i wskazanie jej mocnych i słabych stron, a nie stworzenie rankingu.

Model CORE, wykorzystany w niniejszej analizie do oceny opłacalności IGLarLixi, wydaje się być najbardziej rozpowszechnionym narzędziem do modelowania przebiegu cukrzycy [6]. Jest narzędziem powszechnie stosowanym w analizach ekonomicznych interwencji stosowanych w cukrzycy. Niejednokrotnie wykorzystywano go do przeprowadzania analiz ekonomicznych na potrzeby refundacji, również w Polsce [7–10].

Niewątpliwą zaletą modelu jest możliwość modyfikacji przez użytkownika dowolnych parametrów modelu, co umożliwia bardzo dobre dopasowanie modelu do warunków panujących w danym systemie ochrony zdrowia. Poza podstawowymi parametrami, jak koszty czy efekty zdrowotne, użytkownik ma możliwość zmiany zaawansowanych ustawień dotyczących np. częstości występowania powikłań, co może być szczególnie przydatne w przypadku analizowania specyficznych podgrup pacjentów, w których ryzyka te mogą być odmienne od populacji ogólnej chorych. Kompleksowość modelu wynika z uwzględnienia kilkunastu powikłań cukrzycy oraz współzależności między ich występowaniem – tylko z wykorzystaniem takich narzędzi można wiarygodnie modelować skutki stosowania interwencji, które oceniane są najczęściej pod kątem punktów końcowych o charakterze surogatów (jak np. zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej w wyniku zastosowania insuliny). Dzięki takiemu kompleksowemu podejściu do modelowania długoterminowe wyniki uzyskiwane w ramach symulacji są zbliżone do wyników raportowanych w długookresowych badaniach klinicznych (patrz rozdz. 6.2).

2.2.2. Struktura i założenia modelu

Model CORE [11–14] jest kompleksowym modelem Markowa z pamięcią, który umożliwia analizę wpływu stosowania określonej terapii u pacjentów z cukrzycą na koszty generowane przez tę jednostkę chorobową oraz jakość i długość życia osób nią dotkniętych. Powikłania związane z cukrzycą są symulowane w oddzielnych, współzależnych z pozostałymi pod-modelami Markowa. W modelu uwzględniono następujące powikłania:

- zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infraction*, MI)
- dławica piersiowa,
- choroba naczyń obwodowych (ang. *peropheral vascular disease*, PVD),
- udar mózgu,
- niewydolność serca (ang. *heart failure*, HF),
- migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*, AF),
- przerost lewej komory serca (ang. *left ventricular hypertrophy*, LVH),
- mikroalbuminuria (ang. *microalbominuria*, MA),
- białkomocz ogólny (ang. *gross proteinuria*, GRP),
- krańcowe stadium choroby nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD),
- retinopatia nieproliferacyjna (ang. *background diabetic retinopathy*, BDR),
- retinopatia proliferacyjna (ang. *proliferative diabetic retinopathy*, PDR),
- utrata wzroku (ang. *severe vision loss*, SVL),
- obrzęk plamki żółtej (ang. *macular edema*, ME),
- zaćma,
- stopa cukrzycowa,
- amputacja kończyny dolnej,
- nefropatia.

Długość cyklu w modelu CORE wynosi 1 rok. Długość horyzontu czasowego może wahać się od roku do pięćdziesięciu lat. W modelu istnieje możliwość uwzględnienia kosztów bezpośrednich i pośrednich. [13]

Model CORE dostępny jest w postaci aplikacji internetowej połączonej z obliczeniowym modelem matematycznym i bazą danych w języku SQL (ang. *structured queer language*), umieszczonej na serwerze centralnym. W ramach struktury modelu można wyróżnić cztery elementy: interfejs użytkownika, bazę danych wejściowych, procesor oraz wyjściową bazę danych wyjściowych. [13]

W modelu CORE istnieje możliwość modyfikacji danych wejściowych, natomiast sposób działania modelu i struktura obliczeniowa są niedostępne do modyfikacji dla użytkownika. W ramach bazy danych wejściowych możliwa jest modyfikacja następujących modułów:

- *Cohort* (charakterystyki kohorty) – w którym określa się charakterystyki modelowanej populacji takie jak:

- parametry demograficzne (wiek, płeć, rasa, czas trwania cukrzycy);
- parametry kliniczne (poziom HbA1c, poziom skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, DBP), całkowitego cholesterolu (T-CHOL), cholesterolu frakcji HDL oraz LDL, trójglicerydów (TRIG), wartość BMI (*Body Mass Index*), odsetek palaczy, liczba wypalanych papierosów, spożycie alkoholu, poziomy: eGFR, hemoglobiny, białych krwinek, tętno, stosunek obwodu talii do obwodu bioder – WHR, współczynnik wydalania albumin z moczem, stężenie kreatyniny i albuminy);
- występowanie 18 chorób współistniejących (choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby nerek, narządu wzroku i inne);
- *Treatment* (charakterystyki porównywanych interwencji) – w którym określa się skuteczność i bezpieczeństwo ocenianych interwencji za pomocą następujących punktów końcowych:
 - zmiany w parametrach klinicznych: HbA1c, SBP, DBP, T-CHOL, HDL, LDL, TRIG, BMI, eGFR, WHR;
 - bezpieczeństwo: częstość występowania łagodnych i ciężkich hipoglikemii;
 - ryzyko względne (RR) w zakresie wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych: zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca, dławica piersiowa, choroba naczyń obwodowych;
- *Treatment Cost Group* (koszty związane bezpośrednio ze stosowaniem interwencji) – w którym wprowadza się dane dotyczące kosztów związanych bezpośrednio ze stosowaniem zdefiniowanych w zakładce *Treatment* schematów leczenia (np. koszty leków, koszty badań laboratoryjnych i zmiany w diecie i ćwiczeniach). Model daje możliwość wprowadzenia danych osobno dla pierwszego roku i kolejnych lat terapii;
- *Treatment Algorithm* – w którym możliwe jest określenie strategii leczenia w przypadku niepowodzenia pierwotnie zastosowanej terapii;
- *Economics* (pozostałe dane ekonomiczne) – w którym określa się parametry ekonomiczne takie jak:
 - stopy dyskontowe (dla kosztów i efektów zdrowotnych),
 - koszty bezpośrednie (koszty leczenia powikłań),
 - koszty pośrednie,
 - użyteczności (lub spadki użyteczności) związane z poszczególnymi stanami zdrowia i nagłymi zdarzeniami;
- *Clinical* (dane kliniczne) – w którym określa się dane, takie jak prawdopodobieństwa i ryzyka względne w zakresie progresji choroby oraz występowania powikłań modelowanych na podstawie parametrów fizjologicznych, charakterystyk oraz stanu zdrowia pacjentów;
- *Other Management* (pozostałe parametry dotyczące praktyki leczenia pacjentów z cukrzycą) – np. odsetek chorych stosujących statyny i leki z grupy ACE-I/ARB w ramach profilaktyki chorób układu krążenia czy odsetek chorych poddawanych badaniom w kierunku retinopatii i chorób nerek.

W modelu CORE istnieje również możliwość uwzględnienia danych z poziomu pacjenta (ang. *patient-level data*). Ze względu na brak dostępnych charakterystyk wyjściowych dla poszczególnych pacjentów w niniejszej analizie moduł ten nie został wykorzystany.

Po wprowadzeniu wszystkich danych wejściowych bądź przyjęciu domyślnych wartości należy określić wartości zmiennych istotnych dla samego procesu symulacji. W modelu CORE można przeprowadzić dwa rodzaje symulacji: mikrosymulacje oraz symulacje z zastosowaniem metody bootstrap. Niezależnie od wybranego rodzaju analizy należy określić jej horyzont czasowy, liczebność kohorty, w przypadku symulacji bootstrap również liczbę symulacji, maksymalną wartość prognozy dla krzywych opłacalności.

Symulacje rozpoczynają się od wprowadzenia do modelu określonej przez użytkownika liczby pacjentów. Podczas mikrosymulacji i symulacji bootstrap bez oceny niepewności 2-go rzędu wyjściowe charakterystyki określone są na podstawie uprzednio wprowadzonych do modelu średnich wartości parametrów. Ponadto dla każdego pacjenta losowane jest, zgodnie z zadanym prawdopodobieństwem, występowanie współistniejących powikłań.

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

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

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

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

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

Pozostałe parametry traktowane są w symulacjach jako deterministyczne. W konsekwencji w ramach PSA nie jest modelowana niepewność współczynników związanych z innymi pod-modelami niż te wymienione wyżej. W wyniku wielokrotnego powtórzenia symulacji generowane są krzywe opłacalności.

W modelu nie ma możliwości wyznaczenia ceny progowej. Cenę progową wyznaczono w odrębnym arkuszu kalkulacyjnym, stanowiącym załącznik do niniejszej analizy. Aby wyznaczyć cenę progową dla danego porównania konieczne jest wprowadzenie do arkusza wyników symulacji uzyskanych w modelu CORE. Domyślnie w załączonym arkuszu kalkulacyjnym znajdują się wyniki wszystkich symulacji przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy.

Model CORE wraz z instrukcją obsługi został opisany w publikacjach Palmer 2004a [11], Palmer 2004b [12], McEwan 2014 [14] oraz dokumentacji modelu [15].

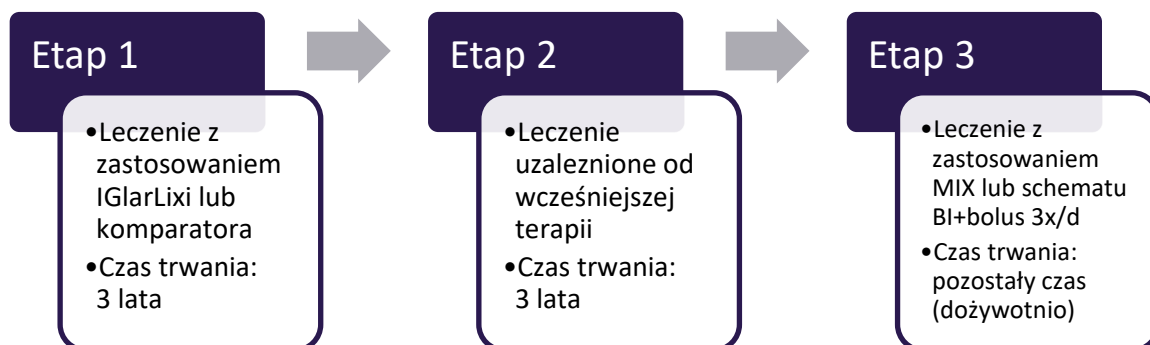
Po zalogowaniu do modelu CORE możliwy jest podgląd szczegółowych wyników każdej z przeprowadzonych i opisanych w niniejszym dokumencie symulacji, zarówno deterministycznych, probabilistycznych, jak i jednokierunkowych analiz wrażliwości.

2.2.3. Kolejne etapy leczenia

W ramach przeprowadzonych oszacowań wyróżniono 3 etapy leczenia. Pierwszy, 3-letni etap terapii jest związany z podawaniem IGlaxi lub komparatora. W związku z progresywnym charakterem T2DM, przyjęto, że po 3 latach terapii IGlaxi lub komparatorem nastąpi zmiana leczenia. Schematy stosowane w etapie drugim (po przerwaniu dotychczasowego leczenia) określono na podstawie danych z badania PDS odnośnie najczęściej stosowanych terapii po przerwaniu wcześniej stosowanych insulinoterapii (szczegóły w rozdziale 3.9.5). Leczenie stosowane w tym etapie jest zależne od leczenia zastosowanego w I linii. Przyjęto, że ta faza leczenia również będzie trwać 3 lata

po czym wszyscy pacjenci (w ramieniu ocenianej interwencji i komparatora) otrzymają leczenie z zastosowaniem MIX (porównanie z LAA) lub z zastosowaniem schematu BI + bolus 3x/d (pozostałe porównania).

Rysunek 1.
Kolejne etapy leczenia uwzględnione w analizie



Szczegóły odnośnie czasu trwania terapii w I linii oraz schematów uwzględnionych w kolejnych liniach leczenia zaprezentowano w rozdz. 3.7 oraz rozdz. 3.9.5.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z niekontrolowaną T2DM pomimo leczenia BI w skojarzeniu z co najmniej jednym OAD z HbA1c >7%.

2.4. Porównywane interwencje

W analizie przeprowadzono następujące porównania:

- IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD,
- IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD,
- IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD,
- IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD,
- IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD.

Schemat dawkowania dla insuliny przyjęto na podstawie badań klinicznych, natomiast dawkowanie OAD określono na podstawie DDD. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.3.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [2].

2.5. Perspektywa analizy

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

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono również koszty z perspektywy społecznej (szczegóły w rozdz. 3.9.6).

2.6. Horyzont czasowy analizy

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

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

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeŃstwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badaŃ klinicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego [3].

Ze względu na strukturę modelu CORE, nie wszystkie punkty koŃcowe uwzględnione w analizie klinicznej mogły zostać ujęte w ramach analizy opłacalności. W ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące punkty koŃcowe:

- zmiana poziomu HbA1c,
- zmiana masy ciała oraz
- częstość występowania hipoglikemii (w tym hipoglikemii ciężkich).

Pozostałe punkty koŃcowe oceniane w ramach analizy klinicznej, w odniesieniu do których zidentyfikowano statystycznie istotne różnice pomiędzy ocenianymi technologiami medycznymi (redukcja poziomu FPG, zmiana PPG, zmiana 7-punktowego SMPG, zmiana dobowej dawki insuliny,

jakość życia, występowanie zdarzeń niepożądanych) nie są bezpośrednio uwzględnione w modelu. Niektóre z nich są wykorzystane w pośredni sposób, np. ocena jakości życia jest ujęta przez przypisanie użyteczności stanom zdrowia wyodrębnionym w modelu.

W modelu CORE uwzględniono dodatkowo również punkty końcowe odnośnie zmiany: SBP, DBP, T-Chol, LDL, HDL, TRIG, eGFR oraz WHR. W ramach efektywności klinicznej powyższe punkty końcowe nie zostały ocenione. Wobec tego w niniejszej analizie przyjęto założenie o braku różnic w efektywności porównywanych interwencji w zakresie tych punktów końcowych.

Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wyszczególnionych w modelu przyjęto na podstawie domyślnych wartości z modelu CORE.

2.8. Koszty

W scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publiczne lub pacjenta. Koszty pośrednie zostały uwzględnione w scenariuszu dodatkowym analizy.

W ramach bezpośrednich kosztów medycznych uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (insulinoterapii oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych,
- koszty pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi,
- koszty leczenia powikłań choroby,
- koszty prewencji powikłań choroby;

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.9.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.10. Dyskontowanie

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

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem

Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4, 5].

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

2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 166 758 zł. [16]

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

2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od 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) przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji dla 1000 pacjentów (w każdej symulacji). W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) i inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER). 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 oraz prostą obrazującą próg opłacalności (166 758 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- czasu trwania terapii,
- charakterystyki początkowej pacjentów,
- zmian HbA1c i BMI,
- częstości hipoglikemii,
- udziału w zużyciu preparatu Suliqa uwzględnionych wstrzykiwaczy,
- zużycia pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy,
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów.

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

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

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

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 2 badania z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IGLarLixi w populacji docelowej (LixiLan-L [17] oraz SoliMix [18]). W badaniu LixiLan-L dokonano bezpośredniego porównania IGLarLixi z IGLar, natomiast w badaniu SoliMix dokonano porównania IGLarLixi z MIX. W przypadku porównania z IDegAsp oraz BI + bolus 1x/d w ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie odpowiednio przez grupę referencyjną LAA + OAD (badania LixiLan-L [17] oraz BOOST [19]) oraz grupę referencyjną MIX + OAD (badania SoliMix [18], Tinahones 2014 [20] oraz LanScape [21]). Ze względu na heterogeniczność badań, w ramach analizy klinicznej, dla IGLarLixi vs BI + bolus 3x/d przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji (szczegóły w analizie klinicznej [3]).

W celu zachowania maksymalnej zgodności charakterystyk początkowych pacjentów z modelowanymi efektami zdrowotnymi, podstawowe źródło danych w zakresie tych parametrów stanowiły badania randomizowane uwzględnione w ramach analizy klinicznej. W przypadku porównań bezpośrednich charakterystyki początkowe zostały określone w oparciu o odpowiednie badania porównujące IGLarLixi z komparatorami. W przypadku porównania pośredniego:

- jeżeli porównanie zostało przeprowadzone przez grupę referencyjną LAA + OAD, charakterystyki początkowe określono w oparciu o badanie LixiLan-L,
- jeżeli porównanie zostało przeprowadzone przez grupę referencyjną MIX + OAD, charakterystyki początkowe określono w oparciu o badanie SoliMix.

W przypadku porównania z BI + bolus 3x/d charakterystyki początkowe pacjentów określono w oparciu o średnie wartości z badań LixiLan-L i SoliMix ważone liczbą pacjentów w badaniach. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, w których charakterystyki początkowe dla tego porównania wyznaczono wyłącznie w oparciu o dane z badania LixiLan-L lub w oparciu o dane z badania SoliMix.

Tabela 7.
Podstawowe źródła danych w zakresie parametrów dotyczących charakterystyki początkowej pacjentów

Porównanie	Źródło
IGLarLixi + OAD vs MIX + OAD	Badanie SoliMix [18]

Porównanie	Źródło	
IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD	Badanie LixiLan-L [17]	
IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD	Badanie LixiLan-L [17]	
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD	Badanie SoliMix [18]	
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD	Analiza podstawowa	Średnia ważona z badań: SoliMix [18] oraz LixiLan-L [17]
	Analiza wrażliwości I	Badanie SoliMix [18]
	Analiza wrażliwości II	Badanie LixiLan-L [17]

Braki danych zostały uzupełnione na podstawie odnalezionych badań obserwacyjnych / rejestrów przeprowadzonych w polskiej populacji.

W tabelach poniżej (Tabela 8, Tabela 9) przedstawiono podsumowanie wartości parametrów uwzględnionych w modelu. Szczegółowy opis danych wraz z uzasadnieniem przyjętych założeń przedstawiono w aneksie (rozdz. A.2).

Tabela 8.
Dane demograficzno-kliniczne pacjentów uwzględnione w modelu CORE

Wariant (źródło)	Parametr	Wartość (SD)
Badanie SoliMix [18]	Wiek	60 (10) lat
	Płeć (odsetek mężczyzn)	49,8%
	Rasa	100% rasa biała
	BMI	29,90 (4,90) kg/m ²
	Średni czas trwania T2DM	13 (7) lat
	HbA1c	8,59 (0,66) %
Badanie LixiLan-L [17]	Wiek	60 (9) lat
	Płeć (odsetek mężczyzn)	46,7%
	Rasa	100% rasa biała
	BMI	31,14 (4,20) kg/m ²
	Średni czas trwania T2DM	12 (7) lat
	HbA1c	8,08 (0,71) %
Średnia ważona z badań: SoliMix [18] oraz LixiLan-L [17]	Wiek	60 (10) lat
	Płeć (odsetek mężczyzn)	48,4%
	Rasa	100% rasa biała
	BMI	30,44 (4,67) kg/m ²
	Średni czas trwania T2DM	13 (7) lat
	HbA1c	8,36 (0,73) %

Tabela 9.
Pozostałe charakterystyki początkowe pacjentów uwzględnione w modelu CORE

Kategoria	Parametr	Wartość (SD)	Źródło
Czynniki ryzyka	SBP	139,8 (18,7) mm Hg	PDRA [22]
	DBP	81,7 (10,4) mm Hg	PDRA [22]
	T-CHOL	195,7 (44,9) mg/dl	PDRA [22]
	HDL	50,3 (19,7) mg/dl	PDRA [22]
	LDL	112,1 (38,3) mg/dl	PDRA [22]
	TRIG	172,7 (142,6) mg/dl	PDRA [22]
	eGFR	██████████	CORE ^a
	Hemoglobina	██████████	CORE ^a
	Liczba krwinek białych	██████████	CORE ^a
	Tętno	76 (9) uderzenia / min	PDRA [22]
	Współczynnik WHR (stosunek obwodu talii do obwodu bioder)	0,93 (0,1)	PDRA [22]
	uACR	██████████	CORE ^a
	Kreatynina	██████████	CORE ^a
	A bumina	██████████	CORE ^a
	Odsetek palaczy	18,8%	DEPAC [23]
	Liczba papierosów dzienni	█	CORE ^a
Spożycie alkoholu	██████████	CORE ^a	
Częstość powikłań	<ul style="list-style-type: none"> • Schorzenia sercowo-naczyniowe (zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, choroba naczyń obwodowych, udar mózgu, niewydolność serca, migotanie przedsionków, przerost lewej komory serca), • Schorzenia nerek (mikroalbuminuria, białkomocz, schyłkowa niewydolność nerek), • Retinopatie (retinopatia nieproliferacyjna, proliferacyjna retinopatia cukrzycowa, ciężka utrata wzroku, obrzęk plamki, zaćma), • Inne (owrzodzenie stopy, amputacja, neuropatia) 	Wartości przedstawione zbiorczo w Tabela 232	A.2.2

PDRA - *Polish Diabetes Registry for Adults*; DEPAC – *Diabetes Experts Panel from Accessing Countries*;

a) wartości domyślne w modelu CORE; oz – uncja (1 uncja ≈ 28,35 g); SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze (*Systolic Blood Pressure*); DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze (*Diastolic Blood Pressure*); TC – cholesterol całkowity (*Total Cholesterol*), HDL – cholesterol frakcji HDL, lipoproteina wysokiej gęstości (*High-density Lipoprotein*), LDL – cholesterol frakcji LDL, lipoproteina niskiej gęstości (*Low-density Lipoprotein*); TRIG – trójglicerydy (*Triglycerides*); eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (*Estimated Glomerular Filtration Rate*); uACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (*Urine to Creatinine Ratio*); SD – odchylenie standardowe (*Standard Deviation*)

3.2. Efektywność interwencji

3.2.1. Wstęp

W analizie klinicznej uwzględniono następujące badania RCT:

- LixiLan-L [17] – badanie dla porównania IGlarLixi + OAD vs IGlar + OAD,
- SoliMix [18] – badanie dla porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD,
- BOOST [19] – badanie porównujące IDegAsp + OAD z BI + OAD,
- Tinahones 2014 [20] – badanie porównujące BI + bolus 1x/d + OAD z MIX + OAD,
- LanScape [21] – badanie porównujące BI + bolus 1x/d + OAD z MIX + OAD,
- Rosenstock 2008 [24] – badanie porównujące BI + bolus 3x/d + OAD z MIX + OAD.

Oceny efektywności leczenia T2DM z zastosowaniem preparatu Suliqwa oraz komparatorów dokonano na podstawie wyników analizy klinicznej [3] w zakresie następujących punktów końcowych:

- średnich zmian:
 - poziomu HbA1c,
 - masy ciała (BMI),
- częstości występowania ciężkich hipoglikemii,
- częstości występowania łagodnych hipoglikemii (jako różnicy częstości hipoglikemii ogółem i ciężkich hipoglikemii),
- odsetka występowania hipoglikemii nocnych.

Częstość hipoglikemii na 100 pacjento-lat (ang. *patient-years*, PY) wyznaczono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej [3]. W obliczeniach (o ile było to możliwe) uwzględniono wyłącznie dane odnośnie hipoglikemii objawowych. Przyjęto, że bezobjawowe hipoglikemie nie mają wpływu na jakość życia ani na koszty ze względu na przebieg nieświadomy dla pacjenta. Częstość występowania łagodnych hipoglikemii objawowych określono na podstawie danych dotyczących nieciężkich hipoglikemii objawowych (tj. jako różnicę hipoglikemii objawowych oraz hipoglikemii ciężkich). Dla porównań dla których było to możliwe określono również udział hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych.

W dalszej części rozdziału zaprezentowano wyniki w zakresie skuteczności porównywanych schematów (zaczepnięte z analizy klinicznej), obliczenia przeprowadzone w ramach niniejszej analizy oraz końcowe wartości parametrów określających skuteczność, jakie zostały zaimplementowane do modelu CORE.

3.2.2. Porównanie IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD

Efektywność interwencji dla porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD określono w oparciu o wyniki z badania SoliMix prezentowane w analizie klinicznej [3].

Wyniki badania SoliMix wskazują, że terapia IGlarLixi + OAD prowadzi do lepszej kontroli glikemii w porównaniu z MIX + OAD. Dla porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD w przeprowadzonej analizie *superiority* wykazano przewagę IGlarLixi + OAD nad komparatorem w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych [3]. Terapia IGlarLixi + OAD przyczyniła się do spadku poziomu HbA1c względem wartości początkowej o 1,30 p.p., natomiast terapia MIX + OAD przyczyniła się do spadku poziomu HbA1c względem wartości początkowej o 1,05 p.p. (Tabela 10).

Tabela 10.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD		MIX + OAD		Wynik porównania LSM [95% CI]	p
		N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]	N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]		
Zmiana HbA1c [%]	26	443	-1,30 (0,06)	444	-1,05 (0,06)	-0,24 [-0,39; -0,10]^a	<0,001

LMS – ang. least square mean

W badaniu SoliMix u pacjentów leczonych IGlarLixi + OAD obserwowano redukcję średniej masy ciała względem wartości wyjściowych, natomiast w grupie MIX + OAD obserwowano przyrost masy średniej masy ciała pacjentów (Tabela 11).

Tabela 11.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD		MIX + OAD		Wynik porównania LSM [95% CI]	p
		N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]	N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]		
Zmiana masy ciała [kg]	26	443	-0,70 (0,20)	444	1,15 (0,20)	-1,86 [-2,28; -1,43]	<0,001

LMS – ang. least square mean

Na podstawie wyników dla zmiany masy ciała oszacowano wyniki dla zmiany BMI uwzględniając średni wzrost pacjentów. Ze względu na fakt, iż w badaniu klinicznym nie raportowano informacji odnośnie wzrostu pacjentów włączonych do badania, w obliczeniach uwzględniono średni wzrost określony w oparciu o dane GUS odnośnie średniego wzrostu dla kobiet i mężczyzn [25] oraz rozkładu płci w badaniu SoliMix (Tabela 12).

Tabela 12.
Średni wzrost dla pacjentów – na podstawie danych GUS [25] oraz badania SoliMix [18]

Płeć	Odsetek	Wzrost
Kobiety	50,20%	1,62 m
Mężczyźni	49,80%	1,75 m

Płeć	Odsetek	Wzrost
Średnia	-	1,68 m

Otrzymałą zmianę BMI względem wartości początkowej uwzględnioną w analizie podstawowej dla każdego ze schematów przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Zmiana BMI uwzględniona w obliczeniach – wartości dla porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD

Płeć	IGlarLixi + OAD		MIX + OAD	
	Średnia	SE	Średnia	SE
Zmiana masy ciała [kg]	-0,70	0,20	1,15	0,20
Średni wzrost [m]	1,68			
Zmiana BMI [kg/m ²]	-0,25	0,07	0,41	0,07

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że z terapią IGlarLixi + OAD wiąże się niższe ryzyko wystąpienia epizodów hipoglikemicznych w porównaniu z MIX + OAD. Ciężka hipoglikemia wystąpiła u pojedynczych pacjentów, bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami. Dla porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD uzyskany współczynnik *rate ratio* w zakresie hipoglikemii ogółem wyniósł 0,67 i był istotny statystycznie. Uzyskany współczynnik *rate ratio* w zakresie hipoglikemii ciężkich wyniósł 0,49 i nie był istotny statystycznie. Dane zaczerpnięte z analizy klinicznej zaprezentowano poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD		MIX + OAD		Wynik porównania <i>Rate ratio</i> [95% CI]	p
		N	Częstość [epizody/PY]	N	Częstość [epizody/PY]		
Hipoglikemia ogółem							
Hipoglikemia ogółem			2,63		3,90	0,67 [0,49; 0,91]	bd
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 1)	26	442	2,03	441	2,83	0,71 [0,52; 0,99]	bd
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 2)			0,25		0,56	0,40 [0,23; 0,71]	bd
Ciężka hipoglikemia			0		0,01	0,49 [0,04; 5,40]	bd
Hipoglikemia nocna (pomiędzy snem a przebudzeniem)							
Hipoglikemia ogółem			0,74		1,07	0,74 [0,46; 1,20]	bd
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 1)	26	442	0,65	441	0,73	0,94 [0,56; 1,57]	bd
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 2)			0,04		0,17	0,28 [0,11; 0,71]	bd
Objawowa hipoglikemia			0,35		0,71	0,52 [0,30; 0,89]	bd

a) poziom 1 wg ADA – glikemia pomiędzy <70 mg/dl [<3,9 mmol/l] i ≥54 mg/dl [≥3,0 mmol/l]
b) poziom 2 wg ADA – glikemia <54 mg/dl [<3,0 mmol/l]

Dla porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD raportowano dane odnośnie hipoglikemii ogółem, udokumentowanych hipoglikemii z glikemią pomiędzy 3,9 mmol/l i 3,0 mmol/l, udokumentowanych hipoglikemii z glikemią < 3,0 oraz ciężkich hipoglikemii. Zgodnie z definicją z badania SoliMix hipoglikemie ciężkie to epizody wymagające pomocy drugiej osoby, a zatem epizody objawowe, natomiast hipoglikemie ogółem to hipoglikemie udokumentowane poziomem glukozy $\leq 3,9$ mmol/l. Ze względu na brak danych odnośnie hipoglikemii objawowych (ciężkich i nieciężkich), w badaniu SoliMix, w obliczeniach uwzględniono wartość dla hipoglikemii ogółem.

Poniżej zaprezentowano średnią częstość hipoglikemii ciężkich oraz hipoglikemii łagodnych uwzględnioną w obliczeniach. Zgodnie z przyjętą metodyką częstość występowania łagodnych hipoglikemii wyznaczono jako różnicę między hipoglikemiami objawowymi, a hipoglikemiami ciężkimi (Tabela 15).

Tabela 15.
Częstość występowania hipoglikemii ciężkich oraz łagodnych uwzględniona w obliczeniach – porównanie IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD [epizody/100 PY]

Punkt końcowy	IGlarLixi + OAD	MIX + OAD
Hipoglikemia objawowa	263	390
Hipoglikemia ciężka	0	1
Hipoglikemia łagodna	263	389

W badaniu SoliMix raportowano również częstość występowania nocnych objawowych hipoglikemii. Ze względu na brak rozróżnienia hipoglikemii nocnych na epizody o charakterze ciężkim i łagodnym w obliczeniach przyjęto, że wszystkie hipoglikemie miały łagodny przebieg. Biorąc pod uwagę uwzględnione w analizie spadki użyteczności oraz koszty odnośnie hipoglikemii (patrz rozdz. 3.8.2 oraz rozdz. 3.9.3) podejście to jest założeniem konserwatywnym – prowadzi do zaniżenia korzyści zdrowotnych i ekonomicznych dla ocenianej interwencji związanych z unikniętymi epizodami ciężkich hipoglikemii nocnych. Poniżej zaprezentowano liczbę hipoglikemii nocnych uwzględnioną w obliczeniach dla porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD (Tabela 16).

Tabela 16.
Częstości występowania hipoglikemii nocnych uwzględnione w obliczeniach – dane dla porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD [epizody/100 PY]

Punkt końcowy	IGlarLixi + OAD	MIX + OAD
Hipoglikemia nocna objawowa	35	71
Hipoglikemia nocna ciężka	0	0
Hipoglikemia nocna łagodna	35	71

Na podstawie powyższych wartości oszacowano udział hipoglikemii nocnych wśród wszystkich epizodów hipoglikemii (Tabela 17).

Tabela 17.
Udział hipoglikemii nocnych wśród wszystkich epizodów hipoglikemii – wartości uwzględnione w analizie [epizody/100 PY]

	Punkt końcowy	IGlarLixi + OAD	MIX + OAD
Hipoglikemia łagodna	Wszystkie epizody	263,00	390,00
	Epizody nocne	35,00	71,00
	Udział epizodów nocnych wśród wszystkich epizodów	13,31%	18,25%
Hipoglikemia ciężka	Wszystkie epizody	0,00	1,00
	Epizody nocne	0,00	0,00
	Udział epizodów nocnych wśród wszystkich epizodów	-	0,00%

Wszystkie parametry odnośnie efektywności uwzględnione w obliczeniach dla porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Efektywność interwencji dla porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD – wartości uwzględnione w analizie podstawowej

Punkt końcowy	IGlarLixi + OAD	MIX + OAD
Zmiana poziomu HbA1c [%], średnia (SE)	-1,30 (0,06)	-1,05 (0,06)
Zmiana BMI [kg/m ²], średnia (SE)	-0,25 (0,07)	0,41 (0,07)
Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]	263,00	389,00
Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]	0,00	1,00
Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych	13,31%	18,25%

3.2.3. Porównanie IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD

Dla porównania IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD wykazano istotną statystycznie przewagę IGlarLixi + OAD nad komparatorem w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych (Tabela 19). W badaniu LixiLan-L u pacjentów leczonych IGlarLixi + OAD obserwowano redukcję średniej masy ciała względem wartości wyjściowych, natomiast w grupie LAA + OAD obserwowano przyrost masy średniej masy ciała pacjentów (Tabela 20).

Tabela 19.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD		LAA + OAD		Wynik porównania LSM [95% CI] ^a	p
		N	Zmiana vs baseline LSM (SE)	N	Zmiana vs baseline LSM (SE)		
Zmiana HbA1c [%]	30	366	-1,1 (0,06)	365	-0,6 (0,06)	-0,5 [-0,6; -0,4]	<0,0001

LMS – ang. least square mean

Tabela 20.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD [3]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD		LAA + OAD		Wynik porównania LSM [95% CI] ^a	p
		N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]	N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]		
Zmiana masy ciała [kg]	30	366	-0,7 (0,2)	365	0,7 (0,2)	-1,4 [-1,8; -0,9]	<0,0001

LMS – ang. least square mean

Analogicznie jak wcześniej, na podstawie wyników dla zmiany masy ciała oszacowano wyniki dla zmiany BMI uwzględniając średni wzrost pacjentów. Ze względu na fakt, iż w badaniu klinicznym nie raportowano informacji odnośnie wzrostu pacjentów włączonych do badania, w obliczeniach uwzględniono średni wzrost określony w oparciu o dane GUS odnośnie średniego wzrostu dla kobiet i mężczyzn [25] oraz rozkładu płci w badaniu LixiLan (Tabela 21).

Tabela 21.
Średni wzrost dla pacjentów – na podstawie danych GUS [25] oraz badania LixiLan-L [17]

Płeć	Odsetek	Wzrost
Kobiety	53,30%	1,62 m
Mężczyźni	46,70%	1,75 m
Średnia	-	1,68 m

Otrzymałą zmianę BMI względem wartości początkowej uwzględnioną w analizie podstawowej dla każdego ze schematów przedstawiono poniżej (Tabela 22).






















Tabela 22.
Zmiana BMI uwzględniona w obliczeniach – wartości dla porównania IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD

Płeć	IGlarLixi + OAD		LAA + OAD	
	Średnia	SE	Średnia	SE
Zmiana masy ciała [kg]	-0,70	0,20	0,70	0,20
Średni wzrost [m]	1,68			
Zmiana BMI [kg/m ²]	-0,25	0,07	0,25	0,07

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że terapia IGlarLixi + OAD nie powoduje wzrostu ryzyka hipoglikemii w stosunku do terapii LAA + OAD. Częstość epizodów hipoglikemicznych, przy uwzględnieniu czasu trwania leczenia daną interwencją, była numerycznie mniejsza w grupie

pacjentów leczonych IGLarLixi + OAD w porównaniu z grupą LAA + OAD. Brak jest informacji odnośnie istotności statystycznej obserwowanej różnicy. Epizody ciężkiej hipoglikemii występowały sporadycznie, ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach (Tabela 23). W badaniu nie raportowano wyników do końca częstości występowania hipoglikemii nocnych.





Tabela 23.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGLarLixi + OAD vs LAA + OAD [3]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD		LAA + OAD		Wynik porównania	p
		N	Częstość [epizody/PY]	N	Częstość [epizody/PY]	Rate ratio [95% CI]	
Objawowa udokumentowana hipoglikemia (SMPG ≤ 3,9 mmol/l)		365	3,03	365	4,22	0,72	bd
	30						
							
							
Ciężka objawowa hipoglikemia		365	0,02	365	<0,01	>2 ^a	bd

a) w badaniu podano wynik porównania IGLarLixi + OAD vs IGLar + OAD wynoszący 0,77 [0,55; 1,07], prawdopodobnie jest on błędny

W analizie częstość występowania hipoglikemii ciężkich przyjęto na podstawie raportowanej w badaniu LixiLan-L częstości występowania ciężkich objawowych hipoglikemii. Wartość współczynnika RR odnośnie ciężkich, objawowych hipoglikemii wynosi >2 (częstość występowania ciężkich objawowych hipoglikemii wynosi 0,02 i <0,01 odpowiednio w ramieniu IGLarLixi + OAD oraz LAA + OAD). Wobec tego w analizie konserwatywnie założono brak występowania ciężkich objawowych hipoglikemii w ramieniu LAA + OAD. Częstość występowania hipoglikemii łagodnych wyznaczono w oparciu o dane odnośnie częstości występowania objawowych hipoglikemii oraz ciężkich objawowych hipoglikemii (Tabela 24).

Tabela 24.
Częstość występowania hipoglikemii łagodnych uwzględniona w analizie – porównanie IGLarLixi + OAD vs LAA + OAD [epizody/100 PY]

Punkt końcowy	IGlarLixi + OAD	LAA + OAD
Hipoglikemia objawowa		
Hipoglikemia ciężka	2,00	0,00
Hipoglikemia łagodna		

Wszystkie parametry odnośnie efektywności uwzględnione w analizie dla porównania IGLarLixi + OAD vs LAA + OAD zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Efektywność interwencji dla porównania IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD – wartości uwzględnione w analizie podstawowej

Punkt końcowy	IGlarLixi + OAD	LAA + OAD
Zmiana poziomu HbA1c [%], średnia (SE)	-1,10 (0,06)	-0,6 (0,06)
Zmiana BMI [kg/m ²], średnia (SE)	-0,25 (0,07)	0,25 (0,07)
Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizody/100 PY]	■	■
Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizody/100 PY]	2,00	0,00

3.2.4. Porównanie IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD

W ramach analizy klinicznej dla porównania IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną LAA + OAD [3]. W związku z tym w niniejszej analizie efekty zdrowotne dla ocenianej interwencji określono w oparciu o wyniki badania LixiLan-L w ramieniu IGlarLixi + OAD (badanie porównujące IGlarLixi + OAD z LAA + OAD), natomiast efekty zdrowotne dla komparatora określono w oparciu o efektywność ocenianej interwencji oraz wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej.

Wartości parametrów odnośnie efektywności ocenianej interwencji dla porównania IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD są takie, jak wartości tych parametrów odnośnie ocenianej interwencji dla porównania IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD i zostały zaprezentowane w Tabeli 25. Szczegóły odnośnie przyjętej efektywności dla IDegAsp + OAD zaprezentowano poniżej.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD wskazują na istotnie wyższą skuteczność terapii IGlarLixi + OAD nad komparatorem w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c (Tabela 26).

Tabela 26.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (MD [95% CI])		
		IGlarLixi + OAD vs BI + OAD	IDegAsp + OAD vs BI + OAD	IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD
Zmiana HbA1c [%]	26–30	-0,5 [-0,6; -0,4]	-0,03 [-0,20; 0,14]	-0,47 [-0,67; -0,27]

MD – ang. *mean difference*

Na podstawie zmiany poziomu HbA1c w ramieniu IGlarLixi + OAD oraz wyników porównania pośredniego określono zmianę poziomu HbA1c w ramieniu IDegAsp + OAD (Tabela 27).

Tabela 27.
Zmiana poziomu HbA1c względem wartości początkowej w ramieniu IDegAsp + OAD – wartość uwzględniona w obliczeniach

Parametr	Wartość
Zmiana poziomu HbA1c w ramieniu IGlarLixi + OAD [%], średnia (SE)	-1,10 (0,06)
Wynik porównania IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD, MD [95% CI]	-0,47 [-0,67; -0,27]
Zmiana poziomu HbA1c w ramieniu IDegAsp + OAD [%], średnia (SE)	-0,63 (0,08)

MD – ang. *mean difference*

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że terapia IGlarLixi + OAD w porównaniu IDegAsp + OAD pozwala na uzyskanie znamiennej statystycznie redukcji średniej masy ciała w analizowanym okresie obserwacji. (Tabela 28).

Tabela 28.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD [3]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (MD [95% CI])		
		IGlarLixi + OAD vs BI + OAD	IDegAsp + OAD vs BI + OAD	IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD
Zmiana masy ciała [kg]	26–30	-1,4 [-1,8; -0,9]	0,33 [-0,17; 0,83]	-1,73 [-2,40; -1,06]

MD – ang. *mean difference*

Zmianę masy ciała w ramieniu IDegAsp + OAD wyznaczono analogicznie, jak w przypadku zmiany poziomu HbA1c (Tabela 29).

Tabela 29.
Zmiana masy ciała względem wartości początkowej w ramieniu IDegAsp + OAD – wartość uwzględniona w obliczeniach

Parametr	Wartość
Zmiana masy ciała w ramieniu IGlarLixi + OAD [kg], średnia (SE)	-0,70 (0,20)
Wynik porównania IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD, MD [95% CI]	-1,73 [-2,40; -1,06]
Zmiana masy ciała w ramieniu IDegAsp + OAD [kg], średnia (SE)	1,03 (0,27)

MD – ang. *mean difference*

Na podstawie oszacowanej zmiany masy ciała oraz średniego wzrostu pacjentów (Tabela 21) wyznaczono średnią zmianę BMI względem wartości początkowej – wyniosła ona 0,36 kg/m² (Tabela 30).

Tabela 30.
Zmiana BMI dla IDegAsp + OAD – wartość uwzględniona w obliczeniach

Parametr	Średnia	SE
Zmiana masy ciała [kg]	1,03	0,27
Średni wzrost [m]	1,68	
Zmiana BMI [kg/m ²]	0,36	0,10

Dla porównania IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD, w ramach analizy klinicznej dokonano porównania w zakresie ciężkich hipoglikemii oraz objawowych udokumentowanych hipoglikemii (z poziomem SMPG <3,3 lub <3,1 mmol/l w zależności od badania). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkiej hipoglikemii ani hipoglikemii udokumentowanych u pacjentów stosujących IGlarLixi + OAD w porównaniu z IDegAsp + OAD (Tabela 31).

Tabela 31.
Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD w odniesieniu do hipoglikemii – dane z analizy klinicznej [3]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
		IGlarLixi + OAD vs BI + OAD	IDegAsp + OAD vs BI + OAD	IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD
Ciężka hipoglikemia	26–30	4,00 [0,45; 35,62]	0,14 [0,01; 2,79]	27,64 [0,70; 1094,86]
Objawowa udokumentowana hipoglikemia	26–30	██████████	1,09 [0,91; 1,31]	0,98 [0,72; 1,35]

Zaprezentowane powyżej wyniki porównania pośredniego w zakresie objawowych udokumentowanych hipoglikemii dotyczą poziomu SMPG <3,3 mmol/l oraz <3,1 mmol/l odpowiednio w badaniu LixiLan-L oraz Badaniu BOOST. Tymczasem zgodnie z definicją hipoglikemii objawowych zaprezentowaną w analizie klinicznej z badania LixiLan-L, hipoglikemie objawowe to epizody ciężkiej udokumentowanej lub prawdopodobnej hipoglikemii (objawowej hipoglikemii bez potwierdzenia poziomem glukozy) [3]. Do epizodów objawowych wlicza się również te udokumentowane z poziomem glukozy pomiędzy <3,9 mmol/l i >3,3 mmol/l. Zatem wyniki porównania pośredniego odnośnie objawowej udokumentowanej hipoglikemii nie w pełni odnoszą się do uwzględnionej w ramieniu IGlarLixi + OAD częstości występowania hipoglikemii objawowych (Tabela 25).

Wobec tego, ze względu na różnicę w definicjach między hipoglikemią objawową z badania LixiLan-L, a pojęciami objawowych udokumentowanych hipoglikemii uwzględnionych w przeprowadzonym porównaniu pośrednim wynik tego porównania nie został uwzględniony w obliczeniach. Jednak porównując wyniki porównania odnośnie ciężkich hipoglikemii i porównania odnośnie objawowych udokumentowanych hipoglikemii wydaje się być zasadne założenie o braku różnic w zakresie hipoglikemii objawowych pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Poniżej zestawiono wartości uwzględnione w obliczeniach w obu scenariuszach analizy (Tabela 32).

Tabela 32.
Częstość występowania hipoglikemii w ramieniu IDegAsp + OAD – wartość uwzględniona w analizie [epizody/100 PY]

Punkt końcowy	IGlarLixi + OAD	RR	IDegAsp + OAD
Analiza podstawowa			
Hipoglikemia objawowa	██████████	1 ^a	██████████
Hipoglikemia ciężka	2,00	27,64	0,07

Punkt końcowy	IGlarLixi + OAD	RR	IDegAsp + OAD
Hipoglikemia łagodna	-	-	■
Analiza wrażliwości			
Hipoglikemia objawowa	■	27,64	■
Hipoglikemia ciężka	2,00	27,64	0,07
Hipoglikemia łagodna	-	-	■

a) założono brak różnic między interwencjami

Zestawienie parametrów dotyczących efektywności dla porównania IGLarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD zaprezentowano poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.
Efektywność interwencji dla porównania IGLarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD – wartości uwzględnione w analizie podstawowej

Punkt końcowy	IGlarLixi + OAD	IDegAsp + OAD
Zmiana poziomu HbA1c [%], średnia (SE)	-1,10 (0,06)	-0,63 (0,08)
Zmiana BMI [kg/m ²], średnia (SE)	-0,25 (0,07)	0,36 (0,10)
Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]	■	■
Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]	2,00	0,07

3.2.5. Porównanie IGLarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD

W ramach analizy klinicznej dla porównania IGLarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną MIX + OAD [3]. W związku z tym w niniejszej analizie efekty zdrowotne dla ocenianej interwencji określono w oparciu o wyniki badania SoliMix w ramieniu IGLarLixi + OAD (badanie porównujące IGLarLixi + OAD z MIX + OAD), natomiast efekty zdrowotne dla komparatora określono w oparciu o efektywność ocenianej interwencji oraz wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej.

Wartości parametrów odnośnie efektywności ocenianej interwencji dla porównania IGLarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD są takie, jak wartości tych parametrów odnośnie ocenianej interwencji dla porównania IGLarLixi + OAD vs MIX + OAD i zostały zaprezentowane w Tabeli 18. Szczegóły odnośnie przyjętej efektywności dla BI + bolus 1x/d + OAD zaprezentowano poniżej.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD wskazują na istotnie wyższą skuteczność terapii IGLarLixi + OAD nad komparatorem w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c (Tabela 34).

Tabela 34.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (MD [95% CI])		
		IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD	BI + bolus + OAD MIX + OAD	IGlarLixi + OAD vs BI + bolus + OAD
Zmiana HbA1c [%]	24–26	-0,24 [-0,39; -0,10]	0,20 [0,07; 0,33]	-0,44 [-0,63; -0,24]

MD – ang. *mean difference*

Na podstawie zmiany poziomu HbA1c w ramieniu IGlarLixi + OAD oraz wyników porównania pośredniego określono zmianę poziomu HbA1c w ramieniu BI + bolus 1x/d + OAD (Tabela 35).

Tabela 35.
Zmiana poziomu HbA1c względem wartości początkowej w ramieniu BI + bolus 1x/d + OAD – wartość uwzględniona w obliczeniach

Parametr	Wartość
Zmiana poziomu HbA1c w ramieniu IGlarLixi + OAD [%], średnia (SE)	-1,30 (0,06)
Wynik porównania IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD, MD [95% CI]	-0,44 [-0,63; -0,24]
Zmiana poziomu HbA1c w ramieniu BI + bolus 1x/d + OAD [%], średnia (SE)	-0,86 (0,08)

MD – ang. *mean difference*

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że terapia IGlarLixi + OAD w porównaniu BI + bolus 1x/d + OAD pozwala na uzyskanie znamiennej statystycznie redukcji średniej masy ciała w analizowanym okresie obserwacji (Tabela 36).

Tabela 36.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (MD [95% CI])		
		IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD	BI + bolus + OAD MIX + OAD	IGlarLixi + OAD vs BI + bolus + OAD
Zmiana masy ciała [kg]	24–26	-1,86 [-2,28; -1,43]	-0,56 [-1,00; -0,12]	MD = -1,30 [-1,91; -0,69]

MD – ang. *mean difference*

Zmianę masy ciała w ramieniu BI + bolus 1x/d + OAD wyznaczono analogicznie, jak w przypadku zmiany poziomu HbA1c (Tabela 37).

Tabela 37.
Zmiana masy ciała względem wartości początkowej w ramieniu BI + bolus 1x/d + OAD – wartość uwzględniona w obliczeniach

Parametr	Wartość
Zmiana masy ciała w ramieniu IGlarLixi + OAD [kg], średnia (SE)	-0,70 (0,20)
Wynik porównania IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD, MD [95% CI]	-1,3 [-1,91; -0,69]
Zmiana masy ciała w ramieniu BI + bolus 1x/d + OAD [kg], średnia (SE)	0,60 (0,25)

MD – ang. *mean difference*

Na podstawie oszacowanej zmiany masy ciała oraz średniego wzrostu pacjentów (Tabela 12) wyznaczono średnią zmianę BMI względem wartości początkowej – wyniosła ona 0,21 kg/m² (Tabela 38).

Tabela 38.
Zmiana BMI dla BI + bolus 1x/d + OAD – wartość uwzględniona w obliczeniach

Parametr	Średnia	SE
Zmiana masy ciała [kg]	1,03	0,27
Średni wzrost [m]	1,68	
Zmiana BMI [kg/m ²]	0,21	0,09

Dla porównania IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD, w ramach analizy klinicznej, dokonano jedynie porównania w zakresie ciężkich hipoglikemii oraz hipoglikemii nocnych. Wyniki porównania pośredniego wskazują, że z terapią IGlarLixi + OAD związane jest istotnie statystycznie niższe ryzyko epizodów hipoglikemii nocnej, niż z terapią BI + bolus 1x/d + OAD. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do epizodów o charakterze ciężkim (Tabela 39).

Tabela 39.
Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD w odniesieniu do hipoglikemii – dane z analizy klinicznej

Porównanie IGlarLixi + OAD vs:	OI [tyg.]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
		IGlarLixi + OAD vs MIX+ OAD	BI + bolus + OAD vs MIX + OAD	IGlarLixi + OAD vs BI + bolus + OAD
Ciężka hipoglikemia	24–26	0,50 [0,05; 5,48]	1,14 [0,53; 2,44]	0,44 [0,04; 5,44]
Hipoglikemia nocna (pomiędzy snem a przebudzeniem się)	24–26	0,74 [0,53; 1,01]	1,25 [1,03; 1,52]	0,59 [0,41; 0,86]

Ze względu na brak porównania dla IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD w zakresie hipoglikemii objawowych w obliczeniach konserwatywnie przyjęto brak różnic dla tego parametru między porównywanymi interwencjami. W analizie wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym współczynnik RR dla hipoglikemii objawowych jest równy współczynnikowi RR dla hipoglikemii ciężkich. Poniżej zestawiono wartości uwzględnione w obliczeniach w obu scenariuszach analizy (Tabela 40).

Tabela 40.
Częstość występowania hipoglikemii w ramieniu BI + bolus 1x/d + OAD – wartość uwzględniona w analizie [epizody/100 PY]

Punkt końcowy	IGlarLixi + OAD	RR	BI + bolus 1x/d + OAD
Analiza podstawowa			
Hipoglikemia objawowa	263,00	1 ^a	263,00

Punkt końcowy	IGlarLixi + OAD	RR	BI + bolus 1x/d + OAD
Hipoglikemia ciężka	0,00	0,44	0,00
Hipoglikemia łagodna	-	-	263,00
Analiza wrażliwości			
Hipoglikemia objawowa	263,00	0,44	597,73
Hipoglikemia ciężka	0,00	0,44	0,00
Hipoglikemia łagodna	-	-	597,73

a) założono brak różnic między interwencjami

Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych w ramieniu BI + bolus 1x/d + OAD wyznaczono na podstawie tego odsetka w ramieniu IGLarLixi + OAD oraz przeprowadzonego porównania pośredniego (Tabela 41).

Tabela 41.
Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych w ramieniu BI + bolus 1x/d + OAD

Parametr	Wartość
Odsetek hipoglikemii nocnych w ramieniu IGLarLixi + OAD [%]	13,31%
RR	0,59
Odsetek hipoglikemii nocnych w ramieniu BI + bolus 1x/d + OAD [%]	22,56%

Wszystkie parametry odnośnie efektywności uwzględnione w obliczeniach dla porównania IGLarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Efektywność interwencji dla porównania IGLarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD – wartości uwzględnione w analizie podstawowej

Punkt końcowy	IGlarLixi + OAD	BI + bolus 1x/d + OAD
Zmiana poziomu HbA1c [%], średnia (SE)	-1,30 (0,06)	-0,86 (0,08)
Zmiana BMI [kg/m ²], średnia (SE)	-0,25 (0,07)	0,21 (0,09)
Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]	263,00	Analiza podstawowa: 263,00 Analiza wrażliwości: 597,73
Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]	0,00	0,00
Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych	13,31%	22,56%

3.2.6. Porównanie IGLarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD

Ze względu na dużą heterogeniczność badań SoliMix oraz Rosenstock 2008 w ramach analizy klinicznej nie przeprowadzono porównania pośredniego IGLarLixi + OAD względem BI + bolus 3x/d + OAD i ograniczono się wyłącznie do przedstawienia porównania wyników BI + bolus 3x/d + OAD względem MIX + OAD uzyskanych w badaniu pierwotnym Rosenstock 2008

[3]. Wobec tego analizę dla tego porównania przeprowadzono w postaci analizy konsekwencji kosztów.

Efektywność preparatu Suliqua w scenariuszu podstawowym wyznaczono na podstawie danych z badania LixiLan-L oraz SoliMix uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej, w których oceniano skuteczność IGLarLixi, szacując średnią zmianę HbA1c, BMI oraz liczbę epizodów hipoglikemii wraz z odpowiadającymi im błędami standardowymi (Tabela 43 - Tabela 46).

Tabela 43.

Średnia zmiana poziomu HbA1c względem wartości początkowej w ramieniu IGLarLixi + OAD – wartość wykorzystana w obliczeniach dla porównania z BI + bolus 3x/d + OAD

Badanie	N	Zmiana vs <i>baseline</i>	
		Średnia	SE
LixiLan-L	366	-1,10	0,06
SoliMix	443	-1,30	0,06
Średnia ważona		-1,21	0,03

Tabela 44.

Średnia zmiana masy ciała względem wartości początkowej w ramieniu IGLarLixi + OAD [kg] – wartość wykorzystana w obliczeniach dla porównania z BI + bolus 3x/d + OAD

Badanie	N	Zmiana vs <i>baseline</i>	
		Średnia	SE
LixiLan-L	366	-0,70	0,20
SoliMix	443	-0,70	0,20
Średnia ważona		-0,70	0,10

Tabela 45.

Średnia częstość hipoglikemii objawowych w ramieniu IGLarLixi + OAD – wartość wykorzystana w obliczeniach dla porównania z BI + bolus 3x/d + OAD

Badanie	N	Częstość [epizody/PY]	Częstość [epizody/100 PY]
LixiLan-L	365	■	■
SoliMix	442	2,63	263,00
Średnia ważona		-	■

Tabela 46.

Średnia częstość hipoglikemii ciężkich w ramieniu IGLarLixi + OAD – wartość uwzględniona dla porównania z BI + bolus 3x/d + OAD

Badanie	N	Częstość [epizody/PY]	Częstość [epizody/100 PY]
LixiLan-L	365	0,02	2,00
SoliMix	442	0,00	0,00
Średnia ważona			0,90

Na podstawie wyników dla zmiany masy ciała oszacowano wyniki dla zmiany BMI uwzględniając średni wzrost pacjentów. Ze względu na fakt, iż w badaniu klinicznym nie raportowano informacji odnośnie wzrostu pacjentów włączonych do badania, w obliczeniach uwzględniono średni wzrost określony w oparciu o dane GUS odnośnie średniego wzrostu dla kobiet i mężczyzn [25] oraz rozkładu płci w badaniu SoliMix i LixiLan-L (Tabela 47).

Tabela 47.
Średni wzrost dla pacjentów – na podstawie danych GUS [25] oraz badania SoliMix [18]

Płeć	Odsetek	Wzrost
Kobiety	51,60%	1,62 m
Mężczyźni	48,40%	1,75 m
Średnia	-	1,68 m

Otrzymałą zmianę BMI względem wartości początkowej uwzględnioną w analizie podstawowej dla każdego ze schematów przedstawiono poniżej (Tabela 50).

Tabela 48.
Zmiana BMI uwzględniona w obliczeniach – wartości dla porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD

Parametr	Średnia	SE
Zmiana masy ciała [kg]	-0,70	0,20
Średni wzrost [m]	1,68	
Zmiana BMI [kg/m ²]	-0,25	0,04

Zgodnie z przyjętą metodyką częstość występowania łagodnych hipoglikemii wyznaczono jako różnicę między hipoglikemiami objawowymi, a hipoglikemiami ciężkimi (Tabela 49).

Tabela 49.
Średnia częstość występowania hipoglikemii łagodnych w ramieniu IGlarLixi + OAD – wartość uwzględniona w analizie podstawowej dla porównania z BI + bolus 3x/d + OAD

Punkt końcowy	Częstość [epizody/100 PY]
Hipoglikemia objawowa	■
Hipoglikemia ciężka	0,90
Hipoglikemia łagodna	■

Wartości parametrów odnośnie efektywności dla schematu BI + bolus 3x/d + OAD zaczerpnięto z analizy klinicznej [3]. Brak jest informacji odnośnie częstości występowania hipoglikemii w ramieniu BI + bolus 3x/d + OAD. W związku z tym w obliczeniach założono brak różnic pomiędzy ocenianą interwencją, a BI + bolus 3x/d + OAD. Poniżej zestawiono parametry uwzględnione dla porównania IGlarLixi + OAD z BI + bolus 3x/d + OAD (Tabela 50).

Tabela 50.
Efektywność interwencji dla porównania IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD – wartości uwzględnione w analizie podstawowej

Punkt końcowy	IGlarLixi + OAD	BI + bolus 3x/d + OAD
Zmiana poziomu HbA1c [%], średnia (SE)	-1,21 (0,03)	-2,09 [bd]
Zmiana BMI [kg/m ²], średnia (SE)	-0,25 (0,04)	1,59 (0,12)*
Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]	■	■
Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]	0,90	0,90

*raportowana w analizie klinicznej zmiana masy ciała wyniosła 4,5 (SD=4,4) kg/m², dane dla 158 pacjentów

3.2.7. Podsumowanie

Poniżej zestawiono parametry efektywności klinicznej uwzględnione w analizie (Tabela 51, Tabela 52, Tabela 53). W przypadku parametrów dotyczących zmiany HbA1c oraz zmiany BMI względem wartości początkowych oprócz scenariusza podstawowego uwzględniono również scenariusz minimalny i maksymalny, w ramach którego efektywności dla komparatorów wyznaczono na podstawie krańcowych przedziałów ufności dla MD. W zakresie częstości występowania hipoglikemii oprócz scenariuszy wymienionych powyżej, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia, w których dla każdego z porównań uwzględniono jedynie istotne statystycznie różnice.

Tabela 51.
Efektywność interwencji - zmiana HbA1c względem wartości początkowej – wartości uwzględnione w analizie

Schemat	Wartość podstawowa (SE)	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD			
IGlarLixi + OAD	-1,30 (0,06)	-	-
MIX + OAD	-1,05 (0,06)	-0,91	-1,20
IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD			
IGlarLixi + OAD	-1,10 (0,06)	-	-
LAA + OAD	-0,60 (0,06)	-0,50	-0,70
IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD			
IGlarLixi + OAD	-1,10 (0,06)	-	-
IDegAsp + OAD	-0,63 (0,08)	-0,43	-0,83
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD			
IGlarLixi + OAD	-1,30 (0,06)	-	-
BI + bolus 1x/d + OAD	-0,86 (0,08)	-0,67	-1,06
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD			
IGlarLixi + OAD	-1,21 (0,03)	-	-
BI + bolus 3x/d + OAD	-2,09	-	-

Tabela 52.
Efektywność interwencji - zmiana BMI względem wartości początkowej – wartości uwzględnione w analizie

Schemat	Wartość podstawowa (SE)	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD			
IGlarLixi + OAD	-0,25 (0,07)	-	-
MIX + OAD	0,41 (0,07)	0,26	0,56
IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD			
IGlarLixi + OAD	-0,25 (0,07)	-	-
IGlar + OAD	0,25 (0,07)	0,07	0,39
IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD			
IGlarLixi + OAD	-0,25 (0,07)	-	-
IDegAsp + OAD	0,36 (0,10)	0,13	0,60
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD			
IGlarLixi + OAD	-0,25 (0,07)	-	-
BI + bolus 1x/d + OAD	0,21 (0,09)	0,00	0,43
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD			
IGlarLixi + OAD	-0,25 (0,04)	-	-
BI + bolus 3x/d + OAD	1,59 (0,12)	1,84	1,35

Tabela 53.
Efektywność interwencji - częstość występowania hipoglikemii – wartości uwzględnione w analizie

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości I	Analiza wrażliwości II (tylko istotne statystycznie różnice)	
IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD				
IGlarLixi + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]	0,00	-	0,00
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]	263,00	-	263,00
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]	13,31	-	13,31
MIX + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]	1,00	-	0,00
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]	389,00	-	389,00
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]	18,25	-	18,25

	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości I	Analiza wrażliwości II (tylko istotne statystycznie różnice)
IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD				
IGlarLixi + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]	■		■
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]	■		■
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]	■		
LAA + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]	■		■
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]	■		■
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]	■		
IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD				
IGlarLixi + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]	■	■	■
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]	■	■	■
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]	■		
IDegAsp + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]	■	■	■
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]	■	■	■
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]	■		
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD				
IGlarLixi + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]	0,00	0,00	-
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]	263,00	263,00	-
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]	13,31	13,31	-
BI + bolus 1x/d + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]	0,00	0,00	-
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]	263,00	597,73	-
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]	22,56	22,56	-

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości I	Analiza wrażliwości II (tylko istotne statystycznie różnice)
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD			
IGlarLixi + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]	■	■
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]	■	■
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]	■	■
BI + bolus 3x/d + OAD	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich [epizodów/100 PY]	■	■
	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych [epizodów/100 PY]	■	■
	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych [%]	■	■

3.3. Dawkowanie

3.3.1. Wprowadzenie

Dawkowanie insuliny określone zostało na podstawie danych z badań randomizowanych. Zużycie leków w trakcie takich badań może odbiegać od standardów realizowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Podejście takie zostało przyjęte w wyniku konieczności zestawienia efektów zdrowotnych z odpowiadającym im zużyciem leków. W szczególności różnice w efektywności klinicznej (lub ich brak) zależą od stosunku dawek porównywanych insuliny. Zmianie proporcji dawek przy jednoczesnym pozostawieniu różnic w skuteczności mogłoby prowadzić do uzyskania niewiarygodnych wyników.

Przyjęte w niniejszej analizie dawkowanie różni się od dawkowania uwzględnionego w analizie wpływu na budżet. We wspomnianej analizie wpływu na budżet dawkowanie insuliny wchodzących w skład poszczególnych schematów leczenia będących komparatorami ustalono na podstawie zdefiniowanych dawek dobowych (DDD), które zaczerpnięto ze strony WHO [26], natomiast dawkowanie preparatu Suliqua® zostało określone w oparciu o dane otrzymane od Zamawiającego odnośnie rzeczywistego zużycia leku. Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych [4] dane kosztowe w BIA „powinny odzwierciedlać rzeczywisty koszt związany ze stosowaniem ocenianej interwencji”. Natomiast w analizie ekonomicznej oceniany jest koszt związany z uzyskaniem określonego efektu zdrowotnego, a dane dotyczące efektywności porównywanych interwencji powinny pochodzić z przeprowadzonej analizy klinicznej. Zatem w celu zachowania spójności z uzyskanymi efektami zdrowotnymi w analizie ekonomicznej przyjęto dawkowanie z badań randomizowanych, które różni się do tego uwzględnionego w analizie wpływu na budżet.

Zgodnie z pismem nr OT.4230.3.2022.ML.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego analiza została uzupełniona o scenariusz uwzględniający dawkowanie przyjęte w analizie wpływu na budżet. Należy podkreślić, że efekty zdrowotne modelowane w analizie ekonomicznej zostały uzyskane przy zastosowaniu u pacjentów średnich dawek leków wskazanych w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej. Uwzględnienie różnych źródeł danych dotyczących kosztów i efektów zdrowotnych może prowadzić do zaburzenia relacji pomiędzy uzyskiwanymi efektami klinicznymi i kosztami niezbędnymi do ich uzyskania, dlatego wyniki analizy wrażliwości uzyskane w oparciu o dawkowanie z rzeczywistej praktyki klinicznej należy traktować poglądowo.

Dawkowanie insuliny jest ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta [2], a dawka leku jest ustalana na podstawie indywidualnej odpowiedzi klinicznej. Dodatkowo w przypadku preparatu Suliqua w początkowym okresie stosowania dawka leku zależy od dotychczasowego leczenia, a następnie jest modyfikowana w zależności od zapotrzebowania pacjenta na insulinę [27].

Mając na uwadze powyższe oraz fakt, iż do modelu CORE wprowadzany jest jedynie koszt roczny leczenia z zastosowaniem analizowanych terapii, który jest następnie implementowany do całego okresu leczenia pacjenta, w analizie uwzględniono dawki insuliny raportowane w odnalezionych badaniach klinicznych na końcu okresów obserwacji.

3.3.2. Analiza podstawowa

3.3.2.1. SULIQUA

Dawkę dobową IGLar stosowaną w terapii IGLarLixi określono analogicznie, jak w przypadku parametrów określających charakterystykę początkową pacjentów oraz efektywności:

- dla porównań IGLarLixi + OAD vs MIX + OAD oraz IGLarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD w oparciu o dane z badania SoliMix [18],
- dla porównań IGLarLixi + OAD vs LAA + OAD oraz IGLarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD w oparciu o dane z badania LixiLan-L [17],
- dla porównania IGLarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD jako średnią ważoną liczbą pacjentów z badania SoliMix oraz LixiLan-L.

Dawka liksyzenatydu jest zwiększana lub zmniejszana łącznie z dawką insuliny glargine.

Szczegóły odnośnie dawkowania preparatu Suliqua® dla każdego z porównań zaprezentowano poniżej (Tabela 54).

Tabela 54.
Dobowa dawka IGlax stosowanej w preparacie Suliqwa – wartość uwzględniona w analizie

Porównanie	Średnia dobowa dawka insuliny [IU]
IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD	39,7
IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD	46,7
IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD	46,7
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD	39,7
IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD	42,9 ^a

a) średnia ważona z badań SoliMix (N=443) i LixiLan (N=366)

3.3.2.2. POZOSTAŁE INSULINY

Dla schematów MIX + OAD, IGlax + OAD oraz IDegAsp + OAD dane odnośnie dobowej dawki insuliny na końcu okresu obserwacji zaczerpnięto odpowiednio z badań: LixiLan-L [17], SoliMix [18] oraz BOOST [19]. Uwzględniona w obliczeniach dobową dawką insuliny wyniosła 46,7 IU dla schematu IGlax + OAD, 58,2 IU dla schematu MIX + OAD oraz 60,0 IU dla schematu IDegAsp + OAD (Tabela 55).

Tabela 55.
Dobowa dawka insuliny bazalnej dla schematów MIX + OAD, IGlax + OAD oraz IDegAsp + OAD – wartości uwzględnione w analizie

Terapia	Średnia dobowa dawka insuliny [IU]	Źródło
IGlar + OAD	46,7	LixiLan-L [17]
MIX + OAD	58,2	SoliMix [18]
IDegAsp + OAD	60,0	BOOST [19]

W przypadku schematu BI + bolus 1x/d + OAD oraz schematu BI + bolus 3x/d + OAD w skład terapii wchodzi insulina bazowa (BI) oraz insulina szybkodziałająca (bolus). Dawkowanie poszczególnych typów insuliny w schemacie BI + bolus 1x/d + OAD określono w oparciu o dane z badania Tinahones 2014 [20]. Poniżej w tabeli zaprezentowano dobowe dawki insuliny w schemacie BI + bolus 1x/d + OAD (Tabela 56).

Tabela 56.
Dobowa dawka insuliny dla schematu BI + bolus 1x/d + OAD – wartości uwzględnione w analizie

Typ insuliny	Średnia dobowa dawka insuliny [IU]
BI	37,4
bolus	13,5

Dobowa dawka insuliny na koniec okresu obserwacji w badaniu Rosenstock 2008 [24] dla schematu BI + bolus 3x/d + OAD wyniosła 146,0 IU, z czego BI stanowiła 48% całkowitej dawki insuliny. Zatem na podstawie informacji zawartych w badaniu, w obliczeniach przyjęto, że dobową dawką insuliny

bazalnej w schemacie BI + bolus 3x/d + OAD wynosi 70,1 IU, natomiast dobową dawkę insuliny szybkodziałającej wynosi 75,9 IU (Tabela 57).

Tabela 57.
Dobowa dawka insuliny dla schematu BI + bolus 3x/d + OAD – wartości uwzględnione w analizie

Typ insuliny	Udział w całkowitej dawce insuliny	Średnia dawka insuliny [IU]
BI + bolus	-	146,0
BI	48%	70,1
bolus	52%	75,9

3.3.2.3. DOUSTNE LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE

Najczęściej stosowanymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w ramach porównywanych schematów, w badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej są metformina (wszystkie badania) oraz pioglitazon (3 badania). W badaniu SoliMix [18] pacjenci stosowali również SGLT-2, natomiast w badaniu BOOST [19] – DPP-4.

Pioglitazon w zależności od badania stosowało 6–30% pacjentów [19, 20, 24]. Z informacji zamieszczonych na portalu Medycyna Praktyczna [28] wynika, że na rynku polskim dostępne są dwa preparaty zawierające substancję czynną pioglitazon. Żaden z tych preparatów nie jest refundowany [29]. Zatem nie został uwzględniony w obliczeniach. Leki z grupy DPP-4 zostały wymienione jako stosowane w ramach OAD tylko w badaniu BOOST [19], jednak nie podano, u jakiego odsetka pacjentów. W badaniu SoliMix, oprócz MET, pacjenci mogli stosować również leki z grupy SGLT-2 (odsetek pacjentów stosujących leki z grupy SGLT-2 w badaniu wyniósł 23%). Należy podkreślić, że interwencję ocenianą stanowi preparat Suliqna w uzupełnieniu leczenia MET lub MET stosowaną z inhibitorami SGLT-2. Dodatkowo zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) [30] w przypadku terapii z zastosowaniem BI, BI + bolus oraz MIX należy kontynuować stosowanie MET, natomiast stosowanie SGLT-2 jest opcjonalne (może przynieść korzyść, ale nie jest wymagane). Zgodnie z Obwieszczeniem MZ [29] aktualnie leki z grupy SGLT-2 są refundowane w ograniczonej grupie pacjentów przed włączeniem insuliny.

Mając na uwadze powyższe w analizie przyjęto następujące założenia:

- założono, że wszyscy pacjenci w ramach terapii stosują MET,
- w scenariuszu podstawowym analizy przyjęto, że SGLT-2 nie będą stosowane, leki z grupy SGLT - 2 zostały uwzględnione w scenariuszu dodatkowym analizy (koszt tych leków w całości ponosi pacjent).

Tabela 58.
Odsetek pacjentów stosujących SGLT-2

Badanie	Wartość
Analiza podstawowa	0%

Badanie	Wartość
Analiza wrażliwości	23,22%

Takie podejście zastosowano zarówno w ramieniu ocenianej interwencji, jak i uwzględnionych komparatorów.

Dawkowanie OAD uwzględnionych w analizie ustalono na podstawie zdefiniowanych dawek dobowych (DDD) [26]. W ramach leków z grupy SGLT-2 uwzględniono trzy refundowane w Polsce preparaty: dapagliflozynę, empagliflozynę oraz kanagliflozynę (Tabela 59). Są to jedyne preparaty z grupy SGLT-2 refundowane w Polsce.

Tabela 59.
Dobowe dawki MET oraz preparatów z grupy SGLT-2

Badanie	DDD
MET	2 000 mg
SGLT-2: dapagliflozyna	10 mg
SGLT-2: empagliflozyna	17,5 mg
SGLT-2: kanagliflozyna	200 mg

3.3.3. Analiza wrażliwości

Zgodnie z pismem nr OT.4230.3.2022.ML.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego analiza została uzupełniona o scenariusz uwzględniający dawkowanie insuliny przyjęte w analizie wpływu na budżet. Uwaga zamieszczona w otrzymanym piśmie dotyczy dawkowania preparatu IGlaxLixi, jednak ze względu na zachowanie spójności między dawkowaniem ocenianej interwencji oraz komparatorów w niniejszym wariantcie analizy wrażliwości uwzględniono jednoczesną zmianę dawkowania zarówno interwencji ocenianej jak i komparatorów.

W analizie wpływu na budżet [1] dawkowanie insuliny zostało ustalone na podstawie zdefiniowanych dawek dobowych (DDD) wg WHO wynoszących 40 IU [26], natomiast dawkowanie preparatu Suliqwa® zostało określone w oparciu o rzeczywiste zużycie (dane od Zamawiającego). [REDACTED]

[REDACTED] W poniższej tabeli zestawiono dawkowanie insuliny uwzględnione w analizie wrażliwości (Tabela 60).

Tabela 60.
Dawkowanie insuliny na podstawie analizy wpływu na budżet [1] – analiza wrażliwości

Typ insuliny	Dobowa dawka insuliny / DDD [IU]
Suliqua® 100 IU + 33,33 µg/ml (olive pen)	■
Suliqua® 100 IU/ml + 50 µg/ml (peach pen)	■
LAA	40
MIX	40
IDegAsp	40
Insuliny BI w schemacie BI + bolus	40
Insuliny bolusowe w schemacie BI + bolus – dawka na 1 podanie	40

3.4. Udział w zużyciu poszczególnych wstrzykiwaczy Suliqua

Preparat Suliqua dostępny jest w dwóch wstrzykiwaczach:

- Suliqua 100 jednostek/ml + 50 mikrogramów/ml (wstrzykiwacz (10–40), peach pen) oraz
- Suliqua 100 jednostek/ml + 33 mikrogramy/ml (wstrzykiwacz (30-60), olive pen).

Oba wstrzykiwacze zapewniają inne opcje dawkowania [27]. Różnice pomiędzy mocami dawek wstrzykiwaczy wynikają z ich zakresów dawkowania [27].

Produkt leczniczy Suliqua 100 jednostek/ml + 50 mikrogramów/ml we wstrzykiwaczu dostarcza dawki jednostkowe w zakresie **10–40 jednostek** insuliny glargine w skojarzeniu z **5–20 mikrogramami** liksysenatydu (**wstrzykiwacz Suliqua (10–40)**) [27].

Produkt leczniczy Suliqua 100 jednostek/ml + 33 mikrogramów/ml we wstrzykiwaczu dostarcza dawki jednostkowe w zakresie **30–60 jednostek** insuliny glargine w skojarzeniu z **10–20 mikrogramami** liksysenatydu (**wstrzykiwacz Suliqua (30–60)**) [27]. W związku z powyższym, na potrzeby niniejszej analizy niezbędne było oszacowanie udziałów w zużyciu poszczególnych wstrzykiwaczy.

W badaniu LixiLan-L (raport do badania otrzymany od Zamawiającego) [17, 31] wskazano dane odnośnie liczby pacjentów korzystających z poszczególnych wstrzykiwaczy na koniec badania (dane dla końcowej dawki leku w badaniu). Poniżej zaprezentowano dane zamieszczone w otrzymanym raporcie (Tabela 61).

Tabela 61.
Liczba pacjentów otrzymujących lek w danym wstrzykiwaczu w zależności od końcowej dawki leku – dane z raportu do badania LixiLan-L [17, 31]

Kończowa dawka IGlAr (liczba jednostek) / Lixi (mikrogramy)	Wstrzykiwacz (10–40)	Wstrzykiwacz (30–60)
IGlar		
<20	■	■
[20; 30)	■	■

Końcowa dawka IGlAr (liczba jednostek) / Lixi (mikrogramy)	Wstrzykiwacz (10–40)	Wstrzykiwacz (30–60)
[30; 40]	■	■
(40; 60]	■	■
>60	■	■
Lixi		
<10	■	■
[10; 15)	■	■
[15; 20]	■	■
>20	■	■

Tabela 62.
Udział w zużyciu poszczególnych wstrzykiwaczy – dane z badania LixiLan-L [17, 31]

Scenariusz	Liczba pacjentów	Odsetek
Wstrzykiwacz (10-40)	■	■
Wstrzykiwacz (30-60)	■	■
Razem	■	■

W ramach przeprowadzonych prac, odnaleziono dokument PBAC 2019 [32]. W dokumencie tym zamieszczono informacje odnośnie założeń analizy ekonomicznej, w której porównywano preparat Suliqwa oraz insulinę glargine (podawaną raz dziennie) w skojarzeniu z eksenatydem (podawanym dwa razy dziennie). Z informacji zamieszczonych w dokumencie wynika, że w ramach analizy założono, że 22,8% pacjentów korzysta ze wstrzykiwacza (10–40), natomiast pozostali pacjenci korzystają ze wstrzykiwacza (30–60) (Tabela 63). W dokumencie nie podano informacji odnośnie źródła na podstawie, którego przyjęto takie wartości w obliczeniach.

Tabela 63.
Udział w zużyciu poszczególnych wstrzykiwaczy – dane z dokumentu PBAC 2019 [32]

Scenariusz	Odsetek
Wstrzykiwacz (10-40)	22,80%
Wstrzykiwacz (30-60)	77,20%

Finalnie w analizie podstawowej przyjęto wartości na podstawie danych z badania LixiLan-L [17, 31], natomiast wartości z analizy opisanej w PBAC 2019 [32] uwzględniono w ramach analizy wrażliwości (Tabela 64).

Tabela 64.
Udział w zużyciu poszczególnych wstrzykiwaczy Suliqua – wartości uwzględnione w obliczeniach

Scenariusz	Analiza podstawowa (scenariusz D0)	Analiza wrażliwości (scenariusz D1)
Wstrzykiwacz (10-40)	██████	22,80%
Wstrzykiwacz (30-60)	██████	77,20%

3.5. Zużycie pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi

Zużycie pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi oszacowano w oparciu o liczbę podań leków raportowanych w badaniach klinicznych [17–21, 24] oraz alternatywnie na podstawie Zaleceń PTD [30, 33]. Zgodnie z wytycznymi PTD (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne) przed każdym podaniem insuliny zaleca się wykonanie testu paskowego w celu oznaczenia glukozy we krwi. Zatem zużycie pasków diagnostycznych w ciągu roku przez pacjenta będzie uwarunkowane liczbą podań insuliny w ciągu dnia, które różnią się w zależności od stosowanego schematu leczenia.

W badaniu LixiLan oraz SoliMix preparat IGLarLixi był podawany raz dziennie przed posiłkiem. Dla komparatorów liczba podań insuliny przedstawia się następująco:

- LAA – 1 podanie na dzień na podstawie badania LixiLan,
- MIX – 2 podania na dzień na podstawie badania SoliMix,
- IDegAsp – 1 podanie na dzień na podstawie badania BOOST,
- BI + bolus 1x/d – 2 podania na dzień na podstawie badań LanScape i Tinahones 2014,
- BI + bolus 3x/d – 4 podania na podstawie Roscentock 2008.

Zatem roczne zużycie pasków diagnostycznych do oznaczanie glukozy we krwi w schematach leczenia IGLarLixi + OAD, LAA + OAD oraz IDegAsp + OAD wynosi 365 sztuk na rok, w schematach MIX + OAD, oraz BI + bolus 1x/d + OAD wynosi 731 sztuk na rok, natomiast w schemacie BI + bolus 3x/d + OAD wynosi 1461 testów paskowych na rok.

Zgodnie z Zaleceniami PTD [30, 33], pacjenci z T2DM leczeni stałymi dawkami insuliny powinni wykonywać codziennie 1–2 pomiarów poziomu glukozy we krwi, dodatkowo raz w tygodniu 4 pomiary oraz raz w miesiącu 7 pomiarów na dzień. W przypadku pacjentów stosujących wielokrotne (tj. co najmniej 3 x dziennie) wstrzyknięcia insuliny powinni oni wykonywać wielokrotne pomiary (tj. co najmniej 4 x dziennie) według ustalonych zasad leczenia oraz potrzeb pacjenta. Oszacowane na podstawie Zaleceń PTD zużycie pasków diagnostycznych w ciągu roku przez pacjenta zaprezentowano poniżej (Tabela 65).

Tabela 65.

Zużycie pasków diagnostycznych do pomiaru glukozy we krwi w ciągu roku – obliczenia własne na podstawie Zaleceń PTD

Terapia	Zużycie pasków w roku
Wielokrotne (co najmniej 3 x dziennie) wstrzyknięcia insuliny	714
Pacjenci z T2DM leczeni stałymi dawkami insuliny	1 461

W analizie podstawowej zużycie pasków diagnostycznych ustalono w oparciu o liczbę podań insuliny w badaniach klinicznych, natomiast w analizie wrażliwości przetestowano scenariusz uwzględniający zużycie w oparciu o zalecenia PTD (Tabela 66).

Tabela 66.

Roczne zużycie pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi dla poszczególnych schematów leczenia – wartości uwzględnione w analizie

Schemat leczenia	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
IGlarLixi + OAD	365	714
MIX + OAD	731	714
LAA + OAD	365	714
IDegAsp + OAD	365	714
BI + bolus 1x/d + OAD	731	714
BI + bolus 3x/d + OAD	1 461	1 461

3.6. Śmiertelność

Model CORE uwzględnia dwa rodzaje śmiertelności: śmiertelność ogólną oraz śmiertelność związaną z powikłaniami cukrzycy. Dla celów niniejszej analizy zachowano wartości domyślne dla śmiertelności związanej z powikłaniami (wartości uwzględnione w modelu zaprezentowano w rozdz. A.6), natomiast dane dotyczące śmiertelności ogólnej dostosowano do polskich warunków demograficznych.

W obliczeniach rocznych prawdopodobieństw zgonu z przyczyn innych niż powikłania uwzględnione w modelu wykorzystano dane z Bazy Demografia Głównego Urzędu Statystycznego [34] raportujące zgony według wieku i płci zmarłych oraz przyczyn w 2019 roku, a także dane z Banku Danych Lokalnych Głównego Urzędu Statystycznego [35] dotyczące liczby ludności Polski na dzień 31 grudnia 2019. W analizie przyjęto założenie, że śmiertelność w kolejnych latach będzie jednakowa.

W celu wyznaczenia poszukiwanych prawdopodobieństw zgonu całkowitą liczbę zgonów dla każdej kategorii wiekowej pomniejszono o liczbę zgonów związanych z niewydolnością serca, zawałem serca i udarami, którym w modelu przypisano odrębne ryzyko zgonu. Innymi zdarzeniami modelowanymi odrębnie w modelu CORE są: stopa cukrzycowa, hipoglikemia i krańcowa niewydolność nerek (ESRD). Nie odnaleziono odpowiednich danych pozwalających pomniejszyć prawdopodobieństwo wynikające ze śmiertelności ogólnej o prawdopodobieństwo zgonu związanego z występowaniem tych

powikłań. Ze względu na niską chorobowość populacji ogólnej na wspomniane choroby, ich wpływ na śmiertelność ogólną zdaje się być niewielki.

Wyniki obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 67).

Tabela 67.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w 2016 roku według GUS

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Kobiety	Mężczyźni		Kobiety	Mężczyźni
0-4	0,000815	0,000895	45-49	0,001601	0,003988
5-9	0,000093	0,000095	50-54	0,002634	0,006579
10-14	0,000092	0,000116	55-59	0,004421	0,010653
15-19	0,000213	0,000486	60-64	0,007135	0,015955
20-24	0,000237	0,000870	65-69	0,010537	0,023189
25-29	0,000263	0,001095	70-74	0,014841	0,029485
30-34	0,000364	0,001491	75-79	0,025578	0,045010
35-39	0,000571	0,001897	80-84	0,043994	0,070335
40-44	0,000917	0,002559	85+	0,111160	0,131396

3.7. Czas trwania terapii

T2DM ma charakter progresywny, co powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia [2]. Zmiana terapii następuje w przypadku braku skuteczności dotychczasowego leczenia.

PRZEGLĄD LITERATURY

W celu określenia czasu trwania terapii z zastosowaniem ocenianej interwencji dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed. Poszukiwano badań opisujących wyniki badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których raportowano czas trwania terapii dla połączenia BI + GLP-1. W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury odnaleziono dwie publikacje, w których oceniano skuteczność dla połączenia BI + GLP-1. W żadnej z odnalezionych publikacji nie odnaleziono danych dla skojarzenia LAA + Lixi.

Badanie Levin 2012 [36] to retrospektywne badanie, w którym dane uzyskano z bazy danych dla osób ubezpieczonych w Stanach Zjednoczonych. Dane pochodzą z okresu od stycznia 2005 r. do grudnia 2009 r. W badaniu uwzględniono dane dla 453 dorosłych pacjentów z T2DM, którym przepisano IGlár i eksenatyd (EXE) w jednej z poniższych kolejności:

- EXE+: IGlár dodana do EXE (141 pacjentów),
- IGlár+: EXE dodany do IGlár (281 pacjentów),
- IGlár + EXE: jednoczesne rozpoczęcie terapii z zastosowaniem IGlár oraz EXE (31 pacjentów).

Okres obserwacji pacjentów w badaniu wynosił 1 rok. Z badania wyłączono pacjentów niestosujących OAD. W każdej z wymienionych grup badanych na koniec okresu obserwacji więcej pacjentów stosowało IGlax niż EXE (IGlax stosowało 68%, 65% oraz 58% pacjentów, natomiast EXE 39%, 45% oraz 45% pacjentów odpowiednio w grupie EXE+, IGlax+ oraz IGlax + EXE). Po roku obie substancje stosowało 29%, 30% oraz 29% pacjentów odpowiednio w grupie EXE+, IGlax+ oraz IGlax + EXE. Średni czas utrzymywania się na terapii w okresie obserwacji zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 68).

Tabela 68.
Średni czas (dni) utrzymania się na terapii w czasie obserwacji – średnia (SD)– dane z badania Levin 2012 [36]

Substancja	Grupa		
	EXE+	IGlax+	IGlax + EXE
IGlax	298 (99)	310 (85)	276 (106)
EXE	257 (111)	237 (121)	251 (118)

SD – odchylenie standardowe

Celem badania Lin 2016 [37] była ocena czasu trwania leczenia i związanych z nim uzyskanych efektów zdrowotnych u dorosłych pacjentów z T2DM leczonych z zastosowaniem GLP-1 w połączeniu z BI w Stanach Zjednoczonych. Dane w badaniu uzyskano na podstawie recept zrealizowanych w okresie od 1 lipca 2008 r. do 30 czerwca 2013 r. Okres obserwacji pacjentów w badaniu wyniósł 1 rok. W badaniu skojarzenie BI + GLP-1 realizowano z zastosowaniem NPH, IGlax lub insuliny detemir (IDet) oraz EXE lub liraglutylu (LIRA). Mediana czasu do przerwania leczenia w badanej populacji wyniosła 133 dni. Leczenie w pierwszym miesiącu przerwało 22,4% pacjentów, natomiast w ciągu pierwszych trzech miesięcy 39,5% pacjentów. Na koniec okresu obserwacji leczonych było nadal 16,9% pacjentów.

CZAS DO INTENSYFIKACJI TERAPII W ODNALEZIONYCH ANALIZACH EKONOMICZNYCH

W sześciu analizach (w tym dwóch dostępnych w postaci abstraktu) odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania (rozdz. A.1.1) podano czas trwania leczenia do intensyfikacji terapii. W pięciu z nich przyjęto, że czas leczenia z zastosowaniem porównywanych opcji terapeutycznych będzie wynosił 5 lat (Pöhlmann 2019_W [38], Montagnoli 2018 [39], Pöhlmann 2019_Cz [40], Russel - Szymczyk 2018 [41], McCrimmon 2021 [42]) natomiast w jednej przyjęto 3-letni czas leczenia (Hvid 2018 [43]). Należy jednak zaznaczyć, że w większości z odnalezionych analiz interwencje ocenianą stanowiło połączenie insuliny degludec z liraglutylu (Pöhlmann 2019_W [38], Montagnoli 2018 [39], Pöhlmann 2019_Cz [40], Russel - Szymczyk 2018 [41], Hvid 2018 [43]), natomiast IGlaxLixi stanowiło komparator. Dodatkowo we wszystkich z wymienionych analiz ekonomicznych czas trwania leczenia został przyjęty w oparciu o założenie – autorzy analiz nie uzasadniają przyjętej wartości.

ANALIZY OPUBLIKOWANE NA STRONIE AOTMiT

W analizach opublikowanych na stronie AOTMiT uwzględniony czas trwania leczenia w T2DM wynosił 3 lata (2 odnalezione analizy) oraz 2 lata (1 odnaleziona analiza). W przypadku najnowszej z odnalezionych analiz (zlecenie nr 298/2020) założenia dotyczące przyjętego czasu trwania leczenia w I linii nie budziły wątpliwości analityków AOTMiT. Szczegóły odnośnie założeń przyjętych w odnalezionych analizach zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 69).

Tabela 69.
Czas trwania leczenia w I linii uwzględniony w analizach opublikowanych na stronie AOTMiT

Zlecenie	Czas trwania terapii	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
298 /2020 [9]	3 lata	5 lat
56/2019 [8]	3 lata	5 lat
78/2017 [7]	2 lata	1 rok, 5 lat

PODSUMOWANIE

Badania odnalezione w ramach systematycznego przeglądu literatury nie pozwalają na określenie czasu trwania leczenia z zastosowaniem stałego połączenia IGLarLixi. W odnalezionych źródłach oceniano czas trwania terapii dla połączenia LAA lub NPH z EXE lub LIRA (podawanych oddzielnie). Okres obserwacji w obu badaniach wynosił 1 rok. Odsetek pacjentów stosujących leczenie na koniec okresu obserwacji wyniósł około 30% w badaniu Levin 2012 oraz 17% w badaniu Lin 2016. Mediana czasu trwania terapii w badaniu Lin 2016 była równa 133 dni.

W odnalezionych analizach ekonomicznych przyjęty czas do intensyfikacji terapii waha się od 3 do 5 lat. Jednak w żadnej z publikacji przyjęte założenia nie zostały uzasadnione.

Czas trwania leczenia w I linii w analizach odnalezionych na stronie AOTMiT był dłuższy (2–3 lat) w porównaniu do wyników odnalezionych badań (Levin 2012 oraz Lin 2016). 3-letni czas trwania leczenia nie budził wątpliwości w analizie do zlecenia nr 298/2020.

W związku z powyższym w niniejszej analizie zdecydowano się przyjąć 3-letni czas trwania terapii. Mając na uwadze wyniki badań, założenie przyjęte w obliczeniach najprawdopodobniej przeszacowuje rzeczywisty czas trwania leczenia z zastosowaniem IGLarLixi. Jednak jest to podejście konserwatywne, które wpływa na zawyżenie wydatków związanych z refundacją ocenianej interwencji. Ze względu na niepewność omawianego parametru został on przetestowany w ramach analizy wrażliwości. W wariantcie minimalnym analizy uwzględniono zmianę terapii po 1 roku, natomiast w wariantcie maksymalnym analizy przyjęto 5-letni czas trwania terapii w I linii leczenia. Założenia uwzględnione w poszczególnych scenariuszach analizy zestawiono poniżej (Tabela 70).

Tabela 70.
Czas terapii w I linii leczenia – założenia przyjęte w analizie

Scenariusz	Czas terapii w I linii
Analiza podstawowa	3 lata
Analiza wrażliwości I	1 rok
Analiza wrażliwości II	5 lat

3.8. Użyteczności stanów zdrowia

3.8.1. Przegląd badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY

W celu identyfikacji badań, w których oceniono jakość życia pacjentów z T2DM oraz uwzględnionymi w modelu powikłaniami, systematycznie przeszukano bazę PubMed [44] (w tym MEDLINE). Zastosowana strategia wyszukiwania doniesień naukowych wraz z wynikami przeprowadzonego przeszukania została zaprezentowana w aneksie (rozdz. A.1.2).

W ramach przeszukania poszukiwano przeglądów systematycznych uwzględniających publikacje pierwotne dotyczące jakości życia przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D lub standardowo przyjętych metod handlowania czasem lub metody loterii u pacjentów z T2DM bez powikłań oraz spadki użyteczności dla powikłań związanych z T2DM uwzględnionych w modelu CORE. Przeszukanie zostało zawężone do doniesień naukowych opublikowanych po 2015 roku.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono jeden przegląd systematyczny – Zhou 2021 [45]. Celem odnalezionego przeglądu było zebranie wartości użyteczności dla pacjentów z różnymi chorobami, w tym dla pacjentów z T2DM. Wszystkie włączone do przeglądu badania były badaniami przekrojowymi, w których wartość użyteczności dla jednostki chorobowej (z lub bez chorób współistniejących) prezentowana była z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D-5L. Finalnie na podstawie przeprowadzonego przeglądu do analizy włączono 35 badań, z czego 6 dotyczyło T2DM.

Wartości użyteczności dla T2DM raportowane w publikacjach włączonych do odnalezionego przeglądu zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 71).

Tabela 71.
Wartości użyteczności dla T2DM raportowane w przeglądzie Zhou 2021 [45]

Publikacja źródłowa	Średnia (SD)	Państwo, którego dotyczą użyteczności
Natasya 2018	0,74 (0,23)	Indonezja
Adibe 2018	0,72 (0,13)	Nigeria

Publikacja źródłowa	Średnia (SD)	Państwo, którego dotyczą użyteczności
Arifin 2019	0,77	Indonezja
Khatib 2018	0,31 ^a	Palestyna ^b
Zyoud 2015	0,70 (0,20)	Palestyna
Pan 2016	0,88 (0,14)	Chiny

a) wartość otrzymana na podstawie mapowania z kwestionariusza EQ-5D-3L, populacja pacjentów poddawanych hemodializie

b) w zestawieniu autorzy publikacji Zhou 2021 wskazali, że użyteczność z badania Khatib 2018 dotyczy populacji z Wielkiej Brytanii, natomiast z publikacji źródłowej wynika, że dane dotyczą populacji z Palestyny

Wszystkie z włączonych publikacji dotyczą populacji zamieszkujących Azję lub Afrykę. Zatem nie zostały one uwzględnione w dalszej analizie.

BAZA AOTMIT

Dodatkowo, w ramach przeprowadzonych prac dokonano przeszukania strony Agencji Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) pod kątem analiz ekonomicznych dla cukrzycy typu 2. Najnowsze odnalezione analizy ekonomiczne zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 72).

Tabela 72.
Analizy ekonomiczne w T2DM odnalezione na stronie AOTMiT

Numer zlecenia	Tytuł	Komentarz
1/2021 [46]	Invokana® (kanagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny	Udostępnione wyniki przeszukania systematycznego dla użyteczności stanów zdrowia w T2DM. Data wykonania przeglądu: 23.09.2020 r.
319/2020 [47]	Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy.	Przegląd w populacji dzieci i młodzieży.
298/2020 [9]	Semaglutyd podawany podskórnym (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.	Udostępnione wyniki przeszukania systematycznego dla użyteczności stanów zdrowia w T2DM. Data wykonania przeglądu: 29.05.2020 r. (aktualizacja przeglądu z 3.06.2014 r.). Analiza wykonana z zastosowaniem modelu <i>CORE Diabetes Model</i> (CDM) wersja 9.0
68/2020 [48]	Forxiga® (dapagliflozinum) w leczeniu cukrzycy typu 2	Udostępnione wyniki przeszukania systematycznego dla użyteczności stanów zdrowia w T2DM. Data wykonania przeglądu: 28.02.2020 r. (aktualizacja przeglądu ze zlecenia nr 56/2019). Analiza wykonana z zastosowaniem modelu <i>Cardiff T2DM Model</i> .
56/2019 [8]	Semaglutyd (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.	Udostępnione wyniki przeszukania systematycznego dla użyteczności stanów zdrowia w T2DM. Data wykonania przeglądu: 13.12.2018 r. (aktualizacja przeglądu wykonanego 3.06.2014 r.). Analiza wykonana z zastosowaniem modelu <i>CORE Diabetes Model</i> (CDM).
36/2019 [49]	Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2.	Udostępniono wyniki przeszukania systematycznego. Przeszukanie pod kątem wartości użyteczności dla pacjentów z T2DM – nie poszukiwano wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia (analiza przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów). Data przeglądu: 29.10.2018 r.

Numer zlecenia	Tytuł	Komentarz
35/2019 [50]	Insulina degludec / insulina aspart (Ryzodeg [®]) w leczeniu cukrzycy.	Udostępniono wyniki przeszukania systematycznego. Poszukiwano użyteczności dla pacjentów z cukrzycą oraz spadków użyteczności dla wybranych stanów zdrowia (wystąpienie epizodów hipoglikemii, samokontrola glikemii, wzrost BMI, brak elastyczności dawkowania insuliny). Data przeglądu: 5.09.2018 r.
191/2018 [51]	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.	Udostępnione wyniki przeszukania systematycznego dla użyteczności stanów zdrowia w T2DM. Data wykonania przeglądu: 20.07.2018 r. Analiza wykonana z zastosowaniem modelu <i>CORE Diabetes Model</i> (CDM) wersja 9.0
96/2017 [52]	Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Vipidia [®] (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2.	Udostępnione wyniki przeszukania systematycznego dla użyteczności stanów zdrowia w T2DM. Data wykonania przeglądu: 27.07.2016 r. Analiza wykonana z zastosowaniem modelu <i>IMS CORE Diabetes Model</i> (CDM) wersja 9.0
80/2017 [53]	Liraglutyd (Victoza [®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.	Udostępnione wyniki przeszukania systematycznego dla użyteczności stanów zdrowia w T2DM. Data wykonania przeglądu: 22.03.2017 r. (aktualizacja przeglądu wykonanego 3.06.2014 r.). Analiza wykonana z zastosowaniem modelu <i>CORE Diabetes Model</i> (CDM) wersja 9.0.

Najnowszy przegląd użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu CORE w populacji dorosłych pacjentów z T2DM odnaleziono w analizie nr 298/2020 [9] (analiza nr 1/2021 nie została wykonana w oparciu o model CORE). Przegląd zaprezentowany w analizie do zlecenia nr 298/2020 został dobrze oceniony przez analityków AOTMiT.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności [4]. Przegląd zamieszczony w odnalezionej analizie ekonomicznej:

- został wykonany z datą odcięcia 29.05.2020 r. (przegląd został wykonany jako aktualizacja przeglądu z 3.06.2014 r. w ramach analizy ekonomicznej Aestimo dla insuliny detemir zweryfikowanego przez analityków AOTMiT (AE Levemir 2014 [54])),
- został wykonany systematycznie, a w analizie weryfikacyjnej do zlecenia został oceniony pozytywnie przez analityków AOTMiT [55],
- odnaleziona analiza ekonomiczna została wykonana w oparciu o model CORE, a więc model wykorzystany również w niniejszej analizie – uwzględnione kategorie użyteczności stanów zdrowia są spójne.

Mając na uwadze powyższe w ramach niniejszej analizy odstąpiono od wykonania systematycznego przeszukania użyteczności stanów zdrowia i wykorzystano wyniki powyższego przeszukania.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Ze względu na opublikowane wyniki przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z T2DM dla modelu CORE w ramach analizy ekonomicznej Levemir 2014 [54] przeprowadzone z datą odcięcia 3.06.2014 r., w ramach analizy Ozempic 2020 poszukiwano badań nowszych, nieobjętych wcześniejszym przeglądem [9].

W ramach przeglądu przeprowadzonego w ramach analizy Levemir 2014 włączono 53 analizy użyteczności stanów zdrowotnych. Zakres użyteczności dla analizowanych parametrów przedstawiono poniżej (Tabela 73).

Tabela 73.
Zakres użyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 – dane z analizy Ozempic 2020 [9]

Stan zdrowia	Wartość minimalna		Wartość maksymalna	
	Wartość	Komentarz	Wartość	Komentarz
Cukrzyca bez powikłań ^a	0,503 ^a	EQ5D, kobiety ≥65 r.ż.	0,94	EQ5D
Choroba niedokrwienna serca ^b	-0,0021 ^b	EQ5D, UK, pojedyncze zdarzenie	-0,205	model Tobit
Zawał mięśnia sercowego ^b	-0,0003	EQ5D, Szwecja, kobiety	-0,180	opracowanie wtórne
Niewydolność serca ^b	-0,018	opracowanie wtórne, EQ5D	-0,41	HUI - III
Udar mózgu ^b	-0,040	opracowanie wtórne, EQ5D	-0,3	SF-6D
Amputacja ^b	-0,0631	EQ5D	-0,280	opracowanie wtórne
Utrata wzroku ^b	-0,043	QWB-SA, dotyczy jednego oka	-0,28	opracowanie wtórne
Schyłkowa niewydolność nerek ^b	-0,04	EQ5D	-0,265	opracowanie wtórne
Hipoglikemia ciężka ^b	-0,001503	opracowanie wtórne	-0,270	-
Hipoglikemia objawowa (łagodna) ^b	$-4,767 \times 10^{-6}$	opracowanie wtórne	-0,70	-
Zmiana BMI ^b	-0,002	EQ5D	-0,29	opracowanie wtórne

a) użyteczność b) zmiana użyteczności

W ramach aktualizacji przeglądu przeprowadzonej w analizie Ozempic 2020 poszukiwano badań opublikowanych po 2014 roku, nieobjętych przeglądem systematycznym wykonanym w ramach analizy Levemir 2014 [9]. Selekcji badań dokonało niezależnie od siebie dwóch badaczy [9]. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 59 badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia spełniających kryteria niniejszego przeglądu [9]. Zakres użyteczności dla analizowanych parametrów przedstawiono poniżej (Tabela 74).

Tabela 74.
Zakres użyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 – na podstawie Ozempic 2020 [9]

Stan zdrowia	Wartość minimalna		Wartość maksymalna	
	Wartość	Komentarz	Wartość	Komentarz
Użyteczność podstawowa dla T2DM ^a	0,56	TTO	0,9	opracowanie wtórne
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku ^b	-0,226	opracowanie wtórne	0,004	EQ5D
Choroba wieńcowa ^b	-0,132	opracowanie wtórne	-0,01	EQ-5D-3L
Niewydolność serca ^b	-0,181	opracowanie wtórne	-0,018	opracowanie wtórne, kolejne lata
Udar mózgu w pierwszym/kolejnym roku ^b	-0,269	opracowanie wtórne	-0,034	EQ5D
Choroba naczyń obwodowych ^b	-0,244	opracowanie wtórne	0,02	EQ5D
Mikroalbuminuria ^b	-0,048	opracowanie wtórne	0,00	opracowanie wtórne
Hemodializa / dializa otrzewnowa ^b	-0,324 / -0,254	opracowanie wtórne	-0,164 / -0,204	literatura
Przeszczep nerki (niewydolność nerek) ^b	-0,379	opracowanie wtórne	-0,049	EQ-5D-3L
Retinopatia nieproliferacyjna / proliferacyjna ^b	-0,04 / -0,07	literatura	0/0	opracowanie wtórne
Obrzęk płamki żółtej ^b	-0,04	literatura	0	opracowanie wtórne
Utrata wzroku ^b	-0,083	EQ-5D-3L	-0,507	opracowanie wtórne
Zaćma ^b	-0,020	opracowanie wtórne	-	-
Neuropatia ^b	-0,190	opracowanie wtórne	-0,057	EQ-5D-5L
Owrzodzenia aktywne / obserwacja po leczeniu owrzodzenia ^b	-0,214 / -0	opracowanie wtórne	-0,059	opracowanie wtórne
Amputacja kończyny w pierwszym roku ^b	-0,280	opracowanie wtórne	-0,109	opracowanie wtórne
Amputacja kończyny w kolejnym roku ^b	-0,280	opracowanie wtórne	-0,122	EQ5D-3L
Hipoglikemia ciężka ^b	-0,062	opracowanie wtórne	-0,012	opracowanie wtórne
Hipoglikemia objawowa (łagodna) ^b	-0,0472	opracowanie wtórne	-0,003	opracowanie wtórne
BMI +1 / -1	-0,0472 / +0,0171	opracowanie wtórne	-0,006 / -0,021	opracowanie wtórne

a) użyteczność b) zmiana użyteczności

Szczegółowe dane odnośnie wartości z publikacji odnalezionych w omawianych przeszukaniach opublikowano w odpowiednich analizach ekonomicznych (Levemir 2014 [54] oraz Ozempic 2020 [9]).

3.8.2. Wartości uwzględnione w analizie

W modelu CORE domyślne wartości użyteczności stanów zdrowia są wyznaczone na podstawie przeglądu literatury i są aktualizowane w przypadku pojawienia się nowych danych. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przygotowując analizę użyteczności kosztów, należy myśleć, zamiast o wartościach użyteczności poszczególnych stanów zdrowia, w kategoriach zestawów użyteczności (otrzymanych tą samą metodą, jeśli jest to tylko możliwe – pochodzących z jednego badania, dobrze dopasowanych do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu i charakterystyki analizowanej populacji [4]). Preferowanym podejściem do wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia do modelu ekonomicznego stanowi strategia oparta na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi [4].

W związku z powyższym w analizie w scenariuszu podstawowym uwzględniono domyślne wartości z modelu CORE z wersji 9.5 (Tabela 75).

Tabela 75.
Zestaw użyteczności stanów zdrowia uwzględniony w analizie podstawowej – wartości domyślne modelu CORE z wersji 9.5

Stan zdrowia	Użyteczność / zmiana użyteczności	SD
T2DM bez powikłań	■	■
Zawał mięśnia sercowego (MI) – rok zdarzenia	■	■
Zawał mięśnia sercowego (MI) – kolejne lata po zdarzeniu	■	■
Dławica piersiowa	■	■
Zastoinowa niewydolność serca (CHF)	■	■
Udar mózgu – rok zdarzenia	■	■
Udar mózgu – kolejne lata po zdarzeniu	■	■
Choroba naczyń obwodowych (PVD)	■	■
Mikroalbuminuria	■	■
Białkomocz	■	■
Hemodializa	■	■
Dializa otrzewnowa	■	■
Transplantacja nerki	■	■
Retinopatia cukrzycowa	■	■
Retinopatia cukrzycowa źle leczona	■	■
Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna leczona laserowo	■	■
Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna nieleczona laserowo	■	■
Obrzęk płamki	■	■
Ciężka utrata wzroku	■	■
Zaćma	■	■
Neuropatia	■	■

Stan zdrowia	Użyteczność / zmiana użyteczności	SD
Owrzodzenie	■	■
Amputacja – rok zdarzenia	■	■
Amputacja – kolejne lata po zdarzeniu	■	■
Łagodna hipoglikemia dzienna	■	■
Łagodna hipoglikemia nocna	■	■
Ciężka hipoglikemia dzienna niewymagająca pomocy medycznej	■	■
Ciężka hipoglikemia nocna niewymagająca pomocy medycznej	■	■
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy medycznej	■	■
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy medycznej	■	■
Spadek użyteczności przy wzroście BMI o 1 punkt powyżej 25 kg/m ²	■	■

a) użyteczność; b) spadek użyteczności



Tabela 76. Porównanie zestawu użyteczności stanów zdrowia: przegląd Ozempic 2020 [9] vs wartości domyślne modelu CORE z wersji 9.5

Stan zdrowia	Przegląd Ozempic 2020 [9]	Model CORE	Spójność
	Zakres zmienności użyteczności/spadku	Wartość użyteczności (SD) /spadek	
T2DM bez powikłań	0,56 – 0,9	■	■
Zawał mięśnia sercowego (MI) – rok zdarzenia	-0,226 ^b – 0,004 ^b	■	■
Zawał mięśnia sercowego (MI) – kolejne lata po zdarzeniu	-0,226 ^b – 0,004 ^b	■	■
Dławica piersiowa	-0,132 ^b – -0,01 ^{bc}	■	■
Zastoinowa niewydolność serca (CHF)	-0,181 ^b – -0,018 ^b	■	■
Udar mózgu – rok zdarzenia	-0,269 ^b – -0,034 ^b	■	■
Udar mózgu – kolejne lata po zdarzeniu	-0,269 ^b – -0,034 ^b	■	■
Choroba naczyń obwodowych (PVD)	-0,244 ^b – 0,02 ^b	■	■
Mikroalbuminuria	-0,048 ^b – 0,00 ^b	■	■
Białkomocz	-	■	■
Hemodializa	-0,324 ^b – -0,164 ^b	■	■
Dializa otrzewnowa	-0,254 ^b – -0,204 ^b	■	■

Stan zdrowia	Przegląd Ozempic 2020 [9]	Model CORE	Spójność
	Zakres zmienności użyteczności/spadku	Wartość użyteczności (SD) /spadek	
Transplantacja nerki	-0,379 ^b – -0,049	■	■
Retinopatia cukrzycowa	-0,04 ^b – 0 ^b	■	■
Retinopatia cukrzycowa źle leczona	-0,04 ^b – 0 ^b	■	■
Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna leczona laserowo	-0,07 ^b – 0 ^b	■	■
Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna nieleczona laserowo	-0,07 ^b – 0 ^b	■	■
Obrzęk płamki	-0,04 ^b – 0 ^b	■	■
Ciężka utrata wzroku	-0,083 ^b – -0,507 ^b	■	■
Zaćma	-0,020 ^b	■	■
Neuropatia	-0,190 ^b – -0,057 ^b	■	■
Owrzodzenie	-0,214 ^b – -0,059 ^b	■	■
Amputacja – rok zdarzenia	-0,280 ^b – -0,109 ^b	■	■
Amputacja – kolejne lata po zdarzeniu	-0,280 ^b – -0,122 ^b	■	■
Łagodna hipoglikemia dzienna	-0,0472 ^b – -0,003 ^b	■	■
Łagodna hipoglikemia nocna	-0,0472 ^b – -0,003 ^b	■	■
Ciężka hipoglikemia dzienna niewymagająca pomocy medycznej	-0,062 ^b – -0,012 ^b	■	■
Ciężka hipoglikemia nocna niewymagająca pomocy medycznej	-0,062 ^b – -0,012 ^b	■	■
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy medycznej	-0,062 ^b – -0,012 ^b	■	■
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy medycznej	-0,062 ^b – -0,012 ^b	■	■
Spadek użyteczności przy wzroście BMI o 1 punkt powyżej 25 kg/m ²	-0,0472 ^b – -0,006 ^b	■	■

a) użyteczność; b) spadek użyteczności, c) wartość dla choroby wieńcowej, d) spadek użyteczności wyznaczony jako różnica między wartością użyteczności dla stanu T2DM bez powikłań, a wartością użyteczności dla danego stanu zdrowia

W ramach analizy wrażliwości przetestowano zestaw użyteczności uwzględniony jako domyślny w modelu CORE w wersji 9.0 (Tabela 77). Wartości te zostały uwzględnione w analizie Ozempic 2020 [9] w scenariuszu podstawowym analizy.

Tabela 77.
Zestaw użyteczności stanów zdrowia przetestowany w analizie wrażliwości – wartości domyślne modelu CORE z wersji 9.0 oraz uwzględnione w analizie Ozempic 2020 [9]

Stan zdrowia	Użyteczność / zmiana użyteczności
T2DM bez powikłań	0,814 ^a
Zawał mięśnia sercowego (MI) – rok zdarzenia	-0,129 ^b
Zawał mięśnia sercowego (MI) – kolejne lata po zdarzeniu	0,736 ^a
Dławica piersiowa	0,682 ^a

Stan zdrowia	Użyteczność / zmiana użyteczności
Zastoinowa niewydolność serca (CHF)	0,633 ^a
Udar mózgu – rok zdarzenia	-0,181 ^b
Udar mózgu – kolejne lata po zdarzeniu	0,545 ^a
Choroba naczyń obwodowych (PVD)	0,570 ^a
Mikroalbuminuria	0,814 ^a
Białkomocz	0,814 ^a
Hemodializa	0,604 ^a
Dializa otrzewnowa	0,612 ^a
Transplantacja nerki	0,750 ^a
Retinopatia cukrzycowa	0,790 ^a
Retinopatia cukrzycowa źle leczona	0,790 ^a
Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna leczona laserowo	0,790 ^a
Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna nieleczona laserowo	0,790 ^a
Obrzęk płamki	0,790 ^a
Ciężka utrata wzroku	0,670 ^a
Zaćma	0,620 ^a
Neuropatia	0,630 ^a
Owrzodzenie	-0,064 ^b
Amputacja – rok zdarzenia	-0,538 ^b
Amputacja – kolejne lata po zdarzeniu	0,402 ^a
Łagodna hipoglikemia dzienna	-0,005 ^b
Łagodna hipoglikemia nocna	-0,007 ^b
Ciężka hipoglikemia dzienna niewymagająca pomocy medycznej	-0,0183 ^b
Ciężka hipoglikemia nocna niewymagająca pomocy medycznej	-0,0183 ^b
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy medycznej	-0,055 ^b
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy medycznej	-0,057 ^b
Spadek użyteczności przy wzroście BMI o 1 punkt powyżej 25 kg/m ²	-0,0061 ^{bc}

a) użyteczność; b) zmiana użyteczności; c) wartość jak w modelu CORE w wersji 9.5

3.9. Koszty

3.9.1. Ceny preparatów insulin i doustnych leków przeciwcukrzycowych

3.9.1.1. CENA PREPARATU SULIQUA®



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.9.1.2. CENY PREPARATÓW INSULIN I DOUSTNYCH LEKÓW PRZECIWCUKRZYCOWYCH

Ceny preparatów insulin oraz doustnych leków przeciwcukrzykowych uwzględnionych w analizie ustalono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 roku [29] oraz danych sprzedażowych z okresu 10.2020 r. – 09.2021 r. zamieszczonych w serwisie IKAR pro [57]. Preparaty insulin i część leków przeciwcukrzykowych (w tym metformina) objęte są projektem Leki 75+, zatem dla pacjentów powyżej 75. r.ż. we wskazaniach objętych refundacją wydawane są one bezpłatnie. Dodatkowo insuliny są również dostępne w ramach programu Cięża Plus, a więc także dla kobiet w ciąży we wskazaniach objętych refundacją są wydawane bezpłatnie.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Położników (PTGiP) zalecaną formą terapii w okresie ciąży niezależnie od typu cukrzycy jest insulinoterapia. Doustne leki

przeciwcukrzycowe nie są obecnie standardowym leczeniem hiperglikemii w ciąży. W przypadku pacjentek z T2DM, które przed ciążą stosowały MET, mogą one wznowić terapię tym lekiem w trakcie karmienia piersią [58, 59]. Interwencję ocenianą niniejszej analizy stanowi preparat Suliqua w połączeniu z MET lub MET z SGLT-2, zatem kobiety w ciąży nie stanowią populacji docelowej niniejszej analizy.

W pierwszym kroku koszty poszczególnych substancji czynnych oszacowano na podstawie danych sprzedażowych zaczerpniętych z serwisu IKAR pro [57] (opierających się na danych NFZ i MZ). Na podstawie kwoty refundacji, odpłatności pacjenta oraz liczby sprzedanych opakowań w okresie październik 2020 r. – wrzesień 2021 r. obliczono średni koszt dla każdego z preparatów (szczegółowe informacje zamieszczono w aneksie – Tabela 234, Tabela 235). Następnie na podstawie wyznaczonej ceny preparatów oraz liczby sprzedanych jednostek oszacowano średnie koszty każdej substancji czynnej (Tabela 79).

Tabela 79.
Średni koszt substancji czynnych na podstawie danych sprzedażowych – koszt za 100 jednostek

	Substancja czynna	Koszt płatnika publicznego	Koszt NFZ i pacjenta
BI			
LAA	Insulina degludec	7,76 zł	13,90 zł
	Insulina detemir	8,67 zł	14,12 zł
	Insulina glargine	7,86 zł	11,74 zł
NPH	Insulina ludzka	6,20 zł	6,52 zł
	Insulina izofanowa	6,18 zł	6,39 zł
MIX			
MIXh	Insulina neutralna + insulina izofanowa	6,22 zł	6,39 zł
	Insulina ludzka	6,26 zł	6,53 zł
MIXa	Insulina aspart	7,24 zł	8,98 zł
	Insulina lispro + zawiesina protaminowa tego analogu	7,19 zł	8,92 zł
IDegAsp			
	Insulina degludec + insulina aspart	8,40 zł	11,63 zł
Insuliny bolusowe			
	Insulina neutralna	6,19 zł	6,39 zł
	Insulina aspart	6,60 zł	8,88 zł
	Insulina glulizynowa	6,45 zł	8,41 zł
	Insulina ludzka	6,21 zł	6,52 zł
	Insulina lispro	6,27 zł	7,12 zł
OAD			
	Metformina	0,02 zł	0,03 zł
SGLT-2	Kanagliflozyna	0,00 zł	6,16 zł
	Dapagliflozyna	0,00 zł	59,37 zł

Substancja czynna	Koszt płatnika publicznego	Koszt NFZ i pacjenta
Empagliflozyna	0,00 zł	60,84 zł

W analizie rozważono również ceny urzędowe zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [29]. Ze względu na fakt, iż część leków uwzględniona w obliczeniach dostępna jest w ramach projektu 75+, preparaty te posiadają co najmniej dwie ceny określone przez typ dopłaty pacjenta – odpłatność dla pacjenta w wysokości 0% oraz odpłatność dla pacjenta w wysokości 30% lub ryczałtu.

W celu wyznaczenia średniego kosztu substancji czynnych z uwzględnieniem odpłatności dla pacjentów 75+ wyznaczono koszt za 100 jednostek substancji czynnej w przypadku pacjentów poniżej 75 lat oraz w przypadku pacjentów w wieku 75 lat i starszych (dla tej grupy uwzględniono jedynie preparaty z odpłatnością 75+) – koszt 100 jednostek poszczególnych preparatów oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ zważono liczbę sprzedanych jednostek w okresie październik 2020 r. – wrzesień 2021 r. (Tabela 80).

Tabela 80.
Średni koszt substancji czynnych na podstawie Obwieszczenia MZ – koszt za 100 jednostek

Substancja czynna	Pacjenci < 75 lat		Pacjenci ≥ 75 lat		
	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	
BI					
LAA	Insulina degludec	7,14 zł	13,70 zł	13,70 zł	13,70 zł
	Insulina detemir	7,14 zł	14,09 zł	14,09 zł	14,09 zł
	Insulina glargine	7,14 zł	11,74 zł	11,74 zł	11,74 zł
NPH	Insulina ludzka	6,13 zł	6,62 zł	6,62 zł	6,62 zł
	Insulina izofanowa	6,07 zł	6,34 zł	6,34 zł	6,34 zł
MIX					
MIXh	Insulina neutralna + insulina izofanowa	6,09 zł	6,36 zł	6,36 zł	6,36 zł
	Insulina ludzka	6,13 zł	6,61 zł	6,61 zł	6,61 zł
MIXa	Insulina aspart	6,13 zł	8,86 zł	8,86 zł	8,86 zł
	Insulina lispro + zawiesina protaminowa tego analogu	6,13 zł	8,92 zł	8,92 zł	8,92 zł
IDegAsp					
	Insulina degludec + insulina aspart	7,14 zł	11,53 zł	11,53 zł	11,53 zł
Insuliny bolusowe					
	Insulina neutralna	6,07 zł	6,34 zł	6,34 zł	6,34 zł
	Insulina aspart	6,13 zł	8,58 zł	8,58 zł	8,58 zł
	Insulina glulizynowa	6,13 zł	8,40 zł	8,40 zł	8,40 zł
	Insulina ludzka	6,13 zł	6,67 zł	6,67 zł	6,67 zł

Substancja czynna	Pacjenci < 75 lat		Pacjenci ≥ 75 lat	
	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent
Insulina lispro	6,13 zł	7,11 zł	7,11 zł	7,11 zł
OAD				
Metformina	0,02 zł	0,03 zł	0,03 zł	0,03 zł
SGLT-2	Kanagliflozyna	0,00 zł	6,03 zł	-
	Dapagliflozyna	0,00 zł	59,38 zł	-
	Empagliflozyna	0,00 zł	60,85 zł	-

Na potrzeby analizy niezbędne było oszacowanie kosztu danego typu insuliny lub całej grupy SGLT-2. W przypadku insulin, koszt uwzględnionych substancji czynnych zważono liczbą sprzedanych jednostek. Poniżej zestawiono koszty otrzymane na podstawie danych sprzedażowych oraz informacji zaczerpniętych z Obwieszczenia MZ (Tabela 81).

Dawkowanie OAD w analizie oparto na podstawie DDD. Z tego względu w dalszej części szacowania kosztów OAD uwzględniono koszt 1 DDD poszczególnych substancji czynnych (Tabela 59). Na podstawie liczby sprzedanych jednostek wyznaczono liczbę sprzedanych DDD oraz na podstawie kosztów za 100 jednostek wyznaczono koszty przypadające na 1 DDD. W celu wyznaczenia kosztu całej grupy SGLT-2, koszt 1 DDD uwzględnionych substancji czynnych zważono liczbą sprzedanych DDD. Poniżej zestawiono koszty OAD otrzymane na podstawie danych sprzedażowych oraz informacji zaczerpniętych z Obwieszczenia MZ (Tabela 82).

Tabela 81.
Koszt insulin uwzględnionych w analizie oszacowane na podstawie danych sprzedażowych oraz Obwieszczenia MZ – koszt za 100 jednostek

Typ insuliny	Dane sprzedażowe 10.2020 r – 09.2021 r.		Obwieszczenie MZ pacjenci < 75 lat		Obwieszczenie MZ pacjenci ≥ 75 lat	
	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent
LAA	7,90 zł	12,20 zł	7,14 zł	12,17 zł	12,17 zł	12,17 zł
MIX	6,65 zł	7,50 zł	6,12 zł	7,49 zł	7,49 zł	7,49 zł
IDegAsp	8,40 zł	11,63 zł	7,14 zł	11,53 zł	11,53 zł	11,53 zł
BI	6,97 zł	9,09 zł	6,58 zł	9,10 zł	9,10 zł	9,10 zł
Bolus	6,36 zł	7,54 zł	6,12 zł	7,48 zł	7,48 zł	7,48 zł

Tabela 82.
Koszt OAD uwzględnionych w analizie oszacowane na podstawie danych sprzedażowych oraz Obwieszczenia MZ – koszt za 1 DDD

Typ OAD	Dane sprzedażowe 10.2020 r – 09.2021 r.		Obwieszczenie MZ pacjenci < 75 lat		Obwieszczenie MZ pacjenci ≥ 75 lat	
	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent
MET	0,43 zł	0,67 zł	0,34 zł	0,67 zł	0,67 zł	0,67 zł
SGLT-2^a	0,00 zł	9,10 zł	0,00 zł	9,08 zł	-	-

a) koszt SGLT-2 uwzględniono wyłącznie w analizie wrażliwości

W celu określenia średniego kosztu z uwzględnieniem odpłatności dla pacjentów w wieku 75 lat i powyżej niezbędne było określenie odsetka pacjentów będących w tej grupie wiekowej. Dane NFZ nie raportują, jaka liczba opakowań sprzedawana jest zgodnie z danym typem odpłatności. Informacje, na podstawie których możliwe jest określenie odsetka osób w wieku 75+ wśród pacjentów z cukrzycą, odnaleziono w aplikacji *NFZ o zdrowiu. Cukrzyca* dostępnej na stronie ezdrowie.gov.pl [60] oraz w analizie weryfikacyjnej dla leku Abasaglar (insulina glargine) we wskazaniu cukrzyca typu 2 (AWA Abasaglar 2016) [61].

Tabela 83.
Odsetek osób w wieku 75 lat i starszych wśród pacjentów z cukrzycą -dane z aplikacji *NFZ o zdrowiu. Cukrzyca* [60]

Parametr	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba osób z cukrzycą	2 506 923	2 571 696	2 634 178	2 730 595	2 816 178	2 886 111	2 985 642
Liczba osób z cukrzycą w wieku 75 lat i starszych	665 135	687 173	706 774	732 928	749 511	761 999	782 450
Odsetek osób w wieku 75 lat i starszych wśród pacjentów z cukrzycą	26,53%	26,72%	26,83%	26,84%	26,61%	26,40%	26,21%

Tabela 84.
Odsetek osób w wieku 75 lat i starszych wśród pacjentów z T2DM – dane z AWA Abasaglar 2016 [61]

Parametr	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Liczba osób z T2DM	1 524 628	1 548 735	1 558 010	1 585 403	1 627 909	1 631 143
Liczba osób z cukrzycą w wieku 75 lat i starszych	385 189	396 826	409 370	417 000	425 451	422 777
Odsetek osób w wieku 75 lat i starszych wśród pacjentów z T2DM	25,26%	25,62%	26,28%	26,30%	26,13%	25,92%

Dane z aplikacji *NFZ o zdrowiu* dotyczą lat 2013–2019, natomiast dane z AWA Abasaglar 2016 dotyczą lat 2010–2015. Ze względu na fakt, iż w wartości w analizie weryfikacyjnej dotyczą pacjentów z T2DM, w obliczeniach zdecydowano się uwzględnić wartość średnią otrzymaną na podstawie danych z AWA Abasaglar 2016 z lat 2010–2015 (Tabela 84). Warto podkreślić, że odsetki otrzymane na podstawie obu źródeł danych są spójne (w obu źródła odsetek pacjentów w wieku 75 lat wynosi około 25%).

Tabela 85.
Odsetek osób w wieku 75 lat i starszych wśród pacjentów z T2DM – wartość uwzględniona w obliczeniach

Parametr	Wartość
Odsetek osób w wieku 75 lat i starszych wśród pacjentów z T2DM	25,92%

Wartości otrzymane na podstawie Obwieszczenia MZ oraz powyższego odsetka zaprezentowano poniżej (Tabela 86).

Tabela 86.
Koszty leków na podstawie Obwieszczenia MZ z uwzględnieniem odpłatności w ramach programu Lekki 75+

Typ insuliny / OAD	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent
Insuliny – koszt za 100 jednostek		
LAA	8,44 zł	12,17 zł
MIX	6,47 zł	7,49 zł
IDegAsp	8,28 zł	11,53 zł
BI	7,23 zł	9,10 zł
bolus	6,47 zł	7,48 zł
OAD – koszt za 1 DDD		
MET	0,43 zł	0,67 zł

Poniżej zestawiono koszty oszacowane na podstawie danych sprzedażowych oraz Obwieszczenia MZ (z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia programu Lekki 75+) (Tabela 87).

Tabela 87.
Koszt leków uwzględnionych w analizie oszacowane na podstawie danych sprzedażowych oraz Obwieszczenia MZ (z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia programu Lekki 75+)

Typ insuliny / OAD	Dane sprzedażowe 10.2020 r – 09.2021 r.		Obwieszczenie MZ z uwzględnieniem programu Lekki 75+		Obwieszczenie MZ bez uwzględnienia programu Lekki 75+	
	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent
Insuliny – koszt za 100 jednostek						
LAA	7,90 zł	12,20 zł	8,44 zł	12,17 zł	7,14 zł	12,17 zł
MIX	6,65 zł	7,50 zł	6,47 zł	7,49 zł	6,12 zł	7,49 zł
IDegAsp	8,40 zł	11,63 zł	8,28 zł	11,53 zł	7,14 zł	11,53 zł
BI	6,97 zł	9,09 zł	7,23 zł	9,10 zł	6,58 zł	9,10 zł
bolus	6,36 zł	7,54 zł	6,47 zł	7,48 zł	6,12 zł	7,48 zł
OAD – koszt za 1 DDD						
MET	0,43 zł	0,67 zł	0,43 zł	0,67 zł	0,34 zł	0,67 zł
SGLT-2 ^a	0,00 zł	9,10 zł	0,00 zł	9,08 zł	-	-

a) koszt SGLT-2 uwzględniono wyłącznie w analizie wrażliwości, zatem nie ma potrzeby szacowania koszty tej grupy leków na podstawie Obwieszczenia MZ

Koszty substancji oszacowane na podstawie danych sprzedażowych uwzględniają odpłatność pacjentów w programie Leki 75+ oraz programie Cięża Plus, przy czym projektem Cięża Plus, spośród leków uwzględnionych w analizie, objęte są wyłącznie insuliny. Ze względu na fakt, że populacja docelowa pacjentów nie obejmuje kobiet w ciąży, uwzględnienie kosztu substancji na podstawie danych sprzedażowych skutkowałoby zwiększeniem odpłatności płatnika publicznego (nie wpływa natomiast na odpłatność łączną płatnika publicznego i pacjentów) dla insulin będących składowymi komparatorów.

Dla większości substancji koszt z perspektywy płatnika publicznego oszacowany na podstawie danych sprzedażowych jest niższy niż koszt oszacowany na podstawie danych z Obwieszczenia MZ z uwzględnieniem odpłatności pacjentów w programie Leki 75+ (oraz bez uwzględnienia odpłatności w programie Cięża Plus) i wyższy niż koszt oszacowany na podstawie danych z Obwieszczenia MZ bez uwzględnienia odpłatności pacjentów w programie Leki 75+ (oraz bez uwzględnienia odpłatności w programie Cięża Plus). Koszty wyznaczone w oparciu o dane z Obwieszczenia MZ stanowią wartości skrajne, pomiędzy którymi mieści się rzeczywisty koszt ponoszony przez płatnika publicznego. Wyjątek stanowią insuliny z grupy MIX oraz preparat zawierający mieszkankę inuliny degludec oraz aspart (IDegAsp), dla których koszt z perspektywy płatnika publicznego oszacowany w oparciu o dane sprzedażowe jest wyższy niż koszt uzyskany w oparciu o informacje zawarte w Obwieszczeniu MZ (zarówno z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia odpłatności w programie 75+).

Należy podkreślić, że wartości otrzymane w wariantach bez uwzględnienia programu Leki 75+ nie odzwierciedlają wysokości odpłatności pacjentów w przypadku analizowanej populacji docelowej (populację niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci, wśród których część pacjentów to pacjenci w wieku co najmniej 75 lat). W związku z tym koszty substancji oszacowane bez uwzględnienia odpłatności w programie Leki 75+ nie zostały uwzględnione w obliczeniach. W scenariuszu podstawowym konserwatywnie wykorzystano niższą wartość spośród pozostałych dwóch wariantów (ze względu na fakt, iż koszty z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów były zbliżone, porównywano odpłatności płatnika publicznego), tj.

- w przypadku LAA, insulin bazowych, insulin bolusowych oraz OAD przyjęto koszty substancji określone wyłącznie w oparciu o dane sprzedażowe (dane odnośnie kwot refundacji, odpłatności pacjenta oraz liczby sprzedanych jednostek),
- w przypadku IDegAsp oraz MIX przyjęto koszty określone na podstawie danych z Obwieszczenia MZ oraz liczby sprzedanych jednostek leków, z uwzględnieniem programu Leki 75+.

Parametr z uwzględnieniem wyższych kosztów dla komparatorów został przetestowany w ramach analizy wrażliwości. Podsumowanie wartości uwzględnionych w analizie zaprezentowano poniżej (Tabela 88).

Tabela 88.
Koszty substancji uwzględnione w analizie

Typ insuliny / OAD	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent
Insuliny – koszt za 100 jednostek				
LAA	7,90 zł	12,20 zł	8,44 zł	12,17 zł
MIX	6,47 zł	7,49 zł	6,65 zł	7,50 zł
IDegAsp	8,28 zł	11,53 zł	8,40 zł	11,63 zł
BI	6,97 zł	9,09 zł	7,23 zł	9,10 zł
bolus	6,36 zł	7,54 zł	6,47 zł	7,48 zł
OAD – koszt za 1 DDD				
MET	0,43 zł	0,67 zł	0,43 zł	0,67 zł

Koszt SGLT-2 uwzględniony w analizie wrażliwości (szczegóły w rozdz. 3.3.2.3) przyjęto jak wyżej na podstawie danych z Obwieszczenia MZ oraz danych sprzedażowych (Tabela 89).

Tabela 89.
Koszt SGLT-2 uwzględniony w analizie wrażliwości

OAD	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent
SGLT-2	0,00 zł	9,08 zł

3.9.2. Koszty pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi

Koszty pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi określono w oparciu o dane zamieszczone w Obwieszczeniu MZ z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 roku [29] danych sprzedażowych zaczerpniętych z serwisu IKAR pro [57]. Analizowane wyroby medyczne mają dwie ceny określone przez typ dopłaty pacjenta – 30% oraz ryczałt. Według wskazań refundacyjnych typ dopłaty pacjenta w wysokości 30% kierowany jest do pacjentów z cukrzycą, natomiast ryczałt obejmuje pacjentów z cukrzycą typu 1 i pozostałymi typami cukrzycy wymagającymi co najmniej 3 wstrzyknięć insuliny na dobę oraz terapię cukrzycy z zastosowaniem pompy insulinowej. Zatem w analizie wyznaczono osobno koszt w przypadku pacjentów, u których wymagane są co najmniej 3 wstrzyknięcia leku na dobę oraz w przypadku pozostałych pacjentów. Średni koszt testów paskowych wyznaczono w oparciu o ceny poszczególnych produktów raportowane w Obwieszczeniu MZ zważone liczbą sprzedanych testów paskowych w okresie od 10.2020 r. do 09.2021 r. Szczegółowe informacje zamieszczono w aneksie (rozdz. A.5).

Oszacowany koszt 1 testu paskowego z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów zaprezentowano poniżej (Tabela 90).

Tabela 90.
Koszt 1 paska diagnostycznego do oznaczania glukozy we krwi – wartości uwzględnione w obliczeniach

Grupa pacjentów	Koszt pojedynczego testu paskowego		
	Płatnik publiczny	Pacjent	Płatnik publiczny + pacjent
Cukrzyca	0,53 zł	0,23 zł	0,76 zł
Cukrzyca wymagająca co najmniej trzech wstrzyknięć na dobę	0,69 zł	0,07 zł	0,76 zł

Roczny koszt pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi przypadający na 1 pacjenta (z uwzględnieniem rocznego zużycia) w schematach leczenia uwzględnionych w niniejszej analizie prezentuje się następująco (Tabela 91).

Tabela 91.
Roczne zużycie pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi w poszczególnych schematach leczenia – wartości uwzględnione w analizie

Schemat leczenia	Koszt 1 testu		Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent
IGlarLixi + OAD	0,53 zł	0,76 zł	193,28 zł	277,20 zł	377,76 zł	541,78 zł
LAA + OAD	0,53 zł	0,76 zł	193,28 zł	277,20 zł	377,76 zł	541,78 zł
MIX + OAD	0,53 zł	0,76 zł	386,56 zł	554,40 zł	377,76 zł	541,78 zł
IDegAsp + OAD	0,53 zł	0,76 zł	193,28 zł	277,20 zł	377,76 zł	541,78 zł
BI + bolus 1x/d + OAD	0,53 zł	0,76 zł	386,56 zł	554,40 zł	377,76 zł	541,78 zł
BI + bolus 3x/d + OAD	0,69 zł	0,76 zł	1 010,86 zł	1 108,79 zł	1 010,86 zł	1 108,79 zł

3.9.3. Koszty stanów zdrowia uwzględnionych w modelu CORE

Obliczenia przeprowadzane w modelu CORE wymagają określenia kosztów jednostkowych stanów zdrowia i powikłań cukrzycy uwzględnionych w modelu. W celu ustalenia wysokości tych kosztów przeprowadzono odrębną analizę w tym zakresie. Oszacowano koszty związane z następującymi powikłaniami cukrzycy:

- niewydolność serca,
- dławica piersiowa,
- zawał serca i stan po zawale,
- choroba naczyń obwodowych,
- udar mózgu,
- niewydolność nerek,
- amputacja kończyny,
- leczenie owrzodzeń,

- neuropatia,
- zaburzenia widzenia,
- hipoglikemia.

W ramach niesystematycznego przeszukania odnaleziono badanie Hałdaś 2015 [62] określające koszty wymienionych powyżej stanów zdrowia u pacjentów z cukrzycą w warunkach polskich. Przy szacowaniu kosztów powikłań korzystano z danych NFZ. Wartości w badaniu przedstawione są z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjentów i są aktualne na 2014 rok. Dodatkowo w wyniku przeszukania strony AOTMiT odnaleziono analizy weryfikacyjne AOTMiT (AWA) dla leków stosowanych w cukrzycy, w których wyznaczono koszty powikłań cukrzycy korzystając ze źródeł pierwotnych (AWA Lantus 2014, AWA Invokana 2014 oraz AWA Levemir 2014) [63–65].

W obliczeniach uwzględniono wartości raportowane w najnowszym z odnalezionych dokumentów, tj. z publikacji Hałdaś 2015 [62] (Tabela 92).

Tabela 92.
Koszty stanów zdrowia w 2014 roku w Polsce – Hałdaś 2015

Kategoria kosztowa	Koszt (płatnik publiczny + pacjent)
Zawał serca – rok wystąpienia	13 363,54 zł
Zawał serca – kolejne lata	2 942,84 zł
Dławica piersiowa – rok wystąpienia	844,58 zł
Dławica piersiowa – kolejne lata	844,58 zł
Niewydolność serca – rok wystąpienia	6 709,70 zł
Niewydolność serca – kolejne lata	6 709,70 zł
Udar – rok wystąpienia	12 866,29 zł
Udar – kolejne lata	437,86 zł
Udar – zgon w pierwszych 30 dniach	3 953,88 zł
Choroba naczyń obwodowych – rok wystąpienia	574,61 zł
Choroba naczyń obwodowych – kolejne lata	574,61 zł
Hemodializy – pierwszy rok	72 194,55 zł
Hemodializy – kolejne lata	69 471,47 zł
Dializy otrzewnowe – pierwszy rok	87 537,72 zł
Dializy otrzewnowe – kolejne lata	84 814,64 zł
Przeszczep nerki – pierwszy rok	60 680,84 zł
Przeszczep nerki – kolejne lata	14 447,91 zł
Ciężka hipoglikemia	117,18 zł
Kwasica ketonowa	2 518,25 zł
Kwasica mleczanowa	2 518,25 zł
Laseroterapia	1 692,86 zł
Zabieg usunięcia zaćmy	2 423,03 zł

Kategoria kosztowa	Koszt (płatnik publiczny + pacjent)
Obserwacja pacjenta po zabiegu usunięcia zaćmy	60,77 zł
Utrata wzroku – rok wystąpienia	2 814,46 zł
Utrata wzroku – kolejne lata	260,77 zł
Neuropatia – rok wystąpienia	724,94 zł
Neuropatia – kolejne lata	439,64 zł
Amputacja (bez protezy)	8 863,19 zł
Amputacja z protezą	13 110,06 zł
Zgorzel	4 803,70 zł
Obserwacja po skutecznej terapii owrzodzeń	31,44 zł
Zakażone owrzodzenia	864,14 zł
Niezakażone owrzodzenia	31,44 zł
Historia amputacji	144,29 zł

Ze względu na fakt, iż koszty w badaniu Hałdaś 2015 zostały wyznaczone w roku 2014, w dalszej części dokonano ich aktualizacji uwzględniając wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem na rok 2021 zgodnie z danymi GUS [66] (Tabela 93).

Tabela 93.
Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2014–2021 na podstawie danych GUS

Lata	Wartość wskaźnika w kategorii Zdrowie (poprzedni / bazowy rok = 100)
2014 → 2015	101,9
2015 → 2016	99,2
2016 → 2017	101,2
2017 → 2018	102
2018 → 2019	103,2
2019 → 2020	104,8
2020 → 2021	103,3
2014 → 2021	116,6

Dla kosztów ponoszonych przez płatnika i pacjentów podanych w badaniu Hałdaś 2015 [62] przypisano powyższy wskaźnik zmiany cen dla towarów i usług związanych ze zdrowiem równy 116,6. Otrzymane w ten sposób aktualne koszty stanów zdrowia zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 94).

Tabela 94.
Aktualne koszty stanów zdrowia w Polsce

Kategoria kosztowa	Koszt (płatnik publiczny + pacjent) w 2021 r.
Zawał serca – rok wystąpienia	15 578,63 zł

Kategoria kosztowa	Koszt (płatnik publiczny + pacjent) w 2021 r.
Zawał serca – kolejne lata	3 430,63 zł
Dławica piersiowa – rok wystąpienia	984,57 zł
Dławica piersiowa – kolejne lata	984,57 zł
Niewydolność serca – rok wystąpienia	7 821,88 zł
Niewydolność serca – kolejne lata	7 821,88 zł
Udar – rok wystąpienia	14 998,96 zł
Udar – kolejne lata	510,44 zł
Udar – zgon w pierwszych 30 dniach	4 609,26 zł
Choroba naczyń obwodowych – rok wystąpienia	669,86 zł
Choroba naczyń obwodowych – kolejne lata	669,86 zł
Hemodializy – pierwszy rok	84 161,27 zł
Hemodializy – kolejne lata	80 986,82 zł
Dializy otrzewnowe – pierwszy rok	102 047,67 zł
Dializy otrzewnowe – kolejne lata	98 873,22 zł
Przeszczep nerki – pierwszy rok	70 739,08 zł
Przeszczep nerki – kolejne lata	16 842,74 zł
Ciężka hipoglikemia	136,60 zł
Kwasica ketonowa	2 935,67 zł
Kwasica mleczanowa	2 935,67 zł
Laseroterapia	1 973,46 zł
Zabieg usunięcia zaćmy	2 824,66 zł
Obserwacja pacjenta po zabiegu usunięcia zaćmy	70,84 zł
Utrata wzroku – rok wystąpienia	3 280,98 zł
Utrata wzroku – kolejne lata	303,99 zł
Neuropatia – rok wystąpienia	845,10 zł
Neuropatia – kolejne lata	512,51 zł
Amputacja (bez protezy)	10 332,32 zł
Amputacja z protezą	15 283,14 zł
Zgorzel	5 599,94 zł
Obserwacja po skutecznej terapii owrzodzeń	36,65 zł
Zakażone owrzodzenia	1 007,38 zł
Niezakażone owrzodzenia	36,65 zł
Historia amputacji	168,21 zł

Na potrzeby analizy ekonomicznej konieczne jest wyznaczenie osobno kosztu przypadającego na płatnika publicznego oraz pacjentów. Na podstawie opisu metodyki, jak i przedstawionych w badaniu Hałdaś 2015 [62] danych, nie udało się wyróżnić tych kosztów. Dane takie odnaleziono w analizach

weryfikacyjnych AOTMiT (AWA) dla leków stosowanych w cukrzycy, w których wyznaczono koszty powikłań cukrzycy korzystając ze źródeł pierwotnych [63–65]. Na podstawie najnowszej spośród odnalezionych AWA prezentującej pierwotne dane dotyczące kosztów stanów zdrowia, tj. AWA Levemir 2014 [65] przyjęto, że w zależności od stanu zdrowia chorego koszt płatnika publicznego stanowi od 95,5% do 100% wszystkich kosztów powikłań cukrzycy ponoszonych z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta. Dokładne wartości, na podstawie których przyjęto odpowiednie odsetki, przedstawiono poniżej (Tabela 95).

Tabela 95.
Udział kosztów płatnika publicznego w kosztach z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów – AWA 176/2014

Kategoria kosztowa		Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Udział kosztów płatnika publicznego
Zawał serca	rok 1	12 857,29 zł	12 984,43 zł	99,0%
	rok 2+	2 943,81 zł	3 070,95 zł	95,9%
Dławica piersiowa		1 613,28 zł	1 661,21 zł	97,1%
Choroba naczyń obwodowych		611,74 zł	640,67 zł	95,5%
Niewydolność zastoinowa serca		7 740,85 zł	7 756,08 zł	99,8%
Udar mózgu	rok 1	19 454,78 zł	19 469,77 zł	99,9%
	rok 2+	859,71 zł	874,70 zł	98,3%
Udar mózgu – zgon po 30 dniach		3 875,83 zł	3 875,83 zł	100,0%
Hemodializa	rok 1	71 061,76 zł	71 061,76 zł	100,0%
	rok 2+	68 322,10 zł	68 322,10 zł	100,0%
Dializa otrzewnowa	rok 1	86 464,87 zł	86 464,87 zł	100,0%
	rok 2+	83 725,21 zł	83 725,21 zł	100,0%
Transplantacja nerki	rok 1	61 061,05 zł	61 374,18 zł	99,5%
	rok 2+	14 060,00 zł	14 373,13 zł	97,8%
Leczenie laserowe powikłań retinopatii		1 786,50 zł	1 786,50 zł	100,0%
Operacja zaćmy	rok 1	3 313,04 zł	3 316,59 zł	99,9%
	rok 2+	63,00 zł	63,00 zł	100,0%
Utrata wzroku	rok 1	2 646,11 zł	2 646,11 zł	100,0%
	rok 2+	83,00 zł	83,00 zł	100,0%
Neuropatia	rok 1	1 553,70 zł	1 553,70 zł	100,0%
	rok 2+	983,59 zł	983,59 zł	100,0%
Amputacja bez protezy		8 515,54 zł	8 515,54 zł	100,0%
Amputacja - proteza		9 767,68 zł	9 767,68 zł	100,0%
Leczenie gangreny		4 841,05 zł	4 974,13 zł	97,3%
Owzrozenia bez zakażenia (nowe i wyleczone)		135,00 zł	135,00 zł	100,0%
Owzrozenia z zakażeniem i zgorzel		4 841,05 zł	4 974,13 zł	97,3%
Obserwacja po amputacji - proteza		377,65 zł	377,65 zł	100,0%

Kategoria kosztowa	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Udział kosztów płatnika publicznego
Ciężka hipoglikemia	597,05 zł	600,25 zł	99,5%

W badaniu Hałdaś 2015 [62] koszty owrzodzenia rozdzielone były na dwie kategorie: owrzodzenia zakażone i niezakażone. W aktualnym modelu CORE znalazła się kategoria kosztowa dotycząca owrzodzenia bez rozróżnienia pomiędzy owrzodzenia zakażone oraz niezakażone. W takim przypadku koszt owrzodzenia ustalony został jako średni koszt owrzodzenia zakażonego i niezakażonego. Podobna procedura została zastosowana przy amputacji (z protezą lub bez), której koszt został wyznaczony jako średnia kosztów amputacji bez protezy i amputacji z protezą. Koszty stanów zdrowia, które nie zostały wycenione w badaniu Hałdaś 2015 (hipoglikemii łagodnej oraz hipoglikemii ciężkiej wymagającej pomocy niemedycznej) przyjęto na poziomie 0,00 zł zgodnie z wyceną uwzględnioną w analizie ekonomicznej Invokana 2018 (analiza dla kanagliflozyny w leczeniu pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2) [51].

Poniżej zestawiono przyjęte w analizie koszty stanów zdrowia (Tabela 96).

Tabela 96.
Koszty stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie podstawowej

Kategoria kosztowa	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny
Zawał serca – rok wystąpienia	15 578,63 zł	99,0% 15 426,09 zł
Zawał serca – kolejne lata	3 430,63 zł	95,9% 3 288,60 zł
Dławica piersiowa – rok wystąpienia	984,57 zł	97,1% 956,17 zł
Dławica piersiowa – kolejne lata	984,57 zł	97,1% 956,17 zł
Niewydolność serca – rok wystąpienia	7 821,88 zł	99,8% 7 806,52 zł
Niewydolność serca – kolejne lata	7 821,88 zł	99,8% 7 806,52 zł
Udar – rok wystąpienia	14 998,96 zł	99,9% 14 987,41 zł
Udar – kolejne lata	510,44 zł	98,3% 501,69 zł
Udar – zgon w pierwszych 30 dniach	4 609,26 zł	100,0% 4 609,26 zł
Choroba naczyń obwodowych – rok wystąpienia	669,86 zł	95,5% 639,61 zł
Choroba naczyń obwodowych – kolejne lata	669,86 zł	95,5% 639,61 zł
Hemodializy – pierwszy rok	84 161,27 zł	100,0% 84 161,27 zł
Hemodializy – kolejne lata	80 986,82 zł	100,0% 80 986,82 zł
Dializy otrzewnowe – pierwszy rok	102 047,67 zł	100,0% 102 047,67 zł
Dializy otrzewnowe – kolejne lata	98 873,22 zł	100,0% 98 873,22 zł
Przeszczep nerki – pierwszy rok	70 739,08 zł	99,5% 70 378,17 zł
Przeszczep nerki – kolejne lata	16 842,74 zł	97,8% 16 475,81 zł
Łagodna hipoglikemia	0,00 zł	0,00 zł
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy niemedycznej	0,00 zł	0,00 zł

Kategoria kosztowa	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	
Ciężka hipoglikemia	136,60 zł	99,5%	135,88 zł
Laseroterapia	1 973,46 zł	100,0%	1 973,46 zł
Zabieg usunięcia zaćmy	2 824,66 zł	99,9%	2 821,64 zł
Obserwacja pacjenta po zabiegu usunięcia zaćmy	70,84 zł	100,0%	70,84 zł
Utrata wzroku – rok wystąpienia	3 280,98 zł	100,0%	3 280,98 zł
Utrata wzroku – kolejne lata	303,99 zł	100,0%	303,99 zł
Neuropatia – rok wystąpienia	845,10 zł	100,0%	845,10 zł
Neuropatia – kolejne lata	512,51 zł	100,0%	512,51 zł
Owrzodzenia	522,01 zł		508,54 zł
<i>Zakażone owrzodzenia</i>	1 007,38 zł	97,3%	980,43 zł
<i>Niezakażone owrzodzenia</i>	36,65 zł	100,0%	36,65 zł
Amputacja (z protezą lub bez)	12 807,73 zł		12 807,73 zł
<i>Amputacja (bez protezy)</i>	10 332,32 zł	100,0%	10 332,32 zł
<i>Amputacja z protezą</i>	15 283,14 zł	100,0%	15 283,14 zł
Historia amputacji	168,21 zł	100,0%	168,21 zł

Na wycenę kosztów powikłań składa się wiele czynników. W niniejszej analizie przyjęto uproszczone podejście polegające na aktualizacji kosztów z 2014 roku (dane z badania Hałdaś 2015) i 2018 roku (dane z analizy Invokana 2018) z uwzględnieniem wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem na rok 2021 oraz oszacowaniu udziału kosztów płatnika publicznego w kosztach z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. W rzeczywistości czynniki uwzględnione przy pierwotnym szacowaniu kosztów, w szczególności koszty jednostkowe, mogły ulec zmianom w sposób odbiegający od zmiany oszacowanej w oparciu o wyżej wymieniony wskaźnik. W konsekwencji przeprowadzono analizę wrażliwości dla kosztów powikłań, przyjmując zakres zmienności równy $\pm 10\%$. Taki zakres wydaje się wystarczający do uwzględnienia zmienności średnich kosztów. Ponadto należy wziąć pod uwagę, że powikłania, których koszty w analizie wrażliwości zmieniają się w zakresie $\pm 10\%$, występować będą w późnym okresie choroby, a zatem ich wpływ na wyniki będzie dodatkowo umniejszany przez uwzględnienie dyskontowania.

W poniższej tabeli zestawiono koszty powikłań przyjęte w analizie wrażliwości (Tabela 97).

Tabela 97.
Koszty stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie wrażliwości

Kategoria kosztowa	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny
Zawał serca – rok wystąpienia	14 020,77 zł	13 883,48 zł	17 136,50 zł	16 968,70 zł
Zawał serca – kolejne lata	3 087,57 zł	2 959,74 zł	3 773,70 zł	3 617,46 zł

Kategoria kosztowa	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent	Płatnik publiczny
Dławica piersiowa – rok wystąpienia	886,12 zł	860,55 zł	1 083,03 zł	1 051,78 zł
Dławica piersiowa – kolejne lata	886,12 zł	860,55 zł	1 083,03 zł	1 051,78 zł
Niewydolność serca – rok wystąpienia	7 039,69 zł	7 025,87 zł	8 604,06 zł	8 587,17 zł
Niewydolność serca – kolejne lata	7 039,69 zł	7 025,87 zł	8 604,06 zł	8 587,17 zł
Udar – rok wystąpienia	13 499,06 zł	13 488,67 zł	16 498,86 zł	16 486,15 zł
Udar – kolejne lata	459,39 zł	451,52 zł	561,48 zł	551,86 zł
Udar – zgon w pierwszych 30 dniach	4 148,34 zł	4 148,34 zł	5 070,19 zł	5 070,19 zł
Choroba naczyń obwodowych – rok wystąpienia	602,87 zł	575,65 zł	736,84 zł	703,57 zł
Choroba naczyń obwodowych – kolejne lata	602,87 zł	575,65 zł	736,84 zł	703,57 zł
Hemodializy – pierwszy rok	75 745,14 zł	75 745,14 zł	92 577,39 zł	92 577,39 zł
Hemodializy – kolejne lata	72 888,14 zł	72 888,14 zł	89 085,50 zł	89 085,50 zł
Dializy otrzewnowe – pierwszy rok	91 842,90 zł	91 842,90 zł	112 252,43 zł	112 252,43 zł
Dializy otrzewnowe – kolejne lata	88 985,90 zł	88 985,90 zł	108 760,54 zł	108 760,54 zł
Przeszczep nerki – pierwszy rok	63 665,17 zł	63 340,36 zł	77 812,99 zł	77 415,99 zł
Przeszczep nerki – kolejne lata	15 158,47 zł	14 828,23 zł	18 527,02 zł	18 123,39 zł
Łagodna hipoglikemia	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy niemedycznej	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł	0,00 zł
Ciężka hipoglikemia	122,94 zł	122,29 zł	150,26 zł	149,46 zł
Laseroterapia	1 776,12 zł	1 776,12 zł	2 170,81 zł	2 170,81 zł
Zabieg usunięcia zaćmy	2 542,20 zł	2 539,48 zł	3 107,13 zł	3 103,80 zł
Obserwacja pacjenta po zabiegu usunięcia zaćmy	63,76 zł	63,76 zł	77,93 zł	77,93 zł
Utrata wzroku – rok wystąpienia	2 952,88 zł	2 952,88 zł	3 609,07 zł	3 609,07 zł
Utrata wzroku – kolejne lata	273,59 zł	273,59 zł	334,39 zł	334,39 zł
Neuropatia – rok wystąpienia	760,59 zł	760,59 zł	929,61 zł	929,61 zł
Neuropatia – kolejne lata	461,26 zł	461,26 zł	563,76 zł	563,76 zł
Owrzodzenia	469,81 zł	457,68 zł	574,22 zł	559,39 zł
Amputacja (z protezą lub bez)	11 526,96 zł	11 526,96 zł	14 088,50 zł	14 088,50 zł
Historia amputacji	151,39 zł	151,39 zł	185,03 zł	185,03 zł

3.9.4. Koszty prewencji powikłań

3.9.4.1. PROFILAKTYKA PIERWOTNA I WTÓRNA CHOROÓB UKŁADU KRĄŻENIA

U znacznej części pacjentów z cukrzycą postępowanie terapeutyczne obejmuje nie tylko interwencje stosowane w celu wyrównania glikemii, ale również profilaktykę chorób naczyniowych. Standardowa farmakoterapia u pacjentów z cukrzycą obejmuje przede wszystkim leki przeciwzakrzepowe, obniżające ciśnienie i statyny. Terapię nadciśnienia tętniczego rozpoczyna się od stosowania skojarzenia dwóch leków: inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE-I) lub antagonisty receptora angiotensynowego AT1 (ARB) z antagonistą wapnia lub diuretykiem [30, 33]. Ponadto, do najpopularniejszych leków hipotensyjnych poza ACE-I i ARB stosowanych u osób z cukrzycą są diuretyki, β -adrenolityki (preferowane β -adrenolityki wazodylatacyjne) oraz antagoniści wapnia [30, 33]. Zalecane jest stosowanie preparatów złożonych poprawiających realizację zaleceń terapeutycznych [30, 33]. Leczenie farmakologiczne zaburzeń lipidowych opiera się głównie na statynach [30, 33].

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

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

Mając na uwadze Zalecenia PTD [30, 33] w analizie koszt ACE-I / ARB wyznaczono w oparciu o koszt preparatów złożonych (tzn. zawierających ACE-I lub ARB oraz diuretyk lub antagonistę wapnia).

Najczęściej stosowaną poza ACE-I / ARB grupą leków obniżających ciśnienie, stosowaną u osób z cukrzycą są diuretyki oraz β -adrenolityków wazodylatacyjne [67]. Przyjęto zatem, że wszyscy pacjenci, u których wystąpią zdarzenia niepożądane wynikające z leczenia ACE-I lub ARB, będą korzystać z tych grup leków.

Koszty wyżej wymienionych leków wyznaczono analogicznie, jak koszty insulin i OAD na podstawie danych odnośnie wartości refundacji, odpłatności pacjenta oraz liczby sprzedanych opakowań leków zawierających wymienione substancje czynne zaczerpnięte z serwisu IKAR pro [57]. Dobowe dawki poszczególnych preparatów określono na podstawie DDD, a koszty średnie terapii określono jako średnią ważoną z kosztów terapii poszczególnymi preparatami z zachowaniem rozkładu zużycia poszczególnych leków objętych refundacją. Poniżej zaprezentowano roczny koszt stosowania substancji uwzględnionych w obliczeniach (Tabela 98).

Tabela 98.

Koszty substancji stosowanych w pierwotnej i wtórnej profilaktyce chorób układu krążenia – koszt roczny

Kategoria leków	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent
Statyny	92,16 zł	137,90 zł
ACE-I + diuretyk lub ACE-I + antagonistą wapnia	64,91 zł	174,51 zł
ARB + antagonistą wapnia lub ARB + diuretyk	115,95 zł	180,58 zł
Diuretyki	108,35 zł	162,69 zł
Beta-blokery selektywne - wazodylatacyjne	130,71 zł	214,53 zł

Średni koszt leków z grupy ACE-I / ARB oszacowano przy zastosowaniu udziałów pacjentów stosujących ACE-I oraz ARB w publikacji Bała 2011 [67] (Tabela 99).

Tabela 99.

Średni koszt leków z grupy ACE-I / ARB – koszt roczny

Kategoria leków	Odsetek	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent
ACE-I + diuretyk lub ACE-I + antagonistą wapnia	83%	64,91 zł	174,51 zł
ARB + antagonistą wapnia lub ARB + diuretyk	17%	115,95 zł	180,58 zł
ACE-I / ARB	-	73,71 zł	175,56 zł

Koszty rocznej terapii z zastosowaniem poszczególnych grup leków stosowanych w profilaktyce chorób układu krążenia uwzględnionych w analizie podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 100).

Tabela 100.

Profilaktyka pierwotna i wtórna chorób układu krążenia – roczny koszt terapii

Kategoria leków	Płatnik publiczny	Płatnik publiczny + pacjent
Statyny	92,16 zł	137,90 zł
ACE-I / ARB	73,71 zł	175,56 zł
Pozostałe leki *	239,07 zł	377,22 zł

*stosowane w przypadku, gdy ACE-I/ARB powodują działania niepożądane, diuretyki oraz beta blokery selektywne (wazodylatacyjne)

Prawdopodobieństwo stosowania statyn określono na podstawie odsetków pacjentów stosujących statyny w badaniu ARETAEUS [67] w grupie diabetyków z chorobą wieńcową (profilaktyka wtórna) oraz bez choroby wieńcowej (profilaktyka pierwotna). W badaniu tym udział wzięło 1714 pacjentów z różnych regionów Polski z T2DM rozpoznaną w ciągu 2 lat poprzedzających włączenie do badania.

W przypadku pacjentów stosujących leki ACE-I/ARB w profilaktyce pierwotnej i wtórnej odpowiednie odsetki ustalono na podstawie dwóch różnych źródeł. Prawdopodobieństwo stosowania ACE-I/ARB w profilaktyce pierwotnej odnaleziono w publikacji Minshall 2008 [68] i wyniosło 50% (pacjenci z T2DM, populacja ze Stanów Zjednoczonych). Wartość uwzględniona w obliczeniach jest zgodna z wartością przyjętą jako domyślna w modelu CORE. Prawdopodobieństwo stosowania ACE-I/ARB w profilaktyce

wtórnej zostało wyznaczone w oparciu o dane dotyczące leczenia chorób współistniejących wśród pacjentów z T2DM i obciążonymi dodatkowo czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w publikacji Kapłon-Cieślicka 2014 [69] jako suma pacjentów stosujących ACE-I i ARB (84%).

Zastosowane w obliczeniach odsetki osób stosujących poszczególne grupy leków przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 101)

Tabela 101.
Profilaktyka pierwotna i wtórna chorób układu krążenia – odsetki pacjentów stosujących statyny i ACE-I/ARB

Kategoria leków	Profilaktyka pierwotna	Profilaktyka wtórna	Źródło
Statyny	53,90%	79,90%	ARETAEUS [67]
ACE-I / ARB	50,00%	84,00%	Minshall 2008 [68] / Kapłon-Cieślicka 2014 [69]

3.9.4.2. BADANIA DIAGNOSTYCZNE W RAMACH PREWENCJI POWIKŁAŃ

W modelu CORE uwzględniono koszty badań stosowanych w ramach prewencji powikłań cukrzycowych. Koszty te określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 129/2021/DSOZ [70, 71] analogicznie jak w publikacji Hałdaś 2015 [62]. W poniższej tabeli zestawiono wartości przyjęte w analizie (Tabela 102).

Tabela 102.
Koszty badań w ramach prewencji powikłań cukrzycowych

Typ badania	Świadczenie	Koszt [zł]
Badania przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00
Badania przesiewowe w kierunku proteinurii	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00
Badania przesiewowe w kierunku chorób oczu	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00

Odsetki chorych poddawanych badaniom prewencyjnym i diagnostycznym zaczerpnięto z analizy ekonomicznej dotyczącej cukrzycy typu 2 ocenianej przez AOTMiT – Ozempic 2020 [9]. W analizie Ozempic 2020 wartości parametrów dotyczących praktyki leczenia pacjentów z cukrzycą określono na podstawie domyślnych wartości modelu CORE (wersja 9.0).

W poniższej tabeli zestawiono parametry przyjęte w niniejszej analizie (Tabela 103).

Tabela 103.
Pozostałe parametry dotyczące praktyki leczenia pacjentów z cukrzycą

Parametr	Wartość	Źródło
Diagnostyka		
Odsetek poddanych diagnostyce chorób oczu	100%	
Odsetek poddanych diagnostyce nefropatii	100%	Ozempic 2020 [9]
Odsetek otrzymujących intensywną insulinoterapię po zawale mięśnia sercowego	87,70%	

Parametr	Wartość	Źródło
Inne parametry		
Czułość testu diagnostycznego na obecność retinopatii	92,00%	
Swoistość testu diagnostycznego na obecność retinopatii	96,00%	
Czułość testu diagnostycznego na obecność proteinurii	83,00%	Ozempic 2020 [9]
Czułość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii	83,00%	
Swoistość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii	96,00%	

3.9.5. Kolejne linie leczenia

T2DM ma charakter progresywny, co powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia [2]. U pacjentów, którzy wymagają zastosowania znacznych dawek insuliny (>0,3-0,5 j./kg/dobę) i braku wyrównania glikemii, można następnie rozważyć intensyfikację leczenia z zastosowaniem mieszanek insulinowych, dwufazowych analogów insuliny lub stopniowe dołączanie do BI insuliny posiłkowej (krótko/szybkodziałającego preparatu insuliny) początkowo o głównego posiłku, następnie od 2 do 3 posiłków w ciągu dnia (schemat BI + bolus) [2].

W analizie przyjęto intensyfikację terapii po pierwszym etapie leczenia (trwającym 3 lata w scenariuszu podstawowym).

SCHEMATY STOSOWANE PO NIEPOWODZENIU TERAPII

W celu określenia terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia przeanalizowano dane z badania PDS [72] odnośnie zmian pomiędzy poszczególnymi grupami insulin. Otrzymane wyniki zaprezentowano poniżej (Tabela 104).

Tabela 104.
Zmiana terapii pomiędzy poszczególnymi grupami insulin – dane z badania PDS [72]

Typ pacjenta przyjmującego insuliny		Zmiana terapii (grupa insulin)	
Kategoria	Odsetek (A)	Kategoria	Odsetek (B)
Zmiana w obrębie insulinoterapii	■	LAA → NPH	■
		MIX → MIX	■
		BI + bolus → BI + bolus	■
Zmiana insulinoterapii	■	BI → MIX	■
		BI → BI + bolus	■
		BI → bolus + MIX	■
		MIX → BI + bolus	■
		MIX → bolus + MIX	■
		MIX → BI	■

Mając na uwadze powyższe oraz uwzględniając wytyczne PTD w analizie podstawowej przyjęto następujące założenia odnośnie II linii leczenia:

- po niepowodzeniu terapii IGlarLixi pacjenci będą otrzymywać MIX (porównanie z LAA, MIX, IDegAsp, BI + bolus 1x/d) lub BI bolus 3x/d (porównanie z BI + bolus 3x/d – założenie konserwatywne zawyżające wydatki w ramieniu ocenianej interwencji),
- po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem LAA pacjenci będą otrzymywać MIX,
- po niepowodzeniu terapii z zastosowaniem MIX, IDegAsp oraz BI + bolus 1x/d pacjenci będą otrzymywać BI + bolus 3x/d,
- pacjenci stosujący schemat BI + bolus 3x/d w I linii terapii nie zmieniają leczenia.

W analizie założono, że w przypadku stosowania terapii z zastosowaniem BI + bolus 3x/d leczenie będzie trwało dożywotnio. Również w przypadku terapii z zastosowaniem MIX w II linii leczenia dla porównania z LAA leczenie będzie kontynuowane dożywotnio. W pozostałych przypadkach terapia w II linii leczenia, podobnie jak w I linii leczenia, będzie trwała 3 lata, a następnie przez pozostały czas pacjenci będą otrzymywali terapię z zastosowaniem BI + bolus 3x/d.

Dodatkowo w przypadku porównania z BI + bolus 1x/d w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym po niepowodzeniu IGlarLixi pacjenci otrzymują leczenie z zastosowaniem schematu BI + bolus 1x/d (przez 3 lata), a następnie BI + bolus 3x/d (pozostały czas).

W tabeli poniżej zestawiono scenariusze uwzględnione w niniejszej analizie (Tabela 106).

Tabela 106.
Sekwencje leczenia uwzględnione w analizie

Schemat w I linii terapii	II linia terapii		III linia terapii	
	Schemat	Czas trwania	Schemat	Czas trwania
Porównanie IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD				
IGlarLixi	MIX	3 lata	BI + bolus 3x/d	dożywotnio
MIX	BI + bolus 3x/d	dożywotnio	-	-
Porównanie IGlarLixi + OAD vs LAA + OAD				
IGlarLixi	MIX	dożywotnio	-	-
LAA	MIX	dożywotnio	-	-
Porównanie IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD				
IGlarLixi	MIX	3 lata	BI + bolus 3x/d	dożywotnio
IDegAsp	BI + bolus 3x/d	dożywotnio	-	-

Schemat w I linii terapii		II linia terapii		III linia terapii	
		Schemat	Czas trwania	Schemat	Czas trwania
Porównanie IGLarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD					
IGlarLixi	Analiza podstawowa	MIX	3 lata	BI + bolus 3x/d	dożywno
	Analiza wrażliwości	BI + bolus 1x/d	3 lata	BI + bolus 3x/d	dożywno
	BI + bolus 1x/d	BI + bolus 3x/d	dożywno	-	-
Porównanie IGLarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD					
	IGlarLixi	BI + bolus 3x/d	dożywno	-	-
	BI + bolus 3x/d	-	-	-	-

DAWKOWANIE LEKÓW

W analizie przyjęto, że dawkowanie schematów w kolejnych liniach leczenia będzie takie samo, jak dawkowanie schematów uwzględnionych w ramach komparatorów (Tabela 107).

Tabela 107.
Dawkowanie insuliny uwzględnionych w kolejnych linii leczenia

Schemat	Średnia dobową dawką insuliny [IU]
MIX	58,2
BI + bolus 1x/d	50,9 (BI: 37,4; bolus: 13,5)
BI + bolus 3x/d	146,0 (BI: 70,1; bolus: 75,9)

W analizie dawkowanie dla schematu BI + bolus 3x/d określono w oparciu o dane z badania uwzględnionego w ramach analizy klinicznej (badanie Rosenstock 2008 [24]). Średnia dobową dawką dla tego schematu znacznie odbiega od wartości dla innych schematów. Wobec tego parametr ten został przetestowany w ramach analizy wrażliwości. W testowanych wariantach przyjęto zakres zmienności $\pm 10\%$ (Tabela 108).

Tabela 108.
Dawkowanie schematu BI + bolus 3x/d w kolejnej linii leczenia – scenariusze uwzględnione w analizie

Scenariusz	Średnia dobową dawką insuliny [IU]
Analiza podstawowa	146,0
Analiza wrażliwości I	131,4
Analiza wrażliwości II	160,6

Podobnie jak w I linii terapii, do każdego ze schematów doliczono koszty MET. Uwzględnione w obliczeniach dawkowanie MET zaprezentowano poniżej (Tabela 109).

Tabela 109.
Dawkowanie OAD uwzględnione w kolejnych liniach leczenia

Badanie	DDD
MET	2 000 mg

3.9.6. Koszty pośrednie

Koszty pośrednie zostały uwzględnione w analizie wrażliwości. Do ich oszacowania wykorzystano dwie metody: podejście kosztów frykcyjnych (FCA, ang. *friction costs approach*) oraz podejście kapitału ludzkiego (HCA, ang. *human capital approach*). Metoda FCA zakłada, że spadek produktywności występuje tylko w okresie przejściowym wynoszącym 3 miesiące i została ona przetestowana w pierwszym scenariuszu analizy wrażliwości (AW I). W drugim scenariuszu analizy wrażliwości (AW II) sprawdzono wpływ kosztów pośrednich na wyniki analizy w oparciu o metodę HCA, w której spadek produktywności obejmuje szerszy horyzont czasowy, aż do osiągnięcia wieku poprodukcyjnego wynoszącego 65 lat w przypadku mężczyzn i 60 lat w przypadku kobiet.

Jednostkowy koszt utraty produktywności oszacowano na podstawie przeciętnego wynagrodzenia brutto w Polsce w czwartym kwartale 2021 roku [73]. Dane dotyczące charakterystyki rynku pracy w Polsce przedstawiono poniżej (Tabela 110).

Tabela 110.
Parametry dotyczące rynku pracy w Polsce

Parametr	Wartość
Wiek emerytalny	65 lat /60 lat
Wiek pierwszej pracy	18 lat
Średnia roczna pensja	71 941,08 zł
Liczba dni roboczych/rok	251*

* wartość dla 2022 roku

Utratę produktywności w pracy spowodowanymi komplikacjami związanymi z cukrzycą przyjęto na podstawie danych z badania Haldas 2015 [62] (Tabela 111).

Tabela 111.
Utrata produktywności – dane uwzględnione w analizie

Kategoria	Liczba dni absencji chorobowej
Zawał serca – zdarzenie	25,36
Zawał serca – kolejne lata	22,36
Dławica piersiowa – zdarzenie	16,92
Dławica piersiowa – kolejne lata	18,81
Niewydolność serca – początek choroby	30,46
Niewydolność serca – kolejne lata	30,46

Kategoria	Liczba dni absencji chorobowej
Udar – zdarzenie	56,85
Udar – kolejne lata	25,46
Choroba naczyń obwodowych – zdarzenie	5,58 ^a
Choroba naczyń obwodowych – kolejne lata	5,58
Hemodializy – początkowe	21,14
Dializy otrzewnowe - początkowe	11,27
Przeszczep nerki – zdarzenie	37,79
Hemodializy – kolejne lata	15,32
Dializy otrzewnowe – kolejne lata	10,08
Przeszczep nerki – kolejne lata	12,32
Utrata wzroku - zdarzenie	10,77
Utrata wzroku - kolejne lata	30,08
Zaćma – początek choroby	14,98
Zaćma – kolejne lata	8,99
Neuropatia – początek choroby	0,15
Neuropatia – kolejne lata	27,49
Owrzodzenia	38,36 ^b
Amputacja – zdarzenie	31,52
Amputacja – kolejne lata	14,26
Łagodna hipoglikemia (dzienna)	0,00 ^c
Ciężka hipoglikemia niewymagająca pomocy medycznej (dzienna)	2,62 ^d
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej (dzienna)	2,62 ^d
Łagodna hipoglikemia (nocna)	0,00 ^c
Ciężka hipoglikemia niewymagająca pomocy medycznej (nocna)	2,62 ^d
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej (nocna)	2,62 ^d

a) wartość jak dla choroby naczyń obwodowych w kolejnych latach, b) średnia z danych dla owrzodzenia – początek, owrzodzenia – kolejne lata, zakażone owrzodzenia – początek oraz zakażone owrzodzenia – kolejne lata z badania Haldaś 2015 [62], c) założenie, d) przyjęta wartość dla ciężkiej hipoglikemii z badania Haldaś 2015 [62]

3.9.7. Pozostałe koszty

3.9.7.1. KOSZTY DIAGNOSTYKI

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, zatem pacjenci ze zdiagnozowaną T2DM, a identyfikacja pacjentów, u których konieczna jest zmiana dotychczasowego leczenia odbywa się w czasie standardowych wizyt związanych z monitorowaniem leczenia. Dodatkowo przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem IGLarLixi nie jest wymagane wykonanie dodatkowych badań. Zatem koszt diagnostyki jest kosztem nieróżnicującym porównywane terapii i nie został uwzględniony w obliczeniach.

3.9.7.2. KOSZTY LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

W analizie ze względu na brak możliwości zaimplementowania do modelu danych zamieszczonych w analizie klinicznej nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

Z danych zamieszczonych w analizie klinicznej [3] wynika, że raportowane zdarzenia niepożądane dotyczą głównie układu pokarmowego i mają nasilenie lekkie do umiarkowanego (brak informacji odnośnie szczegółowych zdarzeń niepożądanych dla porównania z IDegAsp). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożdanymi ze strony układu pokarmowego były: nudności, wymioty oraz biegunka. W przypadku wystąpienia biegunki należy zwrócić uwagę przede wszystkim na utrzymanie odpowiedniego nawodnienia oraz prawidłowego stężenia sodu i potasu [74]. W tym celu zaleca się spożywanie odpowiedniej ilości płynów, niekiedy z suplementacją soli mineralnych w postaci doustnych płynów nawadniających (preparaty nier refundowane ze środków publicznych). Nudności i wymioty o słabo nasilonej i oczywistej przyczynie nie wymagają natychmiastowej konsultacji lekarza [75]. Zatem leczenie biegunki, nudności oraz wymiotów w przypadku pacjentów z cukrzycą odbywa się najprawdopodobniej w ramach wizyty u lekarza POZ, a więc ze względu na sposób rozliczania tego rodzaju wizyt (stawka kapitacyjna [76, 77]) nie stanowi dodatkowego kosztu dla płatnika publicznego. Ewentualny dodatkowy koszt preparatów ponosi wyłącznie pacjent.

Dla porównania preparatu Suliqum® vs LAA w analizie klinicznej wyszczególniono również zaburzenia układu nerwowego. Większe ryzyko tych zdarzeń odnotowano w ramieniu Suliqum, jednak należy podkreślić, że w grupie tej u większego odsetka chorych występowały choroby układu nerwowego wyjściowo (██████████)

Konkludując, brak uwzględnienia występowania zdarzeń niepożądanych oraz kosztów ich leczenia nie stanowi istotnego ograniczenia analizy oraz najprawdopodobniej nie ma wpływu na wnioskowanie.

4. Wyniki

4.1. Wyniki zdrowotne

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

IGLARLIXI + OAD VS BI + BOLUS 3X/D + OAD

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

4.2. Wyniki ekonomiczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	1	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

4.2.2.1. WYNIKI Z PERSPEKTYWY PŁATNIKA PUBLICZNEGO

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large 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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

5. Analiza wrażliwości

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 175.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Komparator, którego dotyczy scenariusz	Wartość w analizie wrażliwości	Nazewnictwo przyjęte w modelu CORE ^c	Uzasadnienie zakresu zmienności
1	Horyzont czasowy (dożywotni)	Wszystkie	10 lat	S01	Rozdz. 2.6
2	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	Wszystkie	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	S02	Rozdz. 2.10
3a	Czas trwania terapii (3 lata)	Wszystkie	1 rok	S03	Rozdz. 3.7
3b			5 lat	S04	
4a	Charakterystyka początkowa pacjentów (średnia ważona z badań: Tabela 7)	BI + bolus 3x/d + OAD	Badanie SoliMix [18]: Tabela 7	S05	Rozdz. 3.1
4b			Badanie LixiLan-L [17]: Tabela 7	S06	
5a	Częstość występowania hipoglikemii (Tabela 53)	IDegAsp + OAD BI + bolus 1x/d + OAD	AW I: Tabela 53	S07	Rozdz. 3.2.7
5b		MIX + OAD LAA + OAD IDegAsp + OAD	AW II - jedynie istotne statystycznie różnice: Tabela 53	S08	
6a	Zmiana HbA1c względem wartości początkowej (Tabela 51)	MIX + OAD LAA + OAD	Wartość minimalna: Tabela 51	S09	Rozdz. 3.2.7
6b		IDegAsp + OAD BI + bolus 1x/d + OAD	Wartość maksymalna: Tabela 51	S10	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Komparator, którego dotyczy scenariusz	Wartość w analizie wrażliwości	Nazewnictwo przyjęte w modelu CORE ^c	Uzasadnienie zakresu zmienności
7a	Zmiana BMI względem wartości początkowej (Tabela 52)	Wszystkie	Wartość minimalna: Tabela 52	S11	Rozdz. 3.2.7
7b			Wartość maksymalna: Tabela 52	S12	
8	Udział w zużyciu wstrzykiwaczy Suliqua (██████████) odpowiednio dla wstrzykiwacza (10-40) i (30-60))	Wszystkie	Wstrzykiwacz (10-40): 22,80%, Wstrzykiwacz (30-60): 77,20%	- ^a	Rozdz. 3.3.3
9	Zużycie pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy (w oparciu o liczbę podań insuliny w badaniach klinicznych: Tabela 66)	Wszystkie	Zużycie w oparciu o zalecenia PTD: Tabela 66	S13	Rozdz. 3.5
10	Użyteczności stanów zdrowia (domyślne wartości modelu CORE w wersji 9.5: Tabela 75)	Wszystkie	Domyślne wartości modelu CORE w wersji 9.0: Tabela 77	S14	Rozdz. 3.8.2
11	Koszty insuliny i OAD (Tabela 88)	Wszystkie	Wartości alternatywne (Tabela 88)	S15	Rozdz. 3.9.1.2
12a	Koszty stanów zdrowia (Tabela 96)	Wszystkie	Wariant minimalny – 10%: Tabela 97	S16	Rozdz. 3.9.3
12b			Wariant maksymalny +10%: Tabela 97	S17	
13	Kolejna linia leczenia po IGlaxlixi (II linia leczenia: MIX)	BI + bolus 1x/d + OAD	II linia leczenia: BI + bolus 1x/d	S18	Rozdz. 3.9.5
14a	Dawkowanie schematu BI + bolus 3x/d w kolejnej linii leczenia (146 IU)	MIX + OAD IDegAsp + OAD BI + bolus 1x/d + OAD BI + bolus 3x/d + OAD	Wariant minimalny – 10%: 131,4 IU	S19	Rozdz. 3.9.5
14b			Wariant maksymalny +10%: 160,6 IU	S20	
15a	Brak uwzględnienia kosztów pośrednich	Wszystkie	Uwzględnienie kosztów pośrednich oszacowanych metodą FCA	S21	Rozdz. 3.9.6
15b			Uwzględnienie kosztów pośrednich oszacowanych metodą HCA	S22	
16	Odsetek pacjentów stosujących SGLT-2 (0%)	Wszystkie	23,22%	S23 ^b	Rozdz. 3.3.2.3
17	Dawkowanie insuliny	Wszystkie	Dawkowanie zgodne z analizą wpływu na budżet: Tabela 60	S24	Rozdz. 3.3.3

a) wyniki oszacowano w arkuszu kalkulacyjnym na podstawie wyników uzyskanych w scenariuszu podstawowym analizy

b) tylko dla perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, wyniki z perspektywy płatnika publicznego są takie jak w scenariuszu podstawowym analizy

c) na potrzeby wyników ekonomicznych niezbędne było oszacowanie kosztu ponoszonego wyłącznie na preparat Sulfiqua® w ramieniu IGlarLixi + OAD – dla symulacji, w których obliczono ten koszt, w nazwie symulacji zamieszczono „IGlarLixi cost”, a koszt odpowiadający wyłącznie preparatowi Sulfiqua® w wynikach modelu CORE jest oznaczony jako „Treatment”, dla pozostałych symulacji koszt preparatu Sulfiqua® wyznaczono w oparciu o wyniki analizy podstawowej

[Redacted text block]

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

Lp	Nazwa	Leczenie standardowe			Leczenie porównawcze			Leczenie badane				
		Składnik	Ilość	Wartość	Składnik	Ilość	Wartość	Składnik	Ilość	Wartość		
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												

Wzrost kosztów leczenia

Lp	Nazwa	Leczenie standardowe			Leczenie porównawcze			Leczenie badane				
		Składnik	Ilość	Wartość	Składnik	Ilość	Wartość	Składnik	Ilość	Wartość		

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

Lp.	Sulfiqua 100 mg/100 mg				Sulfiqua 200 mg/200 mg				Sulfiqua 300 mg/300 mg				
	Wzrost	Waga	Wiek	Składowe	Wzrost	Waga	Wiek	Składowe	Wzrost	Waga	Wiek	Składowe	
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													
32													
33													
34													
35													
36													
37													
38													
39													
40													
41													
42													
43													
44													
45													
46													
47													
48													
49													
50													
51													
52													
53													
54													
55													
56													
57													
58													
59													
60													
61													
62													
63													
64													
65													
66													
67													
68													
69													
70													
71													
72													
73													
74													
75													
76													
77													
78													
79													
80													
81													
82													
83													
84													
85													
86													
87													
88													
89													
90													
91													
92													
93													
94													
95													
96													
97													
98													
99													
100													

5.2.6. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted Section Header]

[Redacted Section Header]

	Sulfiqua				Sulfiqua				Sulfiqua			
	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost	Wzrost
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
23												
24												
25												
26												
27												
28												
29												
30												
31												
32												
33												
34												
35												
36												
37												
38												
39												
40												
41												
42												
43												
44												
45												
46												
47												
48												
49												
50												
51												
52												
53												
54												
55												
56												
57												
58												
59												
60												
61												
62												
63												
64												
65												
66												
67												
68												
69												
70												
71												
72												
73												
74												
75												
76												
77												
78												
79												
80												
81												
82												
83												
84												
85												
86												
87												
88												
89												
90												
91												
92												
93												
94												
95												
96												
97												
98												
99												
100												

	Sulfiqua				Sulfiqua				Sulfiqua			
	Wzrost	Waga	CI	CI	Wzrost	Waga	CI	CI	Wzrost	Waga	CI	CI
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												

[Redacted Section Header]

	Sulfiqua				Sulfiqua				Sulfiqua			
	Wzrost	Waga	CI	CI	Wzrost	Waga	CI	CI	Wzrost	Waga	CI	CI
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												

[Redacted Section Header]

	Sulfiqua				Leczenie standardowe				Leczenie standardowe + Sulfiqua							
	Wzrost	Waga	CI	CI ²	Wzrost	Waga	CI	CI ²	Wzrost	Waga	CI	CI ²	Wzrost	Waga	CI	CI ²
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
11																
12																
13																
14																
15																
16																
17																
18																
19																
20																
21																
22																
23																
24																
25																
26																
27																
28																
29																
30																
31																
32																
33																
34																
35																
36																
37																
38																
39																
40																
41																
42																
43																
44																
45																
46																
47																
48																
49																
50																
51																
52																
53																
54																
55																
56																
57																
58																
59																
60																
61																
62																
63																
64																
65																
66																
67																
68																
69																
70																
71																
72																
73																
74																
75																
76																
77																
78																
79																
80																
81																
82																
83																
84																
85																
86																
87																
88																
89																
90																
91																
92																
93																
94																
95																
96																
97																
98																
99																
100																

		Leczenie standardowe					Leczenie z Sulfiqua					Leczenie z Sulfiqua + Sulfiqua			
Wariant	Opis	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1															
2															
3															
4															
5															
6															

		Leczenie standardowe					Leczenie z Sulfiqua					Leczenie z Sulfiqua + Sulfiqua			
Wariant	Opis	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															

I					
II					
III					
IV					
V					
VI					
VII					
VIII					
IX					
X					
XI					
XII					
XIII					
XIV					
XV					
XVI					
XVII					
XVIII					
XIX					
XX					
XXI					
XXII					
XXIII					
XXIV					
XXV					
XXVI					
XXVII					
XXVIII					
XXIX					
XXX					

		Leczenie standardowe					Leczenie z Sulfiqua					Leczenie z Sulfiqua + Sulfiqua				
Wariant	Opis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1																
2																
3																
4																
5																
6																

		Leczenie standardowe					Leczenie z Sulfiqua					Leczenie z Sulfiqua + Sulfiqua				
Wariant	Opis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																

Kod	Kategoria 1						Kategoria 2						Kategoria 3			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
11																
12																
13																
14																
15																
16																
17																
18																
19																
20																

Kategoria 1		Kategoria 2				Kategoria 3							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1													
2													

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

[REDACTED]

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

■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

5.4. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

	Sulfina		Leczenie standardowe	
Wzrost	1,70	1,70	1,70	1,70
Waga	70	70	70	70
Wiek	65	65	65	65
Wzrost	1,70	1,70	1,70	1,70
Waga	70	70	70	70
Wiek	65	65	65	65

6. Walidacja

6.1. Walidacja wewnętrzna

Analiza została przeprowadzona w oparciu o powszechnie stosowany i walidowany model cukrzycowy *CORE Diabetes Model*. Szczegółowy opis modelu można znaleźć w publikacjach Palmer 2004_a [11] i Palmer 2004_b [12] oraz analizach ekonomicznych przeprowadzonych z jego wykorzystaniem.

Model CORE został poddany dokładnej walidacji wewnętrznej przez jego autorów. Każdy z wewnętrznych podmodeli został przetestowany w celu uniknięcia ewentualnych błędów programowania. Wszystkie zidentyfikowane błędy zostały usunięte. [12]

6.2. Walidacja konwergencji

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania (rozdz. A.1.1) odnaleziono 9 analiz ekonomicznych, w której oceniano opłacalność IGlarLixi. Tylko w jednej z odnalezionych analiz opłacalność IGlarLixi oceniono w porównaniu do jednego z komparatorów uwzględnionych w ramach niniejszej analizy (publikacja CADTH 2019 [78]). Analiza opisana w publikacji Ericsson 2018 [79] ocenia skuteczność połączenia Lixi + IGlar podawanych oddzielnie, w związku z tym odstąpiono od porównania wyników zaprezentowanych w powyższej publikacji. Publikacje: Montagnoli 2018 [39], Russel-Szymczyk 2018 [41] oraz Hvid 2018 [43] są dostępne jedynie w postaci abstraktów, a prezentowane w nich wyniki dotyczą wyników inkrementalnych. Zatem nie ma możliwości porównania wyników niniejszej analizy dla ramienia IGlarLixi + OAD z wynikami analiz opisanych we wspomnianych publikacjach. Spośród pozostałych sześciu analiz, pięć zostało przeprowadzonych w oparciu o model CORE. W tabeli poniżej zestawiono wyniki odnośnie efektów zdrowotnych zaprezentowane w odnalezionych analizach w ramieniu IGlarLixi wraz z wynikami niniejszej analizy (przy uwzględnieniu horyzontu czasowego i stóp dyskontowych (Tabela 212).

Tabela 212.
Porównanie wyników QALY zidentyfikowanych analiz ekonomicznych z wynikami niniejszej analizy

Analiza	Horyzont czasowy	Stopa dyskontowa	QALY	LY
Niniejsza analiza	40 lat	█	█	█
Pöhlmann 2019_W [38]	Dożywni (brak dokładnych danych)	3%	9,35	14,49
Pöhlmann 2019_Cz [40]	Dożywni (brak dokładnych danych)	3%	8,84	13,81
CADTH 2019 [78]	25 lat	1,5%	12,12	-
SMC 2019 [80]	50 lat	b.d.	8,636	-

Analiza	Horyzont czasowy	Stopa dyskontowa	QALY	LY
McCrimmon 2021 [42]	Dożywni (brak dokładnych danych)	3,5%	8,438	-

a) zakres wyników otrzymanych dla porównań uwzględnionych w analizie

Wyniki niniejszej analizy w zakresie QALY dla IGLarLixi + OAD są [] niż w odnalezionych publikacjach. W ramach przeprowadzonych prac zidentyfikowano następujące parametry, które mogą być przyczyną różnic pomiędzy wynikami niniejszej analizy, a wynikami z odnalezionych analiz ekonomicznych:

- niższa stopa dyskontowa uwzględniona w Pöhlman 2019_W (3,0%), Pöhlman 2019_Cz (3,0%) oraz w CADTH 2019 (1,5%),
- dłuższy horyzont czasowy zastosowany w analizie SMC 2019 (50 lat),
- charakterystyka pacjentów w Pöhlman 2019_W, Pöhlman 2019_Cz określona na podstawie danych z badania DUAL II dla ramienia IDegLira (badanie oceniające skuteczność leczenia IDegLira w porównaniu do terapii IDeg), charakterystyka pacjentów z McCrimmon 2021 określono wyłącznie w oparciu o dane z badania LixiLan-L, a w przypadku braku odpowiednich danych przyjęto wartości domyślne z modelu CORE (w niniejszej analizie charakterystykę pacjentów odnośnie czynników ryzyka i częstości powikłań określono również w oparciu o dostępne dane dla Polski),
- efektywność IGLarLixi w Pöhlman 2019_W, Pöhlman 2019_Cz określona w oparciu o porównanie pośrednie z IDegLira, a efekty leczenia utrzymują się przez cały okres leczenia z zastosowaniem porównywanych interwencji,
- zmiana leczenia w Pöhlman 2019_W, Pöhlman 2019_Cz następuje po 5 latach terapii, po tym czasie przyjęto, że poziom HbA1c utrzymuje się na stałym poziomie (7,0%), natomiast wartość BMI wraca do wartości początkowej (w niniejszej analizie zmiana leczenia następuje po 3 latach, a poziom HbA1c oraz wartość BMI zmieniają się zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby),
- w analizie CADTH 2019 skuteczność terapii utrzymuje się w horyzoncie czasowym analizy (w niniejszej analizie skuteczność terapii jest zastosowana do I roku analiz, następnie efekty zdrowotne modelowane są zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby),
- śmiertelność naturalna w Pöhlman 2019_W, Pöhlman 2019_Cz określona odpowiednio w oparciu o dane z Włoch i Czech.

6.3. Walidacja zewnętrzna

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

Model CORE został szeroko zwalidowany, co zostało opisane w publikacjach Palmer 2004_b [12], McEwan 2014 [14], Mount Hood 4 [81], Palmer 2013 [82] i Palmer 2018 [83].

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

Najbardziej kompleksowej walidacji dokonano w badaniu McEwan 2014, w którym przeprowadzono walidację modelu CORE względem 112 punktów końcowych z 11 analiz raportujących dane dotyczące T1DM i T2DM. Metodyka walidacji była podobna jak w badaniu Palmer 2004. Biorąc pod uwagę wszystkie wyniki z uwzględnionych badań, uzyskano współczynnik $R^2 = 0,9$. Dodatkowo przeanalizowano dopasowanie modelu w dłuższym horyzoncie czasowym. Dla T1DM w 30-letnim horyzoncie czasowym uzyskano $R^2 = 0,72$, natomiast dla T2DM w 20-letnim horyzoncie czasowym uzyskano $R^2 = 0,92$. W krótszym horyzoncie czasowym (< 15 lat) uzyskano $R^2 = 0,9$ i $R^2 = 0,88$ dla odpowiednio T1DM i T2DM.

Zestawienie wyników walidacji zewnętrznej raportowanych w badaniach Palmer_b 2004 i McEwan 2014 przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 213).

Tabela 213.
Zestawienie wartości R^2 dla przeprowadzonych walidacji

	Łącznie	T1DM	T2DM
McEwan 2013 – walidacja w oparciu o 112 analiz			
Wszystkie badania	0,90	-	-
Horyzont < 15 lat	-	0,90	0,88
Horyzont ≥ 15 lat	-	0,72	0,92
Palmer 2004 – walidacja w oparciu o 66 analiz			
Wszystkie badania	0,92	-	-
Walidacje wewnętrzne	0,96	-	-
Walidacje zewnętrzne	0,90	-	-
Z podziałem na typ cukrzycy	-	0,98	0,89

Modele cukrzycowe są ponadto testowane w ramach „zawodów” *Mount Hood Challenge*. Od 200 roku odbyło się 10 spotkań. Celem „zawodów” jest dyskusja i porównanie istniejących modeli i ustalenie kierunków ich dalszego rozwoju [81]. Wyniki zawodów raportowano w publikacjach Mount Hood 4 [81], Palmer 2013 [84] i Palmer 2018 [83].

7. Podsumowanie i wnioski

W tabelach poniżej zestawiono wyniki w zakresie efektów zdrowotnych oraz wyniki ekonomiczne uzyskane dla przeprowadzonych porównań.

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

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

Wyniki ekonomiczne

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

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

8. Ograniczenia

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- Dawkowanie insuliny określone zostało na podstawie danych z badań randomizowanych. Zużycie leków w trakcie takich badań może jednak odbiegać od standardów realizowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Podejście takie zostało przyjęte w wyniku konieczności zestawienia efektów zdrowotnych z odpowiadającym im zużyciem leków. W szczególności różnice w efektywności klinicznej (lub ich brak) zależą od stosunku dawek porównywanych insuliny. Zmianie proporcji dawek przy jednoczesnym pozostawieniu różnic w skuteczności mogłoby prowadzić do uzyskania niewiarygodnych wyników analizy.
- W analizie uwzględniono fakt, iż część pacjentów (pacjenci w leku powyżej 75. roku życia) będzie stosować insuliny bezpłatnie. Dane NFZ dotyczące wielkości sprzedaży leków nie są jednak raportowane w podziale na pacjentów powyżej i poniżej 75. roku życia w rozważanej populacji docelowej. Rzeczywiste udziały sprzedaży w poszczególnych grupach pacjentów mogą nieznacznie odbiegać od przeprowadzonych oszacowań.
- W analizie wykorzystano model CORE. Wszystkie ograniczenia tego modelu są również ograniczeniami niniejszego opracowania. Dotyczy to w szczególności założenia, że efekt terapeutyczny oceniony w ograniczonym horyzoncie czasowym jest stały w czasie i będzie utrzymywał się przez cały czas trwania terapii (różnice poziomu HbA1c, częstość hipoglikemii).
- Nie odnaleziono danych, na podstawie których możliwe było określenie czasu trwania leczenia z wykorzystaniem ocenianej technologii medycznej. W związku z tym w analizie założono, że leczenie z zastosowaniem ocenianej interwencji oraz uwzględnionych komparatorów trwa 3 lata. Po tym czasie pacjenci przechodzą na kolejną linię leczenia polegającą na intensyfikacji dotychczasowej terapii.
- Ze względu na brak możliwości zaimplementowania do modelu danych zamieszczonych w analizie klinicznej, w obliczeniach nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem hipoglikemii.

9. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu złożonego z insuliny glargine i liksyenytydu (IGlarLixi, produkt Suliqua®) w połączeniu z MET lub MET z SGLT-2 w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 pomimo leczenia insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym z HbA1c >7%.

Komparatorami dla IGLarLixi w ramach niniejszej analizy będą następujące schematy terapeutyczne:

- długodziałające analogi insuliny (LAA) + OAD,
- dwufazowe mieszanki insulinowe – mieszanki analogowe, mieszanki insuliny ludzkiej – (MIX) + OAD,
- mieszanka insuliny degludec i insuliny aspart (IDegAsp) + OAD,
- schemat składający się z BI oraz insuliny posiłkowej – BI + bolus 1–3 razy na dobę + OAD.

Analizę dla porównań z MIX, LAA, IDegAsp oraz BI + bolus 1x/d przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności. Ze względu na heterogeniczność referencyjnych badań dla porównania IGLarLixi z BI + bolus 3x/d przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów, a wyniki zdrowotne zostały przedstawione w postaci QALY oraz LY.

Modelowanie przebiegu cukrzycy w ramach analizy zostało przeprowadzone w modelu *CORE Diabetes Model*. Model CORE, wykorzystany w niniejszej analizie do oceny opłacalności IGLarLixi, wydaje się być najbardziej rozpowszechnionym narzędziem do modelowania cukrzycy [6]. Jest narzędziem powszechnie stosowanym w analizach ekonomicznych interwencji stosowanych w cukrzycy. Niejednokrotnie wykorzystywano go do przeprowadzania analiz ekonomicznych na potrzeby refundacji, również w Polsce [7–10].

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badań klinicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego [3].

Ze względu na strukturę modelu CORE, nie wszystkie punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej mogły zostać ujęte w ramach analizy opłacalności. W ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zmiana poziomu HbA1c,
- zmiana masy ciała oraz
- częstość występowania hipoglikemii (w tym hipoglikemii ciężkich).

Pozostałe punkty końcowe oceniane w ramach analizy klinicznej, w odniesieniu do których zidentyfikowano statystycznie istotne różnice pomiędzy ocenianymi technologiami medycznymi (redukcja poziomu FPG, zmiana PPG, zmiana 7-punktowego SMPG, zmiana dobowej dawki insuliny, jakość życia, występowanie zdarzeń niepożądanych) nie są bezpośrednio uwzględnione w modelu. Niektóre z nich są wykorzystane w pośredni sposób, np. ocena jakości życia jest ujęta przez przypisanie użyteczności stanom zdrowia wyodrębnionym w modelu.

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 2 badania z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IGLarLixi w populacji docelowej (LixiLan-L [17] oraz SoliMix [18]). W badaniu LixiLan-L dokonano bezpośredniego porównania IGLarLixi z IGLar, natomiast w badaniu SoliMix dokonano porównania IGLarLixi z MIX. W przypadku porównania z IDegAsp oraz BI + bolus 1x/d w ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie odpowiednio przez grupę referencyjną LAA + OAD (badania LixiLan-L [17] oraz BOOST [19]) oraz grupę referencyjną MIX + OAD (badania SoliMix [18], Tinahones 2014 [20] oraz LanScape [21]). Ze względu na heterogeniczność badań, w ramach analizy klinicznej, porównanie pośrednie dla IGLarLixi vs BI + bolus 3x/d nie zostało przeprowadzone (szczegóły w analizie klinicznej [3]).

W celu zachowania maksymalnej zgodności charakterystyk początkowych pacjentów z modelowanymi efektami zdrowotnymi, podstawowe źródło danych w zakresie tych parametrów stanowiły badania randomizowane uwzględnione w ramach analizy klinicznej. W przypadku porównań bezpośrednich charakterystyki początkowe zostały określone w oparciu o odpowiednie badania porównujące IGLarLixi z komparatorami. W przypadku porównania pośredniego:

- jeżeli porównanie zostało przeprowadzone przez grupę referencyjną LAA + OAD, charakterystyki początkowe określono w oparciu o badanie LixiLan-L,
- jeżeli porównanie zostało przeprowadzone przez grupę referencyjną MIX + OAD, charakterystyki początkowe określono w oparciu o badanie SoliMix.

W przypadku porównania z BI + bolus 3x/d charakterystyki początkowe pacjentów określono w oparciu o średnie wartości z badań LixiLan-L i SoliMix ważone liczbą pacjentów w badaniach. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, w których charakterystyki początkowe dla tego porównania wyznaczono wyłącznie w oparciu o dane z badania LixiLan-L lub w oparciu o dane z badania SoliMix.

Dawkowanie insuliny, które jest kluczowe dla kosztów prowadzenia terapii, określono na podstawie danych z odpowiednich badań randomizowanych. Podejście takie pozwala na zachowanie spójności między uwzględnionymi efektami każdej z terapii, a ich charakterystyką (skuteczność terapii jest zależna od dawkowania).



[Redacted content]

10. Bibliografia

1. ██████████. Analiza wpływu na budżet. Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksyzenatydu) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2.
2. Ł ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksyzenatydu) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2.
3. ██████████ Analiza kliniczna. Suliqua (produkt złożony z insuliny glargine i liksyzenatydu) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2.
4. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf (13.9.2021).
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej 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/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074>.
6. Economics, simulation modelling and diabetes. Mt Hood Diabetes Challenge Network. Dostęp: <https://www.mthooddiabeteschallenge.com/> (29.10.2021).
7. Zlecenie 78/2017. Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AW/078_AW_OT_4350_11_2017_Trulicity_AE.pdf (29.10.2021).
8. Zlecenie 56/2019. Semaglutyd (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/056/AW/56_%20aw_ot.%204330.9.2019_ozempic_ae_30.04.2019.pdf (29.10.2021).
9. Zlecenie 298/2020. Semaglutyd podawany podskórnie (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/298/AW/298_AW_OT.4330.18.2020_Ozempic_AE.pdf (13.9.2021).
10. Zlecenie 113/2021. Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu stosowania co najmniej dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza kosztów-użyteczności. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/113/AW/113_AW_OT.4230.17.2021_Trulicity_AE.pdf (29.10.2021).
11. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, Lammert M, Spinasc GA. (2004) The CORE Diabetes Model: Projecting Long-term Clinical Outcomes, Costs and Costeffectiveness of Interventions in Diabetes Mellitus (Types 1 and 2) to Support Clinical and Reimbursement Decision-making. *Current Medical Research and Opinion* 20(sup1):S5–S26.
12. Palmera AJ, Rozea S, Valentinea WJ, Minshallb ME, Foosa V, Luratia FM, Lammerta M, Spinasc GA. (2004) Validation of the CORE Diabetes Model Against Epidemiological and Clinical Studies. *Current Medical Research and Opinion* 20(sup1):S27–S40.
13. IQVIA Core Diabetes Model - About the CDM. Dostęp: <https://www.core-diabetes.com/Index.aspx?Page=About> (29.10.2021).
14. McEwan P, Foos V, Palmer JL, Lamotte M, Lloyd A, Grant D. (2014) Validation of the IMS CORE Diabetes Model. *Value in Health* 17(6):714–724.
15. (2020) Introduction to CORE Diabetes Model (SDM).
16. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 29 października 2021 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-29-pazdziernika-2021r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jak/ (3.12.2021).
17. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez G, Takami A, Guo H, Niemoeller E, Souhami E, Bergenstal RM. (2016) Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Dia Care* 39(11):1972–1980.
 18. Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L, Mohan V, Trescolí C, Al Sifri S, Lalic N, Alvarez A, Picard P, Bonnemaire M, Demil N, McCrimmon RJ, SoliMix Trial Investigators. (2021) Advancing Therapy in Suboptimally Controlled Basal Insulin-Treated Type 2 Diabetes: Clinical Outcomes With iGlarLixi Versus Premix BIAsp 30 in the SoliMix Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* dc210393.
 19. Kumar S, Jang HC, Demirağ NG, Skjøth TV, Endahl L, Bode B. (2017) Efficacy and safety of once-daily insulin degludec/insulin aspart compared with once-daily insulin glargine in participants with Type 2 diabetes: a randomized, treat-to-target study. *Diabet. Med.* 34(2):180–188.
 20. Tinahones FJ, Gross JL, Onaca A, Cleall S, Rodríguez A. (2014) Insulin lispro low mixture twice daily versus basal insulin glargine once daily and prandial insulin lispro once daily in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification: a randomized phase IV trial. *Diabetes Obes Metab* 16(10):963–970.
 21. Vora J, Cohen N, Evans M, Hockey A, Speight J, Whately-Smith C. (2015) Intensifying insulin regimen after basal insulin optimization in adults with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, open-label trial comparing insulin glargine plus insulin glulisine with biphasic insulin aspart (LanScape). *Diabetes Obes Metab* 17(12):1133–1141.
 22. Witek P, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. (2012) The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study.
 23. Andel M, Grzeszczak W, Michalek J, Medvescek M, Norkus A, Rasa I, Niewada M, Kamiński B, Kraml P, Madacsy L, the DEPAC Group. (2008) A multinational, multi-centre, observational, cross-sectional survey assessing diabetes secondary care in Central and Eastern Europe (DEPAC Survey). *Diabetic Medicine* 25(10):1195–1203.
 24. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. (2008) Advancing Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Previously Treated With Glargine Plus Oral Agents: Prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care* 31(1):20–25.
 25. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html> (6.9.2021).
 26. WHO: ATC/DDD Index 2021. Dostęp: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (8.9.2021).
 27. ChPL Suliqua. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/suliqua-epar-product-information_pl.pdf (7.9.2021).
 28. Medycyna Praktyczna. Dostęp: <https://www.mp.pl/>.
 29. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-lutego-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2022-r>.
 30. 2021 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. Dostęp: https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/DK.2021.0001.
 31. (2015) Clinical Study Report: LixiLan-L. A randomized, 30-week, active-controlled, open-label, 2-treatment arm, parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of the insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine with or without metformin in patients with Type 2 diabetes mellitus (T2DM).
 32. (2019) PBAC Meetings. Public Summary Document. Insulin Glargine with Lixisenatide: Injections (human analogue), cartridges, insulin glargine 100 units per mL with lixisenatide 50 micrograms per mL, 3 mL, 5, Injections (human analogue), cartridges, insulin glargine 100 units per mL with lixisenatide 33 micrograms per mL, 3 mL, 5; Suliqua®. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/glargine-psd-march-2019>.
 33. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Dostęp: <https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/2021/03/Zalecenia-kliniczne-dotyczace-postepowania-u-chorych-na-cukrzyce-2020.pdf> (17.9.2021).
 34. GUS. Baza demografia. Wyniki badań bieżących. Dostęp: <https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Tables.aspx> (14.9.2021).
 35. GUS. Bank Danych lokalnych. Dostęp: <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/dane/podgrup/temat> (14.9.2021).
 36. Levin P, Wei W, Wang L, Pan C, Douglas D, Baser O. (2012) Combination therapy with insulin glargine and exenatide: real-world outcomes in patients with type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion* 28(3):439–446.

37. Lin J, Lingohr-Smith M, Fan T. (2016) Real-world medication persistence and outcomes associated with basal insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist free-dose combination therapy in patients with type 2 diabetes in the US. *CEOR Volume* 9:19–29.
38. Pöhlmann J, Montagnoli R, Lastoria G, Parekh W, Markert M, Hunt B. (2019) Value For Money In The Treatment Of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Assessing The Long-Term Cost-Effectiveness Of IDegLira Versus iGlarLixi In Italy. *Clinicoecon Outcomes Res* 11:605–614.
39. Montagnoli R, Lastoria G, Parekh W, Pöhlmann J, Hunt B. PDB77 - long-term cost-effectiveness analysis of IDegLira versus iGlarLixi for the treatment of patients with poorly controlled type 2 diabetes on basal insulin in the Italian setting. 2018.
40. Pöhlmann J, Russel-Szymczyk M, Holík P, Rychna K, Hunt B. (2019) Treating Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Uncontrolled on Basal Insulin in the Czech Republic: Cost-Effectiveness of IDegLira Versus iGlarLixi. *Diabetes Ther* 10(2):493–508.
41. Russel-Szymczyk M, Parekh W, Pöhlmann J, Hunt B, Rychna K. PDB74 - IDegLira versus iGlarLixi for patients with inadequately controlled type 2 diabetes on basal insulin: a long-term cost-effectiveness analysis in the Czech Republic. 2018.
42. McCrimmon RJ, Falla E, Sha JZ, Alsaleh AJO, Lew E, Hudson R, Baxter M, Palmer K. (2021) Cost-Effectiveness of iGlarLixi in People with Type 2 Diabetes Mellitus Suboptimally Controlled on Basal Insulin Plus Metformin in the UK. *Diabetes Ther* 12(12):3217–3230.
43. Hvid C, Parekh W, Pöhlmann J, Hunt B. PDB75 - cost-effectiveness of treating patients with type 2 diabetes poorly controlled on basal insulin with fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP-1 receptor agonists in Denmark: IDegLira versus iGlarLixi. 2018.
44. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (14.9.2021).
45. Zhou T, Guan H, Wang L, Zhang Y, Rui M, Ma A. (2021) Health-Related Quality of Life in Patients With Different Diseases Measured With the EQ-5D-5L: A Systematic Review. *Front. Public Health* 9:675523.
46. Zlecenie 1/2021. Wniosek o objęcie refundacją leku Invokana® (kanagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/001/AW/1_AW_OT.4230.1.2021_Invokana_AE.pdf.
47. Zlecenie 319/2020. Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/319/AW/319_AW_3_OT_4330_AE_Tresiba_2021.02.05.pdf.
48. Zlecenie 68/2020. Forxiga® (dapagliflozinum) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/068/AW/CEA_bez.pdf.
49. Zlecenie 36/2019. Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/036/AW/36_OT.4330.6.2019_Forxiga_AE_17.04.2019.pdf.
50. Zlecenie 35/2019. Insulina degludec / insulina aspart (Ryzodeg®) w leczeniu cukrzycy. Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/035/AW/035_aw_ot.4330.5.2019_ryzodeg_ae.pdf.
51. Zlecenie 191/2018. Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. Analiza ekonomiczna. 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.
52. Zlecenie 96/2017. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Vipidia® (alogliptyna) stosowanego w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/096/AW/96_AW_OT_4350_14_Vipidia_AE_5.10.2017.pdf.
53. Zlecenie 80/2017. Liraglutyd (Victoza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/AW/80_AW_4350_12_Victoza_liraglutyd_AE.pdf.
54. Zlecenie 176/2014. Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AW/AW_3_AE_Levemir_2014.09.05.pdf (14.9.2021).
55. Zlecenie 298/2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Ozempic (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet,

- dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/298/AWA/298_AWA_OT.4330.18.2020_Ozempic_B_IP_REOPTR.pdf (14.9.2021).
56. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696> (15.9.2021).
 57. IKAR pro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
 58. Wender-Ożegowska E, Bomba-Opoń D, Brązert J, Celewicz Z, Czajkowski K, Karowicz-Bilińska A, Malinowska-Polubiec A, Męczekalski B, Zawiejska A. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego postępowania u kobiet z cukrzycą. Dostęp: <https://www.ptgin.pl/sites/default/files/page-2019/Post%C4%99powanie%20u%20kobiet%20z%20cukrzyc%C4%85.pdf> (15.9.2021).
 59. Bomba-Opoń D, Brązert J, Celewicz Z, Czajkowski K, Karowicz-Bilińska A, Malinowska-Polubiec A, Męc B, Zawiejska A, Wender-Ożegowska E. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego: postępowanie u kobiet z cukrzycą - aktualizacja. Dostęp: <https://www.ptgin.pl/sites/default/files/page-2019/Post%C4%99powanie%20u%20kobiet%20z%20cukrzyc%C4%85%20-%20aktualizacja.pdf>.
 60. NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/5608> (16.9.2021).
 61. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku Abasaglar (insulina glargine) we wskazaniu: cukrzyca typu 2. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/161/AWA/161_AWA_OT_4350_13_Abasaglar_\[insulinum%20glargine\]_2016.09.19_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/161/AWA/161_AWA_OT_4350_13_Abasaglar_[insulinum%20glargine]_2016.09.19_BIP.pdf) (16.9.2021).
 62. Hałdaś M, Chudzińska A, Ziobro M, Rutkowski J, Glasek M, Lis J. Reaching Therapeutic Goals Impacts on Estimated Cost of Illness for Patients with Type 2 Diabetes in Poland. Dostęp: <https://www.jhpor.com/article/1611-reaching-therapeutic-goals-impacts-on-estimated-cost-of-illness-for-patients-with-type-2-diabetes-in-poland#> (17.9.2021).
 63. Zlecenie 144/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/AWA/144_AWA_OT_4350_22_Lantus_cukrzyc_a_typ2_2014.09.01.pdf.
 64. Zlecenie 156/2014. Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Invokana (kanagliflozyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/156/AWA/156_AWA_OT_4350_27_INVOKANA_\[kanagliflozyna\]_cukrzyca_typu_2_2014.08.29.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/156/AWA/156_AWA_OT_4350_27_INVOKANA_[kanagliflozyna]_cukrzyca_typu_2_2014.08.29.pdf).
 65. Zlecenie 176/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir (insulina detemir) we wskazaniu: cukrzyca typu 2. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AWA/176_AWA_OT_4350_28_Levemir_isulina_detemir_cukrzyca_2_BIP.pdf.
 66. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2021-roku,2,122.html>.
 67. Bała M, Leśniak W, Płaczkiewicz-Jankowska E, Topór-Mądry R, Jaeschke R, Sieradzki J, Grzeszczak W, Banasiak W. Cardiovascular risk factors control in Polish patients with type 2 diabetes within the first two years of diagnosis: results of the ARETAEUS1 study.
 68. Minshall ME, Oglesby AK, Wintle ME, Valentine WJ, Roze S, Palmer AJ. (2008) Estimating the Long-Term Cost-Effectiveness of Exenatide in the United States: An Adjunctive Treatment for Type 2 Diabetes Mellitus. *Value in Health* 11(1):22–33.
 69. Kapłon-Cieślicka A, Postula M, Rosiak M, Serafin A, Kondracka A, Trzepla E, Opolski G, Filipiak K. Ocena wyrównania metabolicznego chorych na cukrzycę typu 2 obciążonych kardiologicznie na tle zmieniających się zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.
 70. Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292021dsoz,7390.html>.
 71. Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1822019dsoz,7104.html>.
 72. (2021) Patient Diary Study - Diabeteologia.
 73. Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 9 lutego 2021 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w czwartym kwartale 2021 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-przecietnego-wynagrodzenia-w-czwartym-kwartale-2021-roku,271,35.html> (26.8.2021).
 74. Medycyna praktyczna. Biegunka. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/objawy/50644,biegunka> (26.10.2021).

75. Medycyna praktyczna. Nudności i wymioty. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/objawy/134362,nudnosci-i-wymioty> (26.10.2021).
76. Zarządzenie Nr 160/2021/DSOZ w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1602021dsoz,7420.html>.
77. Zarządzenie Nr 38/2022/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/236/Zarz%C4%85dzenie-38_2022_DSOZ.
78. CADTH - Pharmacoeconomic Review Report: *Insulin glargine + lixisenatide (Soliqua): (Sanofi-Aventis): Indication: adjunct to diet and exercise to improve glycemc control in adults with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin (less than 60 units daily) alone or in combination with metformin.* Ottawa (ON) 2019.
79. Ericsson Å, Glah D, Lorenzi M, Jansen JP, Fridhammar A. (2018) Cost-effectiveness of liraglutide versus lixisenatide as add-on therapies to basal insulin in type 2 diabetes. *PLoS ONE* 13(2):
80. (2020) SMC - Insulin glargine plus lixisenatide (Suliqua®), 100 units/mL plus 50 microgram/mL and 100 units/mL plus 33 micrograms/mL solution for subcutaneous injection in pre-filled pens. Pharmacoeconomic Review Report Insulin glargine + lixisenatide (Soliqua). SMC Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5174/insulin-glargine-lixisenatide-suliqua-final-march-2020-amended-010420-for-website-2.pdf>.
81. The Mount Hood 4 Modeling Group. (2007) Computer Modeling of Diabetes and Its Complications: A report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes Care* 30(6):1638–1646.
82. Palmer AJ. (2013) Computer Modeling of Diabetes and Its Complications: A Report on the Fifth Mount Hood Challenge Meeting. *Value in Health* 16(4):670–685.
83. Palmer AJ, Si L, Tew M, Hua X, Willis MS, Asseburg C, McEwan P, Leal J, Gray A, Foos V, Lamotte M, Feenstra T, O'Connor PJ, Brandle M, Smolen HJ, i in. (2018) Computer Modeling of Diabetes and Its Transparency: A Report on the Eighth Mount Hood Challenge. *Value in Health* 21(6):724–731.
84. Palmer AJ, Mount Hood 5 Modeling Group, Clarke P, Gray A, Leal J, Lloyd A, Grant D, Palmer J, Foos V, Lamotte M, Hermann W, Barhak J, Willis M, Coleman R, Zhang P, i in. (2013) Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fifth Mount Hood challenge meeting. *Value Health* 16(4):670–685.
85. Cochrane Library. Dostęp: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search> (14.9.2021).
86. ISPOR Presentations Database. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search> (14.9.2021).
87. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (14.9.2021).
88. AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji). Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/> (14.9.2021).
89. PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product> (14.9.2021).
90. Men P, Qu S, Luo W, Li C, Zhai S. (2020) Comparison of lixisenatide in combination with basal insulin vs other insulin regimens for the treatment of patients with type 2 diabetes inadequately controlled by basal insulin: Systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Diabetes Obes Metab* 22(1):107–115.
91. Alemayehu B, Speiser J, Bloudek L, Sarnes E. (2018) Costs associated with long-acting insulin analogues in patients with diabetes. *Am J Manag Care* 24(8 Spec No.):SP265–SP272.
92. Tzanetakos C, Bargiota A, Kourlaba G, Gourzoulidis G, Maniadakis N. (2018) Cost Effectiveness of Exenatide Once Weekly Versus Insulin Glargine and Liraglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Greece. *Clin Drug Investig* 38(1):67–77.
93. Baptista A, Teixeira I, Romano S, Carneiro AV, Perelman J. (2017) The place of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of diabetes type 2: a systematic review of cost-effectiveness studies. *Eur J Health Econ* 18(8):937–965.
94. Huetson P, Palmer JL, Levorsen A, Fournier M, Germe M, McLeod E. (2015) Cost-effectiveness of once daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide compared to bolus insulin both in combination with basal insulin for the treatment of patients with type 2 diabetes in Norway. *J Med Econ* 18(8):573–585.
95. Suh D-C, Aagren M. (2011) Cost-effectiveness of insulin detemir: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 11(6):641–655.
96. Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Beverley C. (2004) Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess* 8(45):iii, 1–57.
97. Evans M, Billings LK, Håkan-Bloch J, Slothuus U, Abrahamsen TJ, Andersen A, Jansen JP. (2018) An indirect treatment comparison of the efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) and insulin

- glargine/lixisenatide (iGlarLixi) in patients with type 2 diabetes uncontrolled on basal insulin. *J Med Econ* 21(4):340–347.
98. (2018) PBAC Meetings. Public Summary Document. Insulin glargine with lixisenatide: Injections (human analogue), cartridges, insulin glargine 100 units per mL with lixisenatide 50 microgram per mL, 3 mL, 5; Injections (human analogue), cartridges, insulin glargine 100 units per mL with lixisenat. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/Insulin-glargine-with-lixisenatide-psd-march-2018>.
99. Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes (LixiLan-L) - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02058160?term=NCT02058160&draw=2&rank=1&view=results> (3.11.2021).
100. Jankowski M, Bała MM, Płackiewicz-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.

11. Spis tabel, wykresów i rysunków

SPIS TABEL

Tabela 1.	Podsumowanie wyników zdrowotnych	9
Tabela 2.	Podsumowanie wyników analizy – perspektywa płatnika publicznego	9
Tabela 3.	Podsumowanie wyników analizy – perspektywa płatnik publiczny i pacjentów,	10
Tabela 4.	Podsumowanie wyników analizy – perspektywa płatnika publicznego	10
Tabela 5.	Podsumowanie wyników analizy – perspektywa płatnik publiczny i pacjentów,	10
Tabela 6.	Metodyka analizy dla przeprowadzonych porównań	14
Tabela 7.	Podstawowe źródła danych w zakresie parametrów dotyczących charakterystyki początkowej pacjentów	27
Tabela 8.	Dane demograficzno-kliniczne pacjentów uwzględnione w modelu CORE	28
Tabela 9.	Pozostałe charakterystyki początkowe pacjentów uwzględnione w modelu CORE	29
Tabela 10.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGLarLixi + OAD vs MIX + OAD	31
Tabela 11.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania IGLarLixi + OAD vs MIX + OAD	31
Tabela 12.	Średni wzrost dla pacjentów – na podstawie danych GUS [25] oraz badania SoliMix [18].....	31
Tabela 13.	Zmiana BMI uwzględniona w obliczeniach – wartości dla porównania IGLarLixi + OAD vs MIX + OAD	32
Tabela 14.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGLarLixi + OAD vs MIX + OAD	32
Tabela 15.	Częstość występowania hipoglikemii ciężkich oraz łagodnych uwzględniona w obliczeniach – porównanie IGLarLixi + OAD vs MIX + OAD [epizody/100 PY]	33
Tabela 16.	Częstości występowania hipoglikemii nocnych uwzględnione w obliczeniach – dane dla porównania IGLarLixi + OAD vs MIX + OAD [epizody/100 PY].....	33
Tabela 17.	Udział hipoglikemii nocnych wśród wszystkich epizodów hipoglikemii – wartości uwzględnione w analizie [epizody/100 PY]	34
Tabela 18.	Efektywność interwencji dla porównania IGLarLixi + OAD vs MIX + OAD – wartości uwzględnione w analizie podstawowej.....	34
Tabela 19.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGLarLixi + OAD vs LAA + OAD	35
Tabela 20.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania IGLarLixi + OAD vs LAA + OAD [3].....	35
Tabela 21.	Średni wzrost dla pacjentów – na podstawie danych GUS [25] oraz badania LixiLan-L [17].....	35
Tabela 22.	Zmiana BMI uwzględniona w obliczeniach – wartości dla porównania IGLarLixi + OAD vs LAA + OAD	35
Tabela 23.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGLarLixi + OAD vs LAA + OAD [3].....	36
Tabela 24.	Częstość występowania hipoglikemii łagodnych uwzględniona w analizie – porównanie IGLarLixi + OAD vs LAA + OAD [epizody/100 PY].....	36
Tabela 25.	Efektywność interwencji dla porównania IGLarLixi + OAD vs LAA + OAD – wartości uwzględnione w analizie podstawowej.....	37
Tabela 26.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGLarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD	37
Tabela 27.	Zmiana poziomu HbA1c względem wartości początkowej w ramieniu IDegAsp + OAD – wartość uwzględniona w obliczeniach.....	38

Tabela 28.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD [3].....	38
Tabela 29.	Zmiana masy ciała względem wartości początkowej w ramieniu IDegAsp + OAD – wartość uwzględniona w obliczeniach.....	38
Tabela 30.	Zmiana BMI dla IDegAsp + OAD – wartość uwzględniona w obliczeniach	38
Tabela 31.	Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD w odniesieniu do hipoglikemii – dane z analizy klinicznej [3].....	39
Tabela 32.	Częstość występowania hipoglikemii w ramieniu IDegAsp + OAD – wartość uwzględniona w analizie [epizody/100 PY]	39
Tabela 33.	Efektywność interwencji dla porównania IGlarLixi + OAD vs IDegAsp + OAD – wartości uwzględnione w analizie podstawowej.....	40
Tabela 34.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD	41
Tabela 35.	Zmiana poziomu HbA1c względem wartości początkowej w ramieniu BI + bolus 1x/d + OAD – wartość uwzględniona w obliczeniach	41
Tabela 36.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD	41
Tabela 37.	Zmiana masy ciała względem wartości początkowej w ramieniu BI + bolus 1x/d + OAD – wartość uwzględniona w obliczeniach.....	41
Tabela 38.	Zmiana BMI dla BI + bolus 1x/d + OAD – wartość uwzględniona w obliczeniach	42
Tabela 39.	Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD w odniesieniu do hipoglikemii – dane z analizy klinicznej.....	42
Tabela 40.	Częstość występowania hipoglikemii w ramieniu BI + bolus 1x/d + OAD – wartość uwzględniona w analizie [epizody/100 PY]	42
Tabela 41.	Odsetek hipoglikemii nocnych wśród hipoglikemii łagodnych w ramieniu BI + bolus 1x/d + OAD	43
Tabela 42.	Efektywność interwencji dla porównania IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 1x/d + OAD – wartości uwzględnione w analizie podstawowej.....	43
Tabela 43.	Średnia zmiana poziomu HbA1c względem wartości początkowej w ramieniu IGlarLixi + OAD – wartość wykorzystana w obliczeniach dla porównania z BI + bolus 3x/d + OAD	44
Tabela 44.	Średnia zmiana masy ciała względem wartości początkowej w ramieniu IGlarLixi + OAD [kg] – wartość wykorzystana w obliczeniach dla porównania z BI + bolus 3x/d + OAD.....	44
Tabela 45.	Średnia częstość hipoglikemii objawowych w ramieniu IGlarLixi + OAD – wartość wykorzystana w obliczeniach dla porównania z BI + bolus 3x/d + OAD.....	44
Tabela 46.	Średnia częstość hipoglikemii ciężkich w ramieniu IGlarLixi + OAD – wartość uwzględniona dla porównania z BI + bolus 3x/d + OAD.....	44
Tabela 47.	Średni wzrost dla pacjentów – na podstawie danych GUS [25] oraz badania SoliMix [18].....	45
Tabela 48.	Zmiana BMI uwzględniona w obliczeniach – wartości dla porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD.....	45
Tabela 49.	Średnia częstość występowania hipoglikemii łagodnych w ramieniu IGlarLixi + OAD – wartość uwzględniona w analizie podstawowej dla porównania z BI + bolus 3x/d + OAD	45
Tabela 50.	Efektywność interwencji dla porównania IGlarLixi + OAD vs BI + bolus 3x/d + OAD – wartości uwzględnione w analizie podstawowej.....	46
Tabela 51.	Efektywność interwencji - zmiana HbA1c względem wartości początkowej – wartości uwzględnione w analizie	46
Tabela 52.	Efektywność interwencji - zmiana BMI względem wartości początkowej – wartości uwzględnione w analizie	47
Tabela 53.	Efektywność interwencji - częstość występowania hipoglikemii – wartości uwzględnione w analizie.....	47
Tabela 54.	Dobowa dawka IGlar stosowanej w preparacie Suliqua – wartość uwzględniona w analizie.....	51
Tabela 55.	Dobowa dawka insuliny bazalnej dla schematów MIX + OAD, IGlar + OAD oraz IDegAsp + OAD – wartości uwzględnione w analizie.....	51
Tabela 56.	Dobowa dawka insuliny dla schematu BI + bolus 1x/d + OAD – wartości uwzględnione w analizie.....	51
Tabela 57.	Dobowa dawka insuliny dla schematu BI + bolus 3x/d + OAD – wartości uwzględnione w analizie.....	52

Tabela 58.	Odsetek pacjentów stosujących SGLT-2.....	52
Tabela 59.	Dobowe dawki MET oraz preparatów z grupy SGLT-2	53
Tabela 60.	Dawkowanie insuliny na podstawie analizy wpływu na budżet [1] – analiza wrażliwości	54
Tabela 61.	Liczba pacjentów otrzymujących lek w danym wstrzykiwaczu w zależności od końcowej dawki leku – dane z raportu do badania LixiLan-L [17, 31].....	54
Tabela 62.	Udział w zużyciu poszczególnych wstrzykiwaczy – dane z badania LixiLan-L [17, 31].....	55
Tabela 63.	Udział w zużyciu poszczególnych wstrzykiwaczy – dane z dokumentu PBAC 2019 [32].....	55
Tabela 64.	Udział w zużyciu poszczególnych wstrzykiwaczy Suliqua – wartości uwzględnione w obliczeniach	56
Tabela 65.	Zużycie pasków diagnostycznych do pomiaru glukozy we krwi w ciągu roku – obliczenia własne na podstawie Zaleceń PTD	57
Tabela 66.	Roczne zużycie pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi dla poszczególnych schematów leczenia – wartości uwzględnione w analizie.....	57
Tabela 67.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w 2016 roku według GUS	58
Tabela 68.	Średni czas (dni) utrzymania się na terapii w czasie obserwacji – średnia (SD)– dane z badania Levin 2012 [36].....	59
Tabela 69.	Czas trwania leczenia w I linii uwzględniony w analizach opublikowanych na stronie AOTMiT.....	60
Tabela 70.	Czas terapii w I linii leczenia – założenia przyjęte w analizie	61
Tabela 71.	Wartości użyteczności dla T2DM raportowane w przeglądzie Zhou 2021 [45].....	61
Tabela 72.	Analizy ekonomiczne w T2DM odnalezione na stronie AOTMiT	62
Tabela 73.	Zakres użyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 – dane z analizy Ozempic 2020 [9].....	64
Tabela 74.	Zakres użyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 – na podstawie Ozempic 2020 [9].....	65
Tabela 75.	Zestaw użyteczności stanów zdrowia uwzględniony w analizie podstawowej – wartości domyślne modelu CORE z wersji 9.5.....	66
Tabela 76.	Porównanie zestawu użyteczności stanów zdrowia: przegląd Ozempic 2020 [9] vs wartości domyślne modelu CORE z wersji 9.5.....	67
Tabela 77.	Zestaw użyteczności stanów zdrowia przetestowany w analizie wrażliwości – wartości domyślne modelu CORE z wersji 9.0 oraz uwzględnione w analizie Ozempic 2020 [9]	68
	70
Tabela 79.	Średni koszt substancji czynnych na podstawie danych sprzedażowych – koszt za 100 jednostek.....	71
Tabela 80.	Średni koszt substancji czynnych na podstawie Obwieszczenia MZ – koszt za 100 jednostek.....	72
Tabela 81.	Koszt insuliny uwzględnionych w analizie oszacowane na podstawie danych sprzedażowych oraz Obwieszczenia MZ – koszt za 100 jednostek	73
Tabela 82.	Koszt OAD uwzględnionych w analizie oszacowane na podstawie danych sprzedażowych oraz Obwieszczenia MZ – koszt za 1 DDD	74
Tabela 83.	Odsetek osób w wieku 75 lat i starszych wśród pacjentów z cukrzycą -dane z aplikacji NFZ o zdrowiu. Cukrzyca [60].....	74
Tabela 84.	Odsetek osób w wieku 75 lat i starszych wśród pacjentów z T2DM – dane z AWA Abasaglar 2016 [61].....	74
Tabela 85.	Odsetek osób w wieku 75 lat i starszych wśród pacjentów z T2DM – wartość uwzględniona w obliczeniach.....	75
Tabela 86.	Koszty leków na podstawie Obwieszczenia MZ z uwzględnieniem odpłatności w ramach programu Lekki 75+	75
Tabela 87.	Koszt leków uwzględnionych w analizie oszacowane na podstawie danych sprzedażowych oraz Obwieszczenia MZ (z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia programu Lekki 75+).....	75
Tabela 88.	Koszty substancji uwzględnione w analizie	77
Tabela 89.	Koszt SGLT-2 uwzględniony w analizie wrażliwości	77
Tabela 90.	Koszt 1 paska diagnostycznego do oznaczania glukozy we krwi – wartości uwzględnione w obliczeniach.....	78
Tabela 91.	Roczne zużycie pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi w poszczególnych schematach leczenia – wartości uwzględnione w analizie.....	78

Tabela 92.	Koszty stanów zdrowia w 2014 roku w Polsce – Hałdaś 2015	79
Tabela 93.	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2014–2021 na podstawie danych GUS.....	80
Tabela 94.	Aktualne koszty stanów zdrowia w Polsce	80
Tabela 95.	Udział kosztów płatnika publicznego w kosztach z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów – AWA 176/2014.....	82
Tabela 96.	Koszty stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie podstawowej	83
Tabela 97.	Koszty stanów zdrowia – dane przyjęte w analizie wrażliwości.....	84
Tabela 98.	Koszty substancji stosowanych w pierwotnej i wtórnej profilaktyce chorób układu krążenia – koszt roczny	87
Tabela 99.	Średni koszt leków z grupy ACE-I / ARB – koszt roczny	87
Tabela 100.	Profilaktyka pierwotna i wtórna chorób układu krążenia – roczny koszt terapii	87
Tabela 101.	Profilaktyka pierwotna i wtórna chorób układu krążenia – odsetki pacjentów stosujących statyny i ACE-I/ARB	88
Tabela 102.	Koszty badań w ramach prewencji powikłań cukrzycowych.....	88
Tabela 103.	Pozostałe parametry dotyczące praktyki leczenia pacjentów z cukrzycą	88
Tabela 104.	Zmiana terapii pomiędzy poszczególnymi grupami insulin – dane z badania PDS [72]	89
Tabela 105.	Udziały schematów stosowanych po przerwaniu dotychczasowego leczenia	90
Tabela 106.	Sekwencje leczenia uwzględnione w analizie	91
Tabela 107.	Dawkowanie insulin uwzględnionych w kolejnych linii leczenia.....	92
Tabela 108.	Dawkowanie schematu BI + bolus 3x/d w kolejnej linii leczenia – scenariusze uwzględnione w analizie	92
Tabela 109.	Dawkowanie OAD uwzględnione w kolejnych liniach leczenia.....	93
Tabela 110.	Parametry dotyczące rynku pracy w Polsce	93
Tabela 111.	Utrata produktywności – dane uwzględnione w analizie.....	93
	96
	96
	97
	97
	98
	98
	99
	99
	99
	100
	100
	100
	100
	101
	101
	101
	102
	102
	102
	102
	103
	103

[REDACTED]	103
[REDACTED]	104
[REDACTED]	104
[REDACTED]	104
[REDACTED]	105
[REDACTED]	105
[REDACTED]	106
[REDACTED]	106
[REDACTED]	106
[REDACTED]	106
[REDACTED]	107
[REDACTED]	107
[REDACTED]	107
[REDACTED]	107
[REDACTED]	108
[REDACTED]	108
[REDACTED]	109
[REDACTED]	109
[REDACTED]	109
[REDACTED]	109
[REDACTED]	110
[REDACTED]	110
[REDACTED]	111
[REDACTED]	111
[REDACTED]	111
[REDACTED]	112
[REDACTED]	112
[REDACTED]	113
[REDACTED]	113
[REDACTED]	113
[REDACTED]	114

[REDACTED]	114
[REDACTED]	114
[REDACTED]	115
[REDACTED]	115
[REDACTED]	116
[REDACTED]	116
[REDACTED]	116
[REDACTED]	116
[REDACTED]	117
[REDACTED]	117
[REDACTED]	120
[REDACTED]	122
[REDACTED]	125
[REDACTED]	127
[REDACTED]	129
[REDACTED]	132
[REDACTED]	135
[REDACTED]	137
Tabela 175. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	138
[REDACTED]	140
[REDACTED]	141
[REDACTED]	143
[REDACTED]	144
[REDACTED]	145
[REDACTED]	146
[REDACTED]	147
[REDACTED]	149
[REDACTED]	150
[REDACTED]	151

[REDACTED]	153
[REDACTED]	154
[REDACTED]	155
[REDACTED]	157
[REDACTED]	158
[REDACTED]	160
[REDACTED]	161
[REDACTED]	161
[REDACTED]	162
[REDACTED]	163
[REDACTED]	165
[REDACTED]	166
[REDACTED]	167
[REDACTED]	168
[REDACTED]	169
[REDACTED]	171
[REDACTED]	172
[REDACTED]	174
[REDACTED]	175
[REDACTED]	176
[REDACTED]	178
[REDACTED]	179
[REDACTED]	180
[REDACTED]	182
[REDACTED]	183
[REDACTED]	183
Tabela 212. Porównanie wyników QALY zidentyfikowanych analiz ekonomicznych z wynikami niniejszej analizy	185
Tabela 213. Zestawienie wartości R ² dla przeprowadzonych walidacji	187
[REDACTED]	189

[REDACTED]	123
[REDACTED]	123
[REDACTED]	124
[REDACTED]	124
[REDACTED]	125
[REDACTED]	126
[REDACTED]	126
[REDACTED]	127
[REDACTED]	128
[REDACTED]	128
[REDACTED]	129
[REDACTED]	129
[REDACTED]	130
[REDACTED]	131
[REDACTED]	131
[REDACTED]	132
[REDACTED]	133
[REDACTED]	133
[REDACTED]	134
[REDACTED]	134
[REDACTED]	135
[REDACTED]	136
[REDACTED]	136
[REDACTED]	137

SPIS RYSUNKÓW



Rysunek 1. Kolejne etapy leczenia uwzględnione w analizie	22
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych.....	217
Rysunek 3. Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	218
Rysunek 4. Schemat selekcji badań dotyczących czasu trwania leczenia	220

12. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 219.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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. 3.9.5
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1, A.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
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. 3.9.5
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
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań (...)	Dokumenty elektroniczne, umożliwiające powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań stanowią 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 (...)	Rozdz. 3.9.5
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdz. 3.9.5

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
	
§ 5.6	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="539 521 986 734">1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia <li data-bbox="539 745 986 857">2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) <li data-bbox="539 869 986 1016">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.
<p>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.</p>	<p>Rozdz. 4.2.1, Rozdz. 4.2.2</p>
§ 5.7	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p>Rozdz. 2.10</p>
§ 5.8	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p>Rozdz. 3.8</p>
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	
<p>2. uzasadnienie zakresów zmienności</p>	<p>Rozdz. 5</p>
<p>3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej</p>	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<p>1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</p>	
<p>2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</p>	<p>Rozdz. 2.5</p>
§ 5.11	
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.</p>	<p>Rozdz. 2.6</p>
§ 5.12	
<p>Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.</p>	<p>Rozdz. A.1.1</p>

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;	Rozdz. 10
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed [44],
- Cochrane [85],
- ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) [86],
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [87],
- AOTMiT [88],
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [89].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 220). W kolejnej tabeli zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed oraz Cochrane (Tabela 221).

Tabela 220.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – IGlaxLixi; • Populacja z cukrzycą typu 2; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inny typ publikacji (nie analiza ekonomiczna); • Interwencja inna niż IGlaxLixi; • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia.

Tabela 221.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	PubMed	Cochrane
#1	iglarixi OR suliqwa OR soliqua OR lixilan OR (insulin glargine AND lixisenatide)	3 657	161
#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"	1 723 229	66 741
#3	#1 AND #2	374	2

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	PubMed	Cochrane
Data przeszukania: 02.03.2022 r.			

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach informacji medycznej wraz z liczbą odnalezionych pozycji i liczbą włączonych pozycji do analizy pełnych tekstów przedstawiono poniżej (Tabela 222).

Tabela 222.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, PBAC)

Baza danych	Słowo klucz	Filtr	Liczba rekordów	
			Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT [88]	IGlarLixi		0	0
	Suliqwa	-	0	0
	Łącznie niepowtarzające się		0	0
NICE [87]	IGlarLixi		8	0
	Suliqwa	-	12	1
	Łącznie niepowtarzające się		20	1
ISPOR [86]	IGlarLixi	Economic evaluation: Cost-comparison, Effectiveness, Utility, Benefit Analysis	3	3
	Suliqwa		0	0
	Łącznie niepowtarzające się		3	3
PBAC [89]	Soliqwa	Public Summary Documents by Product	2	2
Łącznie (niepowtarzające się)			25	6
Data przeszukania: 02.03.2022 r.				

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 401 pozycji: 374 oraz 2 pozycje zostało odnalezionych odpowiednio w PubMed i Cochrane, zaś 25 pozycji w pozostałych bazach informacji medycznych oraz na stronach agencji HTA. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 13 analiz z bazy PubMed natomiast z bazy Cochrane żadnej. Z pozostałych baz do dalszej analizy zakwalifikowano 6 pozycji. Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 2).

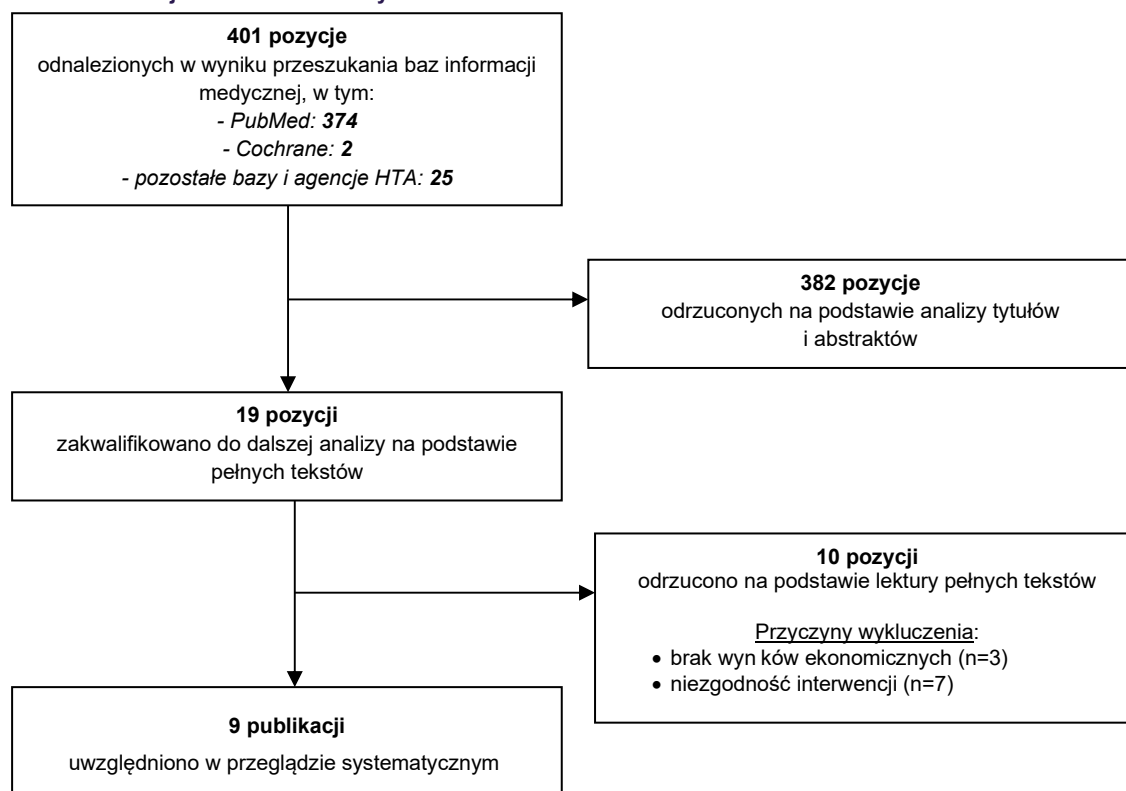
Analiza ekonomiczna Pöhlmann 2019_W [38] została odnaleziono w bazie PubMed i dotyczyła pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących insuliny bazalne z niekontrolowanym poziomem glikemii we Włoszech. Interwencję w tej analizie stanowiła IDegLira, natomiast komparatorem był IGlarLixi. Analiza zawierała założenia modelu i dane informujące o efektach zdrowotnych, o kosztach i wynikach inkrementalnych porównania IDegLira vs IGlarLixi. Na stronie bazy ISPOR odnaleziono abstrakt Montagnoli 2018 [39] z wystąpienia konferencyjnego, który zawierał dane z analizy ekonomicznej

Pöhlmann 2019_W [38]. Ten sam autor był twórcą analogicznej analizy ekonomicznej w populacji pacjentów z T2DM w Czechach - Pöhlmann 2019_Cz [40]. W tej analizie porównanie IDegLira zostało przeprowadzone osobno dla IGLarLixi w dawce 100 IU/ml + 33,33 µg/ml oraz IGLarLixi: 100 IU/ml + 50 µg/ml. Również odnaleziono doniesienie konferencyjne Russel-Szymczyk 2018 [41] w bazie ISPOR zawierające najważniejsze wyniki z wyżej wspomnianej analizy ekonomicznej. Na stronie ISPOR znajdował się kolejny abstrakt Hvid 2018 [43] zawierający wyniki ekonomiczne dla porównania IDegLira vs IGLarLixi w populacji pacjentów z brakiem kontroli T2DM przy jednoczesnym stosowaniu metforminy i insuliny bazalnej w Danii. W krótkim doniesieniu konferencyjnym znajdowały się dane inkrementalne oraz ICUR. Z bazy PubMed zakwalifikowano do analizy pełnych tekstów publikację Ericsson 2018 [79], która dotyczyła pacjentów ze Szwecji z niekontrolowaną T2DM stosujących insulinę bazalną. Pozycja zawierała założenia i wyniki analizy ekonomicznej porównania liraglutylu 1,8 mg z liksysenatydem w dawce 20 µg. Obie substancje były podawane łącznie z insuliną bazalną – IGLar. W bazie PubMed znalazł się kompletny raport CADTH 2019 [78] zawierający dokumentację refundacyjną IGLarLixi w populacji pacjentów z T2DM z brakiem kontroli glikemii przy stosowaniu insuliny bazalnej z lub bez metforminy. Raport zawiera wyniki analizy ekonomicznej złożonej do CADTH oraz wyniki po korekcie kanadyjskiej agencji. Odnaleziona publikacja McCrimmon 2021 [42] zawiera wyniki analizy ekonomicznej dla porównania IGLarLixi z BI w połączeniu z liraglutylem, IGLar w połączeniu dulaglutylem oraz z dostępnymi w jednym wstrzykiwaczu insuliną degludec w połączeniu z liraglutylem w populacji pacjentów leczonych z powodu T2DM i z brakiem kontroli glikemii pomimo leczenia insuliną bazową oraz metforminą. W bazie NICE odnaleziono raport refundacyjny IGLarLixi we wskazaniu pacjentów z T2DM stosujących insuliny bazalne i brakiem kontroli glikemii oceniany przez szkocką agencję – SMC 2019 [80]. Raport zawiera założenia modelu oraz wyniki ekonomiczne dla porównania interwencji z trzema komparatorami.

Następujące analizy odnalezione w bazie PubMed: Men 2020 [90], Alemayehu 2018 [91], Tzanetakos 2018 [92], Baptista 2017 [93], Huetson 2015 [94], Suh 2011 [95] i Warren 2004 [96] zostały odrzucone ze względu na brak zgodności interwencji. Publikacja Evans 2018 [97] wyszukana w bazie PubMed nie zawierała danych dotyczących analizy ekonomicznej, zatem również została odrzucona. Z australijskiej bazy PBAC do analizy pełnych tekstów włączono dwa raporty odnoszące się do interwencji IGLarLixi w populacji pacjentów z T2DM z niekontrolowaną glikemią: PBAC 2018 [98] i PBAC 2019 [32]. Oba raporty nie zawierają wyników w zakresie efektów zdrowotnych i z tego względu pozycje te nie mogły być uwzględnione w kolejnym etapie pracy.

W związku z powyższym, należy uznać, że w ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego zidentyfikowano 9 analiz ekonomicznych poświęconych ocenianej technologii medycznej stosowanej we wskazaniu będącym przedmiotem analizy, w tym jedną analizę, w której przeprowadzono obliczenia dla porównania uwzględnionego w niniejszej analizie (Tabela 233).

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród pacjentów z T2DM przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed [44] (w tym MEDLINE). Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych, a także wykorzystaną strategię wyszukiwania zaprezentowano w tabelach poniżej (Tabela 223, Tabela 224).

Tabela 223.
Kryteria włączenia i wykluczenia przeglądów systematycznych raportujących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z T2DM

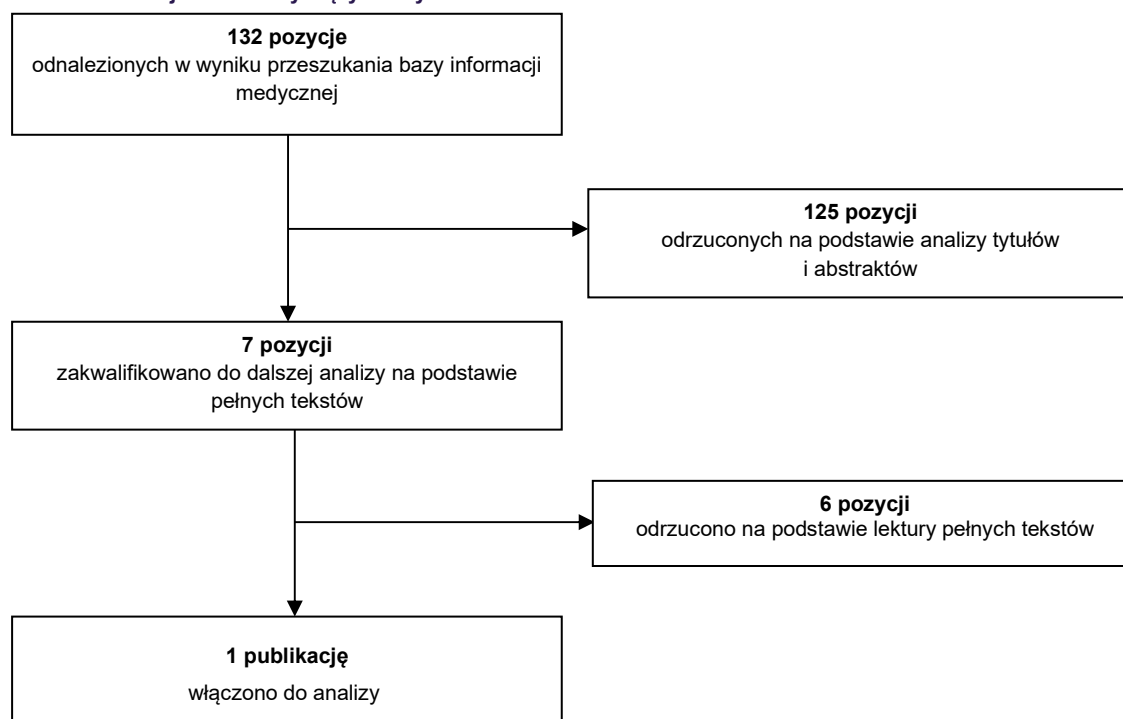
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja pacjentów z T2DM; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D lub standardowo przyjętych metod handlowania czasem lub metoda loterii; • Badania zawierające przeglądy systematyczne; • Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię 	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja rasy innej niż kaukaska; • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów; • Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu; • Brak możliwości implementacji danych w modelu.

Tabela 224.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	PubMed
#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)	17 929
#2	diabetes OR myocardial infarction OR MI OR coronary artery disease OR CAD OR angina OR AP OR heart failure OR HF OR CHF OR stroke OR Peripheral vascular disease OR PVD OR nephropathy OR microalbuminuria OR proteinuria OR end-stage renal disease OR ESRD OR hemodialysis OR dialysis OR ((renal OR kidney) AND (transplant OR transplantation)) OR retinopathy OR BDR or PDR OR severe visual loss OR SVL OR cataract OR neuropathy OR ulcer OR amputation OR hypoglycemic OR hypoglycemia OR edema	5 197 900
#3	review AND systematic	451 618
#4	"2016"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]	7 727 205
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	132
Data przeszukania: 16.12.2021 r.		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 132 publikacje. W kolejnym etapie na podstawie tytułów i abstraktów odrzucono 125 publikacji. Spośród 7 pełnych testów do dalszej analizy zakwalifikowano 1 publikację. Schemat publikacji włączonych do analizy zaprezentowano poniżej (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia



A.1.3. Czas trwania leczenia

W celu określenia czasu trwania leczenia z zastosowaniem IGLarLixi dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących czasu trwania leczenia zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 225). W kolejnej tabeli zamieszczono strategie wyszukiwania badań w bazie PubMed (Tabela 226).

Tabela 225.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz dotyczących czasu trwania leczenia

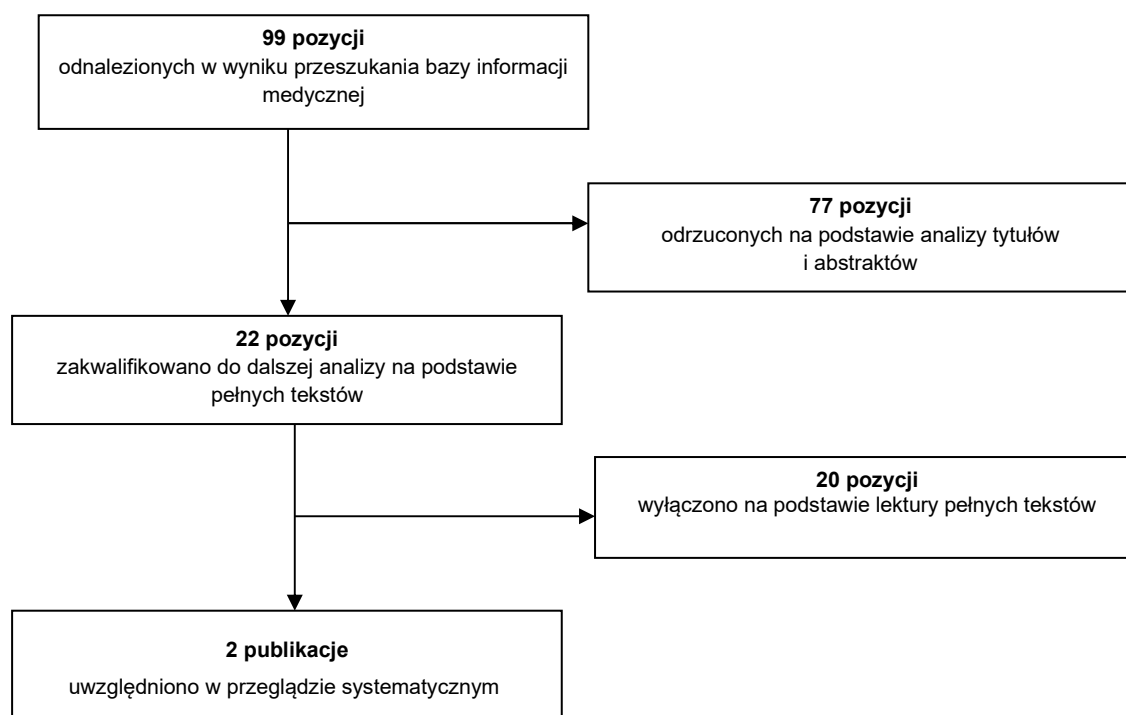
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja z cukrzycą typu 2, • Badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej; • Interwencja – BI + GLP-1. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania nie przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, • Brak informacji dotyczącej czasu trwania leczenia • Interwencja inna niż BI + GLP-1; • Niezgodna populacja.

Tabela 226.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących czasu trwania leczenia w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	PubMed
#1	iglarlix OR suliqua OR soliqua OR lixilan	3 575
#2	"basal insulin" OR long-acting	33 411
#3	"insulin glargine" OR glargine OR lantus OR toujeo OR basaglar OR abasaglar OR optisulin	3 257
#4	"insulin detemir" OR detemir OR levemir	1 075
#5	"insulin degludec" OR degludec OR Tresiba	741
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	34 803
#7	lixisenatide OR liraglutide OR exenatide OR albiglutide OR tasoglutide	6 466
#8	dulaglutide OR semaglutide	1 035
#9	GLP-1 OR GLP1 or "glucagon-like peptide 1"	18 718
#10	#7 OR #8 OR #9	20 403
#11	(epidemiol* OR cross-section OR cross-sectional OR register OR longitudinal OR population-based OR "population based" OR prospective OR retrospective OR registry OR registries OR observational OR database) AND (phase-IV OR "phase IV" OR "phase 4" OR phase-4 OR "post marketing") OR "real-world"	60 419
#12	(#6 AND #10) AND #11	99
Data przeszukania: 30.09.2021 r.		

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 99 pozycji: Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 22 analizy. Ze względu na niezgodność interwencji odrzucono 18 pozycji, natomiast ze względu na typ publikacji odrzucono 2 pozycje (przeglądy). Ostatecznie do dalszej analizy włączono 2 badania: Levin 2012 [36] oraz Lin 2016 [37]. Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Schemat selekcji badań dotyczących czasu trwania leczenia



A.2. Charakterystyka populacji – dane szczegółowe

A.2.1. Dane demograficzno-kliniczne

W ramach analizy klinicznej odnaleziono 2 badania z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IGlaxLixi w populacji docelowej niniejszej analizy (badanie LixiLan-L [17, 99] oraz badanie SoliMix [18]). W badaniu LixiLan-L dokonano bezpośredniego porównania IGlaxLixi z IGlax, natomiast w badaniu SoliMix dokonano porównania IGlaxLixi z MIX.

W powyższych badaniach raportowano charakterystyki początkowe pacjentów, w tym wiek, płeć, czas trwania T2DM oraz początkowy poziom BMI i HbA1c. Poniżej zestawiono uwzględnione badania wraz z raportowanymi w nich charakterystykami (Tabela 227).

Tabela 227.
Charakterystyka początkowa pacjentów – dane z badań: SoliMix [18] oraz LixiLan-L [17, 99]

Badanie	Terapia	Liczba pacjentów	Odsetek mężczyzn	Średni wiek [lata (SD ^a)]	Średni czas trwania T2DM [lata (SD ^a)]	Średni poziom BMI [kg/m ² , SD ^a]	Średni poziom HbA1c [%], SD ^a]
LixiLan-L	IGlarLixi + OAD	367	45,0%	60 (9)	12 (7)	31,13 (4,25)	8,07 (0,68)
	IGlar + OAD	369	48,5%	60 (9)	12 (7)	30,96 (4,15)	8,08 (0,73)

Badanie	Terapia	Liczba pacjentów	Odsetek mężczyzn	Średni wiek [lata (SD ^a)]	Średni czas trwania T2DM [lata (SD ^a)]	Średni poziom BMI [kg/m ² , SD ^a]	Średni poziom HbA1c [%], SD ^a]
SoliMix	IGlarLixi + OAD	443	50,6%	60 (10)	13 (7)	29,70 (4,70)	8,61 (0,67)
	MIX + OAD	444	49,1%	60 (10)	13 (7)	30,00 (5,10)	8,57 (0,65)

a) odchylenie standardowe

Wartości parametrów wyszczególnionych w tabeli powyżej w obu badaniach są zbliżone. U pacjentów zakwalifikowanych do badania LixiLan-L odnotowano wyższy początkowy poziom BMI (31,14 kg/m²), natomiast u pacjentów zakwalifikowanych do badania SoliMix odnotowano wyższy początkowy poziom HbA1c (8,59%). Szczegóły odnośnie uśrednionych wartości powyższych parametrów zamieszczono poniżej (Tabela 228).

Tabela 228.
Charakterystyka początkowa pacjentów – wartości średnie z badań: SoliMix [18] i LixiLan-L [17, 99]

Badanie	Liczba pacjentów	Odsetek mężczyzn	Średni wiek [lata (SD ^a)]	Średni czas trwania T2DM [lata (SD ^a)]	Średni poziom BMI [kg/m ² , SD ^a]	Średni poziom HbA1c [%], SD ^a]
LixiLan-L	736	46,7%	60 (9)	12 (7)	31,14 (4,20)	8,08 (0,71)
SoliMix	887	49,8%	60 (10)	13 (7)	29,90 (4,90)	8,59 (0,66)
Średnia z badań: LixiLan-L oraz SoliMix	1 623	48,4%	60 (10)	13 (7)	30,44 (4,67)	8,36 (0,73)

W wyniku niesystematycznego przeszukania zasobów sieci Internet odnaleziono trzy wieloośrodkowe badania obserwacyjne, w których raportowano charakterystyki demograficzne pacjentów z T2DM w Polsce: DEPAC (Andel 2008 [23]), PDRA (Witek 2012 [22]) oraz OPTIMO (Jankowski 2011 [100]). Dodatkowo otrzymano od Zamawiającego wyniki badania dziennikowego *Patient Diary Study* [72].

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

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

W badaniu DEPAC poddano ocenie poziom opieki diabetologicznej w kilku państwach europejskich (Czechy, Estonia, Węgry, Łotwa, Litwa, Polska, Słowacja i Słowenia). Badanie objęło 10 930 pacjentów z 258 klinik, w tym 2497 z T1DM i 8231 z T2DM. Pacjenci z Polski stanowili najliczniejszą

grupę – 4420 chorych. Do badania włączono pacjentów chorujących na cukrzycę od co najmniej roku, którym wykonano pomiar poziomu HbA1c w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem obserwacji.

Badanie *Patient Diary Study* (badanie PDS) było badaniem syndykatowym wykorzystującym metodę dzienniczkową. [REDACTED]

[REDACTED] Celem badania było m.in. rozpoznanie zachowań terapeutycznych lekarzy w zakresie częstości stosowania poszczególnych rodzajów insulin, identyfikacja schematów dawkowania oraz częstości łączenia różnych grup insulin i ich marek w terapii skojarzone. Dodatkowo, oceniono także zależności stosowanych opcji terapeutycznych od cech pacjentów, takich jak zmienne demograficzne (wiek, płeć), występowanie schorzeń współistniejących, stopień zaawansowania choroby oraz etap choroby.

Charakterystyki demograficzne pacjentów z opisanych wyżej badań przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 229). Charakterystyki pacjentów z badań obserwacyjnych nie różniły się znacząco od charakterystyk pacjentów z badań RCT. Jedyną zaobserwowaną różnicę stanowił średni czas trwania T2DM – maksymalny czas trwania T2DM w porównywanych badaniach wyniósł 10 lat. Jednak należy podkreślić, że w badaniach uwzględnionych w tabeli poniżej czas trwania T2DM dotyczył wszystkich pacjentów z T2DM, natomiast w badaniach randomizowanych uwzględnieni byli wyłącznie pacjenci po niepowodzeniu leczenia BI + OAD.

Tabela 229.
Charakterystyki pacjentów z badań obserwacyjnych

Badanie	Liczba pacjentów z T2DM	Odsetek mężczyzn	Średni wiek [lata]	Średni czas trwania T2DM [lata]	Średni poziom BMI [kg/m ²]	Średni poziom HbA1c [%]
PDS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PDRA	6 119	44,6%	64	10	31,28	7,33
OPTIMO	8 842	46,1% ^a	61 ^a	–	–	7,10 ^{a,b}
DEPAC	8 231	47,3%	62	10	30,60	7,70

a) łącznie T1DM i T2DM; b) mediana

Odsetki osób palących w populacji T2DM raportowano w badaniach DEPAC oraz OPTIMO (odpowiednio 18,8% i 13,1%). Ze względu na stosunkowo dużą różnicę pomiędzy raportowanymi odsetkami, konserwatywnie przyjęto wartość wyższą raportowaną w badaniu DEPAC. Za przyjęciem tego założenia przemawia także fakt, że odsetek z badania DEPAC dotyczy wyłącznie pacjentów z T2DM, podczas gdy w badaniu OPTIMO uwzględniono pacjentów z wszystkimi rodzajami cukrzycy.

W zakresie parametrów, których nie raportowano w odnalezionych badaniach (liczba palonych papierosów dziennie, spożycie alkoholu) przyjęto wartości domyślne modelu CORE. Wartości finalne przyjęte w analizie podstawowej zaznaczono pogrubionym drukiem (Tabela 230).

Tabela 230.
Średnie wartości pomiarów parametrów z zakresu czynników ryzyka według badań obserwacyjnych

Parametr	DEPAC ^a	PDRA ^b	OPTIMO ^c	CORE
SBP [mm Hg]	141	139,8 (18,7)	136	■
DBP [mm Hg]	-	-	-	■
TC [mg/dl]	208,4	195,7 (44,9)	208,8	■
HDL [mg/dl]	49,1	50,3 (19,7)	42,5	■
LDL [mg/dl]	120,3	112,1 (38,3)	135,3	■
TRIG [mg/dl]	187,77	172,7 (142,6)	150,6	■
eGFR [ml/min/1,73m ²]	-	-	-	■
HAEM [g/dl]	-	-	-	■
WBC [10 ⁶ /l]	-	-	-	■
Heart rate [uderzenia/min]	-	-	-	■
WHR	-	-	-	■
uACR [mg/mmol]	-	-	-	■
Serum Creatinine [mg/dl]	-	-	-	■
Serum Albumin [g/dl]	-	-	-	■
Odsetek palaczy	18,8%	-	13,1%	■
Liczba palonych papierosów dziennie	-	-	-	■
Konsumpcja alkoholu	-	-	-	■

a) wartość średnia; b) wartość średnia (SD); c) mediana; oz – uncja (1 uncja ≈ 28,35 g)

PODSUMOWANIE

Dane raportowane w odnalezionych badaniach obserwacyjnych oraz badaniu PDS obejmują populację znacznie szerszą niż populacja docelowa niniejszej analizy, natomiast w wymienionych badaniach randomizowanych oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IGlaxLixi w populacji docelowej analizy. Zatem badania SoliMix oraz LixiLan-L najlepiej przybliżają charakterystykę osób z analizowanej populacji, w związku z czym zostały uwzględnione jako podstawowe źródło danych w zakresie omawianych parametrów.

Jednocześnie w badaniach randomizowanych nie raportowano danych w odniesieniu do czynników ryzyka. Wobec tego do określenia parametrów związanych z czynnikami ryzyka skorzystano z odnalezionych badań obserwacyjnych. Tylko w badaniu PDRA raportowano średnie wartości pomiarów poszczególnych parametrów wraz z odchyleniami standardowymi. Dane te przyjęto jako główne źródło danych odnośnie wartości czynników ryzyka w analizie. W pozostałych badaniach raportowano wyłącznie wartości średnie (DEPAC) lub mediany (OPTIMO).

A.2.2. Częstości powikłań

Dane dotyczące częstości występowania powikłań uzyskano na podstawie kompilacji odsetków z opisanych wyżej badań obserwacyjnych, badań RCT (tylko w badaniu SoliMix [18] raportowano dane odnośnie częstości występowania powikłań u pacjentów), dodatkowych danych z badania PDS, bazy BASIW oraz z odnalezionego raportu i aplikacji NFZ o zdrowiu. Cukrzyca.

Analizy przeprowadzone w ramach bazy BASIW (Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych) wykonano na podstawie zbiorów danych dotyczących zrealizowanych i rozliczonych świadczeń (za lata 2009–2018), danych o zrealizowanych refundowanych receptach (za lata 2013–2018) NFZ oraz bazy danych zawierającej informacje o zgonach pacjentów. Wyjściowy zbiór pacjentów został określony na podstawie rozpoznań E10-E14 zaraportowanych jako rozpoznanie główne lub współistniejące.

W raporcie NFZ o zdrowiu. Cukrzyca przedstawiono statystyki dotyczące m.in.: epidemiologii cukrzycy w Polsce oraz na świecie, epidemiologię rejestrowaną, informacje o udzielonych świadczeniach, realizacji recept na leki refundowane stosowane w cukrzycy, przewlekłych powikłaniach cukrzycy i chorobach współistniejących. Informacje zaprezentowane w aplikacji dotyczą lat 2013–2019.

Ze względu na fakt, że każde źródło danych raportowało różne powikłania, skompilowano je w taki sposób, aby w możliwie jak najszerszym zakresie móc wykorzystać je w modelu.

W poniższej tabeli (Tabela 231) zestawiono częstości występowania powikłań w odnalezionych badaniach.

Tabela 231.
Częstość występowania powikłań T2DM według odnalezionych badań

Komplikacje	DEPAC	PDRA	OPTIMO	BASIW	Raport NFZ o zdrowiu. Cukrzyca	PDS	SoliMix	CORE
Schorzenia sercowo-naczyniowe								
Zawał mięśnia sercowego	12,40%	-	7,90%	-	1,14%	■	-	■
Dławica piersiowa	31,00%	-	-	-	14,36%	■	-	■
Choroba naczyń obwodowych	15,60%	11,00%	-	-	-	■	1,24%	■
Udar mózgu	7,20%	-	5,30%	-	1,71%	■	0,23%	■
Niewydolność serca	-	-	-	-	-	■	2,14%	■
Migotanie przedsionków	-	-	-	-	-	■	-	■
Przerost lewej komory serca	-	-	-	-	-	■	-	■
Schorzenia nerek								
Mikroalbuminuria	-	-	-	-	-	■	-	■
Białkomocz	-	-	-	-	-	■	-	■

Komplikacje	DEPAC	PDRA	OPTIMO	BASIW	Raport NFZ o zdrowiu. Cukrzyca	PDS	SoliMix	CORE
Schyłkowa niewydolność nerek	0,47%	-	-	-	-	█	-	█
Retinopatie								
Retinopatia nieproliferacyjna	-	-	-	-	-	█	-	█
Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa	-	-	-	-	-	█	-	█
Ciężka utrata wzroku	0,34%	-	-	-	-	█	-	█
Obrzęk plamki	-	-	-	-	-	█	-	█
Zaćma	-	-	-	-	9,20%	█	-	█
Inne								
Owrodzenie stopy	3,00% ^a	2,70% ^b	-	4,88%	-	█	-	█
Amputacja	1,70%	-	-	-	0,30%	█	-	█
Neuropatia	31,00%	32,50%	-	1,42%	-	█	27,73%	█

a) „foot ulcer”; b) „diabetic foot”; c) „zespół stopy cukrzycowej”

Za główne źródło danych przyjęto badanie PDS, ze względu na fakt, iż w największym stopniu oddaje ono specyfikę populacji docelowej niniejszej analizy – raportowane częstości powikłań dotyczą wyłącznie pacjentów poddawanych insulinoterapii. W przypadku, gdy w badaniu PDS nie raportowano wybranego powikłania, przyjmowano częstość maksymalną raportowaną w pozostałych źródłach. W przypadku powikłań, których nie raportowano w żadnym z odnalezionych badań, przyjmowano wartości domyślnie modelu CORE. Dla porównań, w których efektywność kliniczną określono z uwzględnieniem badania SoliMix (tj. porównania z MIX oraz porównania z BI + bolus 1x/d) podstawowym źródłem danych w zakresie częstości występowania powikłań stanowiło wspomniane badanie, a dopiero w drugiej kolejności badanie PDS. Dalszy algorytm wyboru źródeł danych wejściowych jest taki, jak dla reszty porównań. W tabeli poniżej zestawiono częstości występowania powikłań uwzględnione w analizie dla każdego z porównań (Tabela 232).

Tabela 232.
Częstości występowania powikłań – wartości uwzględnione w analizie

Komplikacje	Porównanie				
	vs MIX	vs LAA	vs Ryzodeg	vs BI + bolus 1x/d	vs BI + bolus 3x/d
Schorzenia sercowo-naczyniowe					
Zawał mięśnia sercowego	█	█	█	█	█
Dławica piersiowa	█	█	█	█	█
Choroba naczyń obwodowych	█	█	█	█	█
Udar mózgu	█	█	█	█	█
Niewydolność serca	█	█	█	█	█
Migotanie przedsionków	█	█	█	█	█
Przerost lewej komory serca	█	█	█	█	█

Komplikacje	Porównanie				
	vs MIX	vs LAA	vs Ryzodeg	vs BI + bolus 1x/d	vs BI + bolus 3x/d
Schorzenia nerek					
Mikroalbuminuria	■	■	■	■	■
Białkomocz	■	■	■	■	■
Schyłkowa niewydolność nerek	■	■	■	■	■
Retinopatie					
Retinopatia nieproliferacyjna	■	■	■	■	■
Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa	■	■	■	■	■
Ciężka utrata wzroku	■	■	■	■	■
Obrzęk plamki	■	■	■	■	■
Zaćma	■	■	■	■	■
Inne					
Owrodzenie stopy	■	■	■	■	■
Amputacja	■	■	■	■	■
Neuropatia	■	■	■	■	■

A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 233.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Pöhlmann 2019_W [38]	T2DM z brakiem kontroli na insulinie bazalnej	IDegLira vs IGlarLixi	IQVIA CORE Diabetes Model, CUA	Dożywotni	Włochy, perspektywa płatnika publicznego	<u>LY</u> : IDegLira: 14,58; IGlarLixi: 14,49; Różnica LY: 0,09; <u>QALY</u> : IDegLira: 9,35; IGlarLixi: 9,23; Różnica QALY: 0,13; <u>Koszty</u> : IDegLira: 62 886 EUR; IGlarLixi: 61 956 EUR; Różnica kosztów: 930 EUR; <u>ICUR</u> = 7 368 EUR/QALY	3% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Montagnoli^a 2018 [39]	T2DM z brakiem kontroli na insulinie bazalnej	IDegLira vs IGlarLixi	IQVIA CORE Diabetes Model	Dożywotni	Włochy, perspektywa płatnika publicznego	IDegLira vs IGlarLixi Różnica LY: 0,09; Różnica QALY: 0,13; Różnica kosztów: 930 EUR; <u>ICUR</u> = 7 386 EUR/QALY (7386 EUR/QALY)	b.d.
Pöhlmann 2019_Cz [40]	T2DM z brakiem kontroli na insulinie bazalnej	IDegLira vs IGlarLixi	IQVIA CORE Diabetes Model, CUA	Dożywotni	Czechy perspektywa płatnika publicznego	Porównanie dla IGlarLixi 33,33 µg: <u>LY</u> : IDegLira: 13,92; IGlarLixi: 13,81; Różnica LY: 0,11; <u>QALY</u> : IDegLira: 8,98; IGlarLixi: 8,84; Różnica QALY: 0,14; <u>Koszty</u> : IDegLira: 878 839 CZK; IGlarLixi: 784 810 CZK; Różnica kosztów: 94 029 CZK; <u>ICUR</u> = 695 998 CZK/QALY Porównanie dla IGlarLixi 50 µg: <u>LY</u> : IDegLira: 13,92; IGlarLixi: 13,81; Różnica L: 0,11; <u>QALY</u> : IDegLira: 8,98; IGlarLixi: 8,84; Różnica QALY: 0,14; <u>Koszty</u> : IDegLira: 878 839 CZK; IGlarLixi: 831 781 CZK; Różnica kosztów: 47 058 CZK; <u>ICUR</u> = 348 323 CZK/QALY	3% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Russel-Szymczyk^a 2018 [41]	T2DM z brakiem kontroli na insulinie bazalnej	IDegLira vs IGlarLixi	IQVIA CORE Diabetes Model	Dożywotni	Czechy perspektywa płatnika publicznego	IDegLira vs IGlarLixi Różnica LY: 0,20 Różnica QALY: 0,14; Różnica kosztów: 94 029 CZK; <u>ICUR</u> = 695 998 CZK/QALY / 348 222 CZK/QALY ^b	b.d.

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Ericsson 2018 [79]	T2DM z brakiem kontroli na insulinie bazalnej	Lira + IGLar vs Lixi ^c + IGLar	Cohort Model of Type 2 Diabetes, CUA	40 lat	Szwecja, perspektywa płatnika publicznego	<p><u>LY</u>: Lira + IGLar: 13,35; Lixi + IGLar: 13,17; Różnica LY: 0,18; <u>QALY</u>: Lira + IGLar: 6,57; Lixi + IGLar: 5,71; Różnica QALY: 0,86; <u>Koszty</u>: Lira + IGLar: 756 766 SEK; Lixi + IGLar: 730 352 SEK; Różnica kosztów: 26 414 SEK; <u>ICUR</u> = 30 802 SEK/QALY; <u>ICER</u> = 149 609 SEK/LY</p>	3% dla kosztów i efektów zdrowotnych
CADTH 2019 [78]	T2DM z brakiem kontroli na insulinie bazalnej z lub bez MET	IGlarLixi ^d ± MET vs BI + bolus 3x/d ± MET	UKPDS-OM2, CUA	25 lat, cykl - 1 rok	Kanada, perspektywa płatnika publicznego	<p>Analiza złożona do CADTH: <u>QALY</u>: IGLarLixi: 12,12; BI: 12,02, Różnica QALY: 0,0992; <u>Koszty</u>: IGLarLixi: 100 970 USD; BI: 118 868 USD; Różnica kosztów: -17 898 USD; <u>ICUR</u>: Dominant</p> <p>Wyniki po korekcie CADTH: <u>QALY</u>: IGLarLixi: 12,04; BI: 11,98; Różnica QALY: 0,0642; <u>Koszty</u>: IGLarLixi: 101 064 USD; BI: 90 100 USD; Różnica kosztów: 10 964 USD; <u>ICUR</u>= 170 875 USD</p>	1,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Hvid^a 2018 [43]	T2DM z brakiem kontroli na MET i insulinie bazalnej	IDegLira vs IGLarLixi	IQVIA CORE Diabetes Model (mikrosymulacyjny + Markowa), CUA	Długoterminowy	Dania, perspektywa płatnika publicznego	<p>Różnica LY: 0,08; Różnica QALY: 0,12; Różnica kosztów: 13 830 DKK; <u>ICUR</u> = 182 451 DKK</p>	b.d.
SMC 2019 [80]	T2DM z brakiem kontroli na insulinie bazalnej	IGlarLixi vs IDegLira vs Lira 1,8 mg + IGLar + MET vs Dulaglutide 1,5 mg+ IGLar + MET	CORE model, CUA	50 lat	Szkocja, perspektywa płatnika publicznego i pacjenta	<p>Porównanie dla IGLarLixi vs IDegLira: <u>QALY</u>: IGLarLixi: 8,636; IDegLira: 8,665; Różnica QALY: -0,030; <u>ICUR</u> = 80 071 £</p> <p>Porównanie dla IGLarLixi vs Lira 1,8 mg + IGLar + MET: <u>QALY</u>: IGLarLixi: 8,636; Lira: 8,697; Różnica QALY: -0,061; <u>ICUR</u> = 47 095 £</p> <p>Porównanie dla IGLarLixi vs Dulaglutide 1,5 mg + IGLar + MET: <u>QALY</u>: IGLarLixi: 8,636; Dulaglutide: 8,668; Różnica QALY: -0,032; <u>ICUR</u> = 40 334 £</p>	b.d.

Publikacja	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
McCrimmon 2021 [42]	T2DM z brakiem kontroli na insulinie bazalnej i MET	IGlarLixi vs BI + Lira vs IGLar + Dula vs IDegLira	CORE model, CUA	Dożywotni	Wielka Brytania, perspektywa płatnika publicznego	<p>Porównanie dla IGLarLixi vs BI + Lira: <u>QALY</u>: IGLarLixi: 8,438; IDegLira: 8,466; Różnica QALY: -0,028; <u>ICUR</u> = 393 366 £</p> <p>Porównanie dla IGLarLixi vs IGLar + Dula: <u>QALY</u>: IGLarLixi: 8,438; Lira: 8,439; Różnica QALY: -0,001; <u>ICUR</u> = 5 353 551 £</p> <p>Porównanie dla IGLarLixi vs IDegLira: <u>QALY</u>: IGLarLixi: 8,438; Dulaglutide: 8,438; Różnica QALY: -0,001; <u>ICUR</u> = 17 768 220 £</p>	3,5%

a) Doniesienie konferencyjne w formie abstraktu

b) Podano różne wyniki dla obu opakowań leku Suliqua® - w publikacji nie sprecyzowana, którego opakowania dotyczą poszczególne wyniki

c) Lixisenatide w dawce 20 µg

d) IGLarLixi w dawce 100 IU/ml + 33,33 µg/ml

A.4. Ceny preparatów insulin i OAD

Tabela 234.

Ceny insulin na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [zł]

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Leky 75+				Pacjenci 75 ^a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie.		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
LAA														
Insulinum degludecum	Tresiba FlexTouch, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 200 j/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml	217,73	228,62	245,42	183,56	64 178 405	30%	116,93	128,49	6,50	7,14	245,42	13,63

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekii 75+				Pacjenci 75 ^a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie.		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
Insulinum degludecum	Tresiba Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	181,44	190,51	206,17	152,97	96 800 700	30%	99,09	107,08	6,61	7,14	206,17	13,74
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3ml (Penfil)	186,30	195,62	211,28	152,97	65 120 400	30%	104,20	107,08	6,95	7,14	211,28	14,09
Insulinum glargine	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	272,65	286,28	305,94	305,94	252 488 190	30%	91,78	214,16	3,06	7,14	305,94	10,20
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/Click Star)	171,72	180,31	195,97	152,97	10 861 800	30%	88,89	107,08	5,93	7,14	195,97	13,06
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3ml	171,72	180,31	195,97	152,97	283 890 050	30%	88,89	107,08	5,93	7,14	195,97	13,06
Insulinum glargine	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	481,14	505,20	528,44	458,91	311 323 991	30%	207,20	321,24	4,60	7,14	528,44	11,74
IDegAsp														
Insulinum degludecum + Insulinum aspartum	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml Penfill	149,85	157,34	173,01	152,97	61 655 400	30%	65,93	107,08	4,40	7,14	173,01	11,53

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekii 75+				Pacjenci 75 ^a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie.		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
MIXh														
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m. / ml	5 x 3 ml	78,47	82,39	95,05	95,05	70 798 200	ryczałt	4,00	91,05	0,27	6,07	95,05	6,34
Insulini injectio neutralis + Isophanum insulinum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	78,47	82,39	95,05	95,05	430 378 500	ryczałt	4,00	91,05	0,27	6,07	95,05	6,34
Insulini injectio neutralis + Isophanum insulinum	POLHUMIN MIX - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	6 133 200	ryczałt	4,00	91,88	0,27	6,13	95,88	6,39
Insulini injectio neutralis + Isophanum insulinum	POLHUMIN MIX - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	250 389 750	ryczałt	4,00	91,88	0,27	6,13	95,88	6,39
Insulini injectio neutralis + Isophanum insulinum	POLHUMIN MIX - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	14 396 400	ryczałt	4,00	91,88	0,27	6,13	95,88	6,39
Insulini injectio neutralis + Isophanum insulinum	POLHUMIN MIX - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	45 867 300	ryczałt	4,00	91,88	0,27	6,13	95,88	6,39
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	158,54	166,47	183,13	183,13	417 000	ryczałt	8,00	175,13	0,27	5,84	183,13	6,10

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekii 75+				Pacjenci 75+a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie.		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
Insulinum humanum	GENSULIN M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	82,16	86,27	98,93	95,88	628 180 202	ryczałt	7,05	91,88	0,47	6,13	98,93	6,60
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	158,54	166,47	183,13	183,13	9 000	ryczałt	8,00	175,13	0,27	5,84	183,13	6,10
Insulinum humanum	GENSULIN M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	82,16	86,27	98,93	95,88	44 890 200	ryczałt	7,05	91,88	0,47	6,13	98,93	6,60
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	158,54	166,47	183,13	183,13	34 500	ryczałt	8,00	175,13	0,27	5,84	183,13	6,10
Insulinum humanum	GENSULIN M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	85,57	89,85	102,51	95,88	121 348 800	ryczałt	10,63	91,88	0,71	6,13	102,51	6,83
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	82,26	86,37	99,03	95,88	276 137 700	ryczałt	7,15	91,88	0,48	6,13	99,03	6,60
Insulinum humanum	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 x 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	79 388 400	ryczałt	4,00	91,88	0,37	6,13	95,88	6,39

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekii 75+				Pacjenci 75+a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie.		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
MIXa														
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j / ml	5 wkł. a 3 ml	114,48	120,20	132,86	95,88	823 605 900	ryczałt	40,98	91,88	2,73	6,13	132,86	8,86
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j / ml	5 x 3 ml	114,48	120,20	132,86	95,88	183 387 300	ryczałt	40,98	91,88	2,73	6,13	132,86	8,86
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	115,35	121,12	133,78	95,88	237 692 100	ryczałt	41,90	91,88	2,79	6,13	133,78	8,92
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix50, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	115,35	121,12	133,78	95,88	148 196 700	ryczałt	41,90	91,88	2,79	6,13	133,78	8,92
Insuliny bolusowe														
Insulini injectio neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	78,47	82,39	95,05	95,05	269 767 800	ryczałt	4,00	91,05	0,27	6,07	95,05	6,34
Insulinum aspartum	Insulin aspart Sanofi, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	10 wstrzykiwaczy 3 ml SoloStar	173,26	181,92	198,58	191,76	22 621 200	ryczałt	14,82	183,76	0,49	6,13	198,58	6,62
Insulinum aspartum	NovoRapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	1 fiol.po 10 ml	66,42	69,74	79,79	63,92	89 000	ryczałt	19,07	60,72	1,91	6,07	79,79	7,98

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekii 75+				Pacjenci 75+a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie.		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j / ml	5 wkł. a 3 ml	111,13	116,69	129,35	95,88	1 109 311 695	ryczałt	37,47	91,88	2,50	6,13	129,35	8,62
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml OPTIPEN	108,00	113,40	126,06	95,88	15 116 700	ryczałt	34,18	91,88	2,28	6,13	126,06	8,40
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.a 10 ml	72,00	75,60	85,65	63,92	294 000	ryczałt	24,93	60,72	2,49	6,07	85,65	8,57
Insulinum glulisinum	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m. / ml	5 wstrz. a 3 ml	108,00	113,40	126,06	95,88	312 416 550	ryczałt	34,18	91,88	2,28	6,13	126,06	8,40
Insulinum humanum	Gensulin R, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	158,54	166,47	183,13	183,13	465 600	ryczałt	8,00	175,13	0,27	5,84	183,13	6,10
Insulinum humanum	GENSULIN R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	85,57	89,85	102,51	95,88	402 633 300	ryczałt	10,63	91,88	0,71	6,13	102,51	6,83
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	82,26	86,37	99,03	95,88	173 952 600	ryczałt	7,15	91,88	0,48	6,13	99,03	6,60
Insulinum humanum	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 x 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	52 433 400	ryczałt	4,00	91,88	0,27	6,13	95,88	6,39
Insulinum humanum	POLHUMIN R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	133 372 200	ryczałt	4,00	91,88	0,27	6,13	95,88	6,39

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekii 75+				Pacjenci 75+ ^a			
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie.		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP		
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jedno stek	
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 szt.	173,03	181,68	198,34	191,76	459 207 000	ryczałt	14,58	183,76	0,49	6,13	198,34	6,61	
Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	57,67	60,55	70,59	63,92	0	ryczałt	9,87	60,72	0,99	6,07	70,59	7,06	
Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	170,00	178,50	195,16	191,76	561 548 700	ryczałt	11,40	183,76	0,38	6,13	195,16	6,51	
Insulinum lisprum	Liprolog Junior KwikPen, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	84,24	88,45	101,11	95,88	4 328 400	ryczałt	9,23	91,88	0,62	6,13	101,11	6,74	
Insulinum lisprum	Liprolog KwikPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	170,00	178,50	195,16	191,76	234 238 800	ryczałt	11,40	183,76	0,38	6,13	195,16	6,51	
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	114,70	120,44	133,10	95,88	405 139 800	ryczałt	41,22	91,88	2,75	6,13	133,10	8,87	
NPH															
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	158,54	166,47	183,13	183,13	255 900	ryczałt	8,00	175,13	0,27	5,84	183,13	6,10	
Insulinum humanum	GENSULIN N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	85,57	89,85	102,51	95,88	289 304 400	ryczałt	10,63	91,88	0,71	6,13	102,51	6,83	
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	82,26	86,37	99,03	95,88	264 312 800	ryczałt	7,15	91,88	0,48	6,13	99,03	6,60	

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekii 75+				Pacjenci 75 ^a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie.		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
Insulinum humanum	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawieszina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 x 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	132 954 000	ryczałt	4,00	91,88	0,27	6,13	95,88	6,39
Insulinum humanum	POLHUMIN N, zawieszina do wstrzykiwań, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	131 031 150	ryczałt	4,00	91,88	0,27	6,13	95,88	6,39
Isophanum insulinum	Insulatard Penfill, zawieszina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m. / ml	5 wkł. a 3 ml	78,47	82,39	95,05	95,05	474 319 050	ryczałt	4,00	91,05	0,27	6,07	95,05	6,34

a) koszt pacjentów w wieku 75+ wynosi 0,00 zł, z tego względu podany wyłącznie koszt ponoszony przez płatnika publicznego
PP – płatnik publiczny

Tabela 235.
Ceny OAD (MET i SGLT-2) na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [zł]

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekii 75+				Pacjenci 75 ^a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekki 75+				Pacjenci 75+ ^a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
MET														
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	6,57	6,90	10,04	10,04	2 822 235 000	ryczałt	3,20	6,84	0,01	0,02	10,04	0,02
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	13,12	13,78	18,80	18,80	8 205 930 001	ryczałt	4,80	14,00	0,01	0,02	18,80	0,02
Metformini hydrochloridum	Avamina, tabl. powł., 850 mg	90 tabl.	11,16	11,72	16,21	16,21	4 055 201 250	ryczałt	4,08	12,13	0,01	0,02	16,21	0,02
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	23,49	24,66	28,50	14,73	5 012 190 000	ryczałt	16,97	11,53	0,03	0,02	28,50	0,05
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	23,44	24,61	28,45	14,73	190 080 000	ryczałt	16,92	11,53	0,03	0,02	28,45	0,05
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	8,80	9,24	10,99	5,52	211 567 500	ryczałt	8,67	2,32	0,04	0,01	10,99	0,05
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	17,60	18,48	21,62	11,05	1 881 427 500	ryczałt	13,77	7,85	0,03	0,02	21,62	0,05

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekki 75+				Pacjenci 75+ ^a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	11,73	12,32	14,58	7,37	455 940 000	ryczałt	10,41	4,17	0,03	0,01	14,58	0,05
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	11,73	12,32	14,58	7,37	718 546 500	ryczałt	10,41	4,17	0,03	0,01	14,58	0,05
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5,86	6,15	7,32	3,68	200 355 000	ryczałt	6,84	0,48	0,05	0,00	7,32	0,05
Metformini hydrochloridum	Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	17,60	18,48	21,62	11,05	294 810 000	ryczałt	13,77	7,85	0,03	0,02	21,62	0,05
Metformini hydrochloridum	Etform, tabletki powlekane, 1000 mg	60 tabl.	12,31	12,93	16,77	14,73	172 800 000	ryczałt	5,24	11,53	0,01	0,02	16,77	0,03
Metformini hydrochloridum	Etform, tabletki powlekane, 1000 mg	120 tabl.	22,68	23,81	29,83	29,46	642 360 000	ryczałt	6,77	23,06	0,01	0,02	29,83	0,02
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	22,32	23,44	29,46	29,46	2 538 480 000	ryczałt	6,40	23,06	0,01	0,02	29,46	0,02

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekii 75+				Pacjenci 75+ ^a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 850 mg	120 szt.	18,98	19,93	25,41	25,04	3 342 693 000	ryczałt	5,81	19,60	0,01	0,02	25,41	0,02
Metformini hydrochloridum	Formetic, tabl. powl., 500 mg	120 szt.	11,17	11,73	15,57	14,73	1 067 220 000	ryczałt	4,04	11,53	0,01	0,02	15,57	0,03
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powl., 500 mg	60 szt.	4,70	4,94	7,20	7,20	16 080 000	ryczałt	3,20	4,00	0,01	0,01	7,20	0,02
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powl., 500 mg	30 szt.	2,34	2,46	3,63	3,63	1 680 000	ryczałt	3,20	0,43	0,02	0,00	3,63	0,02
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powl., 500 mg	90 szt.	7,04	7,39	10,53	10,53	6 480 000	ryczałt	3,20	7,33	0,01	0,02	10,53	0,02
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powl., 850 mg	30 szt.	3,99	4,19	6,18	6,18	2 193 000	ryczałt	3,20	2,98	0,01	0,01	6,18	0,02
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powl., 850 mg	60 szt.	7,97	8,37	11,86	11,86	16 881 000	ryczałt	3,20	8,66	0,01	0,02	11,86	0,02
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powl., 850 mg	90 szt.	11,96	12,56	17,05	17,05	12 087 000	ryczałt	4,08	12,97	0,01	0,02	17,05	0,02
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powl., 1000 mg	30 szt.	4,70	4,94	7,20	7,20	2 250 000	ryczałt	3,20	4,00	0,01	0,01	7,20	0,02
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powl., 1000 mg	60 szt.	9,40	9,87	13,71	13,71	17 160 000	ryczałt	3,20	10,51	0,01	0,02	13,71	0,02

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekii 75+				Pacjenci 75+ ^a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
Metformini hydrochloridum	Metcrean, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	14,09	14,79	19,81	19,81	14 400 000	ryczałt	4,80	15,01	0,01	0,02	19,81	0,02
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	4,94	5,19	6,36	3,68	795 000	ryczałt	5,88	0,48	0,04	0,00	6,36	0,04
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	14,81	15,55	18,69	11,05	1 125 000	ryczałt	10,84	7,85	0,02	0,02	18,69	0,04
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	7,41	7,78	9,53	5,52	877 500	ryczałt	7,21	2,32	0,03	0,01	9,53	0,04
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	9,87	10,36	12,62	7,37	4 950 000	ryczałt	8,45	4,17	0,03	0,01	12,62	0,04
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	19,76	20,75	24,59	14,73	21 720 000	ryczałt	13,06	11,53	0,02	0,02	24,59	0,04
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	9,88	10,37	12,63	7,37	1 320 000	ryczałt	8,46	4,17	0,03	0,01	12,63	0,04

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekki 75+				Pacjenci 75+ ^a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
Metformini hydrochloridum	Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	14,82	15,56	18,70	11,05	6 525 000	ryczałt	10,85	7,85	0,02	0,02	18,70	0,04
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	10,26	10,77	14,61	14,61	0	ryczałt	3,20	11,41	0,01	0,02	14,61	0,02
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	15,39	16,16	21,18	21,18	84 060 000	ryczałt	4,80	16,38	0,01	0,02	21,18	0,02
Metformini hydrochloridum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	20,52	21,55	27,57	27,57	240 000	ryczałt	6,40	21,17	0,01	0,02	27,57	0,02
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	11,71	12,30	14,56	7,37	512 610 000	ryczałt	10,39	4,17	0,03	0,01	14,56	0,05
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	23,43	24,60	28,44	14,73	5 712 810 000	ryczałt	16,91	11,53	0,03	0,02	28,44	0,05

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekki 75+				Pacjenci 75+ ^a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	18,04	18,94	22,08	11,05	2 544 727 500	ryczałt	14,23	7,85	0,03	0,02	22,08	0,05
Metformini hydrochloridum	Metformax SR 750, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	9,02	9,47	11,22	5,52	599 647 500	ryczałt	8,90	2,32	0,04	0,01	11,22	0,05
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	11,18	11,74	14,00	7,37	140 430 000	ryczałt	9,83	4,17	0,03	0,01	14,00	0,05
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	44,71	46,95	52,97	29,46	576 120 000	ryczałt	29,91	23,06	0,02	0,02	52,97	0,04
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	23,36	24,53	28,37	14,73	119 640 000	ryczałt	16,84	11,53	0,03	0,02	28,37	0,05
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 500 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5,79	6,08	7,25	3,68	83 790 000	ryczałt	6,77	0,48	0,05	0,00	7,25	0,05

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekii 75+				Pacjenci 75+ ^a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	33,53	35,21	40,23	22,10	145 440 000	ryczałt	22,93	17,30	0,03	0,02	40,23	0,04
Metformini hydrochloridum	Siofor XR 750 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	8,38	8,80	10,55	5,52	78 885 000	ryczałt	8,23	2,32	0,04	0,01	10,55	0,05
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedluzony m uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	23,49	24,66	28,50	14,73	5 014 002 000	ryczałt	16,97	11,53	0,03	0,02	28,50	0,05
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedluzony m uwalnianiu, 500 mg	30 tabl.	5,89	6,18	7,35	3,68	469 890 000	ryczałt	6,87	0,48	0,05	0,00	7,35	0,05
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedluzony m uwalnianiu, 500 mg	60 tabl.	11,77	12,36	14,62	7,37	1 918 905 000	ryczałt	10,45	4,17	0,03	0,01	14,62	0,05
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedluzony m uwalnianiu, 750 mg	30 tabl.	8,82	9,26	11,01	5,52	282 645 000	ryczałt	8,69	2,32	0,04	0,01	11,01	0,05

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekki 75+				Pacjenci 75+ ^a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 tabl.	17,65	18,53	21,67	11,05	1 952 077 500	ryczałt	13,82	7,85	0,03	0,02	21,67	0,05
Metformini hydrochloridum	Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	30 tabl.	11,74	12,33	14,59	7,37	407 310 000	ryczałt	10,42	4,17	0,03	0,01	14,59	0,05
Metforminum	AVAMINA, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	2,59	2,72	3,89	3,68	579 525 000	ryczałt	3,41	0,48	0,02	0,00	3,89	0,03
Metforminum	AVAMINA, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	4,70	4,94	7,20	7,20	5 349 285 000	ryczałt	3,20	4,00	0,01	0,01	7,20	0,02
Metforminum	AVAMINA, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	8,10	8,51	12,00	12,00	7 384 749 000	ryczałt	3,20	8,80	0,01	0,02	12,00	0,02
Metforminum	AVAMINA, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5,40	5,67	7,93	7,37	973 020 000	ryczałt	3,76	4,17	0,01	0,01	7,93	0,03
Metforminum	AVAMINA, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	4,32	4,54	6,53	6,26	643 212 000	ryczałt	3,47	3,06	0,01	0,01	6,53	0,03
Metforminum	AVAMINA, tabl. powł., 1000 mg	60 kaps. (6 blist. po 10)	9,40	9,87	13,71	13,71	9 537 421 002	ryczałt	3,20	10,51	0,01	0,02	13,71	0,02

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekki 75+				Pacjenci 75+ ^a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
Metforminum	Etform 500, tabl. powł., 0,5 g	90 tabl. (9 x 10)	11,37	11,94	15,08	11,05	768 285 000	ryczałt	7,23	7,85	0,02	0,02	15,08	0,03
Metforminum	Etform 500, tabl. powł., 0,5 g	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	7,58	7,96	10,22	7,37	749 490 000	ryczałt	6,05	4,17	0,02	0,01	10,22	0,03
Metforminum	Etform 850, tabl. powł., 0,85 g	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	10,47	10,99	14,48	12,52	1 501 924 500	ryczałt	5,16	9,32	0,01	0,02	14,48	0,03
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 tabl.	14,58	15,31	19,80	18,78	7 206 019 500	ryczałt	5,10	14,70	0,01	0,02	19,80	0,03
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	17,14	18,00	23,02	22,10	8 305 049 999	ryczałt	5,72	17,30	0,01	0,02	23,02	0,03
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	8,56	8,99	12,13	11,05	6 620 700 002	ryczałt	4,28	7,85	0,01	0,02	12,13	0,03
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	3,21	3,37	4,54	3,68	1 163 520 000	ryczałt	4,06	0,48	0,03	0,00	4,54	0,03
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	6,40	6,72	8,98	7,37	4 889 805 000	ryczałt	4,81	4,17	0,02	0,01	8,98	0,03
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	9,49	9,96	13,45	12,52	6 470 897 000	ryczałt	4,13	9,32	0,01	0,02	13,45	0,03
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	4,74	4,98	6,97	6,26	1 580 184 000	ryczałt	3,91	3,06	0,02	0,01	6,97	0,03

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekii 75+				Pacjenci 75+ ^a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	11,86	12,45	16,29	14,73	5 006 310 000	ryczałt	4,76	11,53	0,01	0,02	16,29	0,03
Metforminum	Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5,65	5,93	8,19	7,37	770 010 000	ryczałt	4,02	4,17	0,01	0,01	8,19	0,03
Metforminum	Glucophage, tabl. powł., 850 mg	blister 60 sztuk	9,50	9,98	13,47	12,52	32 773 390 500	ryczałt	4,15	9,32	0,01	0,02	13,47	0,03
Metforminum	Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5,67	5,95	8,21	7,37	44 991 240 000	ryczałt	4,04	4,17	0,01	0,01	8,21	0,03
Metforminum	Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	3,99	4,19	5,36	3,68	17 146 665 000	ryczałt	4,88	0,48	0,03	0,00	5,36	0,04
Metforminum	Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5,51	5,79	7,78	6,26	4 316 895 000	ryczałt	4,72	3,06	0,02	0,01	7,78	0,03
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	blister 60 sztuk	23,40	24,57	27,71	11,05	29 911 072 500	ryczałt	19,86	7,85	0,04	0,02	27,71	0,06

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekii 75+				Pacjenci 75+ ^a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	7,40	7,77	8,94	3,68	4 830 360 000	ryczałt	8,46	0,48	0,06	0,00	8,94	0,06
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	11,10	11,66	13,41	5,52	5 313 847 500	ryczałt	11,09	2,32	0,05	0,01	13,41	0,06
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	31,50	33,08	36,92	14,73	91 494 570 000	ryczałt	25,39	11,53	0,04	0,02	36,92	0,06
Metforminum	Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	blister 60 sztuk	15,60	16,38	18,64	7,37	16 473 030 000	ryczałt	14,47	4,17	0,05	0,01	18,64	0,06
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	22,14	23,25	29,27	29,27	33 677 610 000	ryczałt	6,40	22,87	0,01	0,02	29,27	0,02
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	11,18	11,74	15,58	14,73	21 698 880 000	ryczałt	4,05	11,53	0,01	0,02	15,58	0,03

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekki 75+				Pacjenci 75+ ^a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	16,84	17,68	22,70	22,10	49 866 959 997	ryczałt	5,40	17,30	0,01	0,02	22,70	0,03
Metforminum	Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5,71	6,00	8,26	7,37	3 805 410 000	ryczałt	4,09	4,17	0,01	0,01	8,26	0,03
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	60 tabl.	7,58	7,96	10,22	7,37	51 841 320 000	ryczałt	6,05	4,17	0,02	0,01	10,22	0,03
Metforminum	Metformax 500, tabl., 500 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	3,79	3,98	5,16	3,68	6 934 627 500	ryczałt	4,68	0,48	0,03	0,00	5,16	0,03
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	15,70	16,49	20,98	18,78	36 403 238 997	ryczałt	6,28	14,70	0,01	0,02	20,98	0,03
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	60 tabl.	10,47	10,99	14,48	12,52	35 848 565 550	ryczałt	5,16	9,32	0,01	0,02	14,48	0,03
Metforminum	Metformax 850, tabl., 850 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5,28	5,54	7,53	6,26	5 265 023 250	ryczałt	4,47	3,06	0,02	0,01	7,53	0,03
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 tabl.	23,33	24,50	27,65	11,05	7 390 359 999	ryczałt	19,80	7,85	0,04	0,02	27,65	0,06

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekii 75+				Pacjenci 75+ ^a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 tabl.	15,55	16,33	18,59	7,37	10 317 545 001	ryczałt	14,42	4,17	0,05	0,01	18,59	0,06
Metforminum	Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	7,56	7,94	9,11	3,68	4 028 520 000	ryczałt	8,63	0,48	0,06	0,00	9,11	0,06
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	3,72	3,91	5,90	5,90	53 958 000	ryczałt	3,20	2,70	0,01	0,01	5,90	0,02
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	4,37	4,59	6,85	6,85	59 670 000	ryczałt	3,20	3,65	0,01	0,01	6,85	0,02
Metforminum	Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	2,34	2,46	3,63	3,63	38 235 000	ryczałt	3,20	0,43	0,02	0,00	3,63	0,02
Metforminum	SIOFOR 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 tabl. (8 blist. po 15 szt.)	22,36	23,48	29,50	29,46	75 044 660 004	ryczałt	6,44	23,06	0,01	0,02	29,50	0,02

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lek 75+				Pacjenci 75+ ^a		
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP	
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek
Metforminum	SIOFOR 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5,59	5,87	8,14	7,37	8 290 080 000	ryczałt	3,97	4,17	0,01	0,01	8,14	0,03
Metforminum	SIOFOR 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl. (6 blist. po 15 szt.)	16,77	17,61	22,63	22,10	51 216 570 000	ryczałt	5,33	17,30	0,01	0,02	22,63	0,03
Metforminum	SIOFOR 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 tabl. (4 blist. po 15 szt.)	11,18	11,74	15,58	14,73	22 369 840 002	ryczałt	4,05	11,53	0,01	0,02	15,58	0,03
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	11,19	11,75	15,59	14,73	30 406 830 000	ryczałt	4,06	11,53	0,01	0,02	15,59	0,03
Metforminum	Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	8,39	8,81	11,95	11,05	21 836 160 495	ryczałt	4,10	7,85	0,01	0,02	11,95	0,03
Metforminum	SIOFOR 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	3,19	3,35	4,52	3,68	3 899 325 000	ryczałt	4,04	0,48	0,03	0,00	4,52	0,03
Metforminum	SIOFOR 500, tabl. powł., 500 mg	60 tabl.	5,59	5,87	8,14	7,37	14 307 960 000	ryczałt	3,97	4,17	0,01	0,01	8,14	0,03
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	9,45	9,92	13,42	12,52	25 184 287 050	ryczałt	4,10	9,32	0,01	0,02	13,42	0,03

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych jednostek (10.2020 - 09.2021)	Pacjenci nie objęci programem Lekii 75+				Pacjenci 75+ ^a			
								Poziom odpłatności	Odpłatność za opakowanie		Odpłatność za 100 jednostek		Odpłatność PP		
									Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Opak.	100 jednostek	
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 tabl.	19,07	20,02	25,50	25,04	50 190 145 500	ryczałt	5,90	19,60	0,01	0,02	25,50	0,03	
Metforminum	Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 tabl.	14,31	15,03	19,52	18,78	43 497 899 954	ryczałt	4,82	14,70	0,01	0,02	19,52	0,03	
Metforminum	SIOFOR 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	4,75	4,99	6,98	6,26	4 578 754 500	ryczałt	3,92	3,06	0,02	0,01	6,98	0,03	
Metforminum hydrochloridum	Etform 850, tabl. powł., 0,85 g	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	15,70	16,49	20,98	18,78	1 886 745 001	ryczałt	6,28	14,70	0,01	0,02	20,98	0,03	
SGLT-2															
Canagliflozinum	Invokana, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	156,60	164,43	180,97	178,14	175 797 000	30%	56,27	124,70	1,88	4,16			
Dapagliflozinum	Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	153,90	161,60	178,14	178,14	34 793 400	30%	53,44	124,70	17,81	41,57		- ^b	
Empagliflozinum	Jardiance, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	146,99	154,34	170,38	166,26	92 928 360	30%	54,00	116,38	19,29	41,56			

a) koszt pacjentów 75+ wynosi 0,00 zł, z tego względu podany wyłącznie koszt ponoszony przez płatnika publicznego

b) leki z grupy SGLT-2 nie są objęte programem Lekii 75+

PP – płatnik publiczny

A.5. Ceny pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy we krwi

Tabela 236.

Ceny pasków diagnostycznych do oznaczania glukozy na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 roku [zł]

Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych pasków (10.2020 - 09.2021)	Odpłatność pacjenta: 30%				Odpłatność pacjenta: ryczałt			
							Opakowanie		1 pasek		Opakowanie		1 pasek	
							Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP
Abra	50 pasków	29,59	31,07	38,19	37,91	51 746 100	11,65	26,54	0,23	0,53	3,48	34,71	0,07	0,69
Accu-Chek Active	50 pasków	29,70	31,19	38,31	37,91	38 567 250	11,77	26,54	0,24	0,53	3,60	34,71	0,07	0,69
Accu-Chek Performa	50 pasków	29,59	31,07	38,19	37,91	161 464 050	11,65	26,54	0,23	0,53	3,48	34,71	0,07	0,69
BTM SuperCheck 1	50 pasków (2 fiol. po 25 szt.)	27,65	29,03	36,15	36,15	150	10,85	25,30	0,22	0,51	3,20	32,95	0,06	0,66
CareSens N	50 pasków	28,73	30,17	37,30	37,30	350	11,19	26,11	0,22	0,52	3,20	34,10	0,06	0,68
Contour Plus	50 szt.	29,32	30,79	37,91	37,91	216 928 850	11,37	26,54	0,23	0,53	3,20	34,71	0,06	0,69
Contour TS paski testowe	50 pasków	29,32	30,79	37,91	37,91	26 138 350	11,37	26,54	0,23	0,53	3,20	34,71	0,06	0,69
DIAGNOSTIC GOLD STRIP	50 pasków	29,70	31,19	38,31	37,91	58 494 200	11,77	26,54	0,24	0,53	3,60	34,71	0,07	0,69
EVERCARE	50 pasków	29,05	30,50	37,62	37,62	11 971 150	11,29	26,33	0,23	0,53	3,20	34,42	0,06	0,69
Glucocard 01 Sensor	50 pasków	28,91	30,36	37,48	37,48	1 656 700	11,24	26,24	0,22	0,52	3,20	34,28	0,06	0,69
GLUCOCARD Vital Test Strip	50 pasków	28,60	30,03	37,15	37,15	382 900	11,15	26,00	0,22	0,52	3,20	33,95	0,06	0,68
Glucosense	50 pasków	29,02	30,47	37,59	37,59	13 315 750	11,28	26,31	0,23	0,53	3,20	34,39	0,06	0,69
iXell	50 pasków	29,38	30,85	37,96	37,91	41 747 950	11,42	26,54	0,23	0,53	3,25	34,71	0,07	0,69

Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych pasków (10.2020 - 09.2021)	Odpłatność pacjenta: 30%				Odpłatność pacjenta: ryczałt			
							Opakowanie		1 pasek		Opakowanie		1 pasek	
							Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP
OPTIUM XIDO	50 pasków	29,12	30,58	37,69	37,69	36 685 950	11,31	26,38	0,23	0,53	3,20	34,49	0,06	0,69
Rightest GS100	50 pasków (2 fioł. po 25 szt.)	24,84	26,08	33,20	33,20	150	9,96	23,24	0,20	0,46	3,20	30,00	0,06	0,60
Accu-Chek Instant	100 szt.	58,97	61,92	72,58	72,58	22 987 300	21,77	50,81	0,22	0,51	6,40	66,18	0,06	0,66
Cera-Chek 1 Code	50 pasków	28,62	30,05	37,17	37,17	9 651 650	11,15	26,02	0,22	0,52	3,20	33,97	0,06	0,68
D+	50 szt.	27,54	28,92	36,04	36,04	1 550	10,81	25,23	0,22	0,50	3,20	32,84	0,06	0,66
DIAVUE ToGo	50 szt.	25,87	27,16	34,28	34,28	300	10,28	24,00	0,21	0,48	3,20	31,08	0,06	0,62
Everchek	50 szt.	28,08	29,48	36,60	36,60	1 617 700	10,98	25,62	0,22	0,51	3,20	33,40	0,06	0,67
Examedin® Fast	50 szt.	28,40	29,82	36,94	36,94	1 787 950	11,08	25,86	0,22	0,52	3,20	33,74	0,06	0,67
G-BIO	50 szt.	28,08	29,48	36,60	36,60	82 700	10,98	25,62	0,22	0,51	3,20	33,40	0,06	0,67
GensuCare	50 szt.	27,00	28,35	35,47	35,47	487 750	10,64	24,83	0,21	0,50	3,20	32,27	0,06	0,65
GlucoDr. auto/GlucoDr. auto A	50 szt.	28,51	29,94	37,06	37,06	120 550	11,12	25,94	0,22	0,52	3,20	33,86	0,06	0,68
Glucomaxx	50 szt.	29,75	31,24	38,36	37,91	36 897 000	11,82	26,54	0,24	0,53	3,65	34,71	0,07	0,69
Glucosure HT	50 szt.	28,08	29,48	36,60	36,60	31 050	10,98	25,62	0,22	0,51	3,20	33,40	0,06	0,67
Multisure GK paski testowe do pomiaru stężenia glukozy we krwi	50 szt.	28,08	29,48	36,60	36,60	3 000	10,98	25,62	0,22	0,51	3,20	33,40	0,06	0,67
OKmeter Core	50 szt.	25,87	27,16	34,28	34,28	0	10,28	24,00	0,21	0,48	3,20	31,08	0,06	0,62
One Touch Select Plus	50 szt.	29,48	30,95	38,07	37,91	71 279 600	11,53	26,54	0,23	0,53	3,36	34,71	0,07	0,69

Nazwa handlowa	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Liczba sprzedanych pasków (10.2020 - 09.2021)	Odpłatność pacjenta: 30%				Odpłatność pacjenta: ryczałt			
							Opakowanie		1 pasek		Opakowanie		1 pasek	
							Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP	Koszt pacjenta	Koszt PP
VivaChek Ino	50 szt.	27,54	28,92	36,04	36,04	9 363 650	10,81	25,23	0,22	0,50	3,20	32,84	0,06	0,66
VivaChek Ino	100 szt.	55,08	57,83	68,49	68,49	100	20,55	47,94	0,21	0,48	6,40	62,09	0,06	0,62
Wellion SymPhar	50 pasków	27,00	28,35	35,47	35,47	4 234 200	10,64	24,83	0,21	0,50	3,20	32,27	0,06	0,65

PP – płatnik publiczny

A.6. Śmiertelność związana z powikłaniami

Tabela 237.
Śmiertelność związana ze schyłkową niewydolnością nerek uwzględniona w modelu

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		
	W czasie leczenia hemodializami	W czasie leczenia z zastosowaniem dializ otrzewnowych	Po przeszczepie nerki
0-21	■	■	■
22-44	■	■	■
45-64	■	■	■
65-74	■	■	■
75+	■	■	■

Tabela 238.
Śmiertelność związana z zawałem mięśnia sercowego uwzględniona w modelu

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu
0-64	■
64-74	■
75	■
76+	■

Tabela 239.
Śmiertelność związana z udarem uwzględniona w modelu

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu
0-100	■