

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2023

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

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

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania insuliny degludec (Tresiba®) w leczeniu:

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

Struktura i parametry analizy

Na podstawie wytycznych klinicznych - krajowych i zagranicznych, a także uwzględniając mechanizm działania i farmakodynamikę insuliny degludec oraz wnioskowane wskazanie refundacyjne, stwierdzono, że odpowiednie komparatory dla insuliny degludec (Tresiba®) we wnioskowanym wskazaniu, dotyczącym leczenia cukrzyca, stanowią insulina detemir oraz insulina glargine, refundowane w Polsce w tożsamym - z wnioskowanym - wskazaniu (Obwieszczenie MZ).

W niniejszej analizie dla cukrzyca typu 2 przyjęto efekty leczenia zgodnie z badaniem DEVOTE zidentyfikowanym w analizie klinicznej. Dla cukrzyca typu 1, z uwagi na wykazany w najnowszych opracowaniach wtórnych brak istotnych statystycznie różnic w częstościach wystąpienia liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii dla insuliny degludec, zarówno w porównaniu z insuliną glargine, jak i w porównaniu z insuliną detemir (Martin 2021), przyjęto upraszczająco porównywalną skuteczność i zbliżone bezpieczeństwo insuliny degludec, glargine i detemir.

Cukrzyca typu 2

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę. Model ten wykorzystany był uprzednio do oceny opłacalności stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine/insuliną detemir w Polsce (AOTMiT Tresiba 2016).

Model dostarczony przez Wnioskodawcę adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych - kosztów insulin, igieł służących do podania terapii, lancetów i pasków diagnostycznych w ramach monitorowania stężenia glukozy oraz kosztów ciężkiej hipoglikemii.

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

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w 2-letnim horyzoncie czasowym, zgodnym z okresem obserwacji w badaniu klinicznym DEVOTE.

Częstości epizodów hipoglikemii przyjęto w oparciu o wyniki badania DEVOTE. Z uwagi na brak wyników badania dotyczących nieciężkich dziennych i nieciężkich nocnych hipoglikemii, w analizie uwzględniono jedynie częstości występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii. Dawki insuliny przyjęto zgodnie z wynikami badania DEVOTE. Przyjęto jednakową dawkę insuliny stosowaną w przypadku leczenia insuliną degludec i komparatorem (średnia z obu grup w badaniu).

Zużycie igieł oszacowano przy założeniu, że insuliny degludec, glargine i detemir stosowane są raz dziennie. Założono stosowanie insuliny bolus z każdym większym posiłkiem w ciągu dnia, tj. trzy razy dziennie. Zużycie testów diagnostycznych przyjęto zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na 2022 rok (PTD 2022).

Koszt insuliny degludec przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy. Koszty pozostałych insuliny i testów diagnostycznych przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem MZ, jako średnia ważona liczbą sprzedanych jednostek według DGL. Koszt leczenia ciężkiej hipoglikemii przyjęto na podstawie Zarządzenia 127/2022/DSOZ.

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

W ramach populacji chorych z cukrzycą typu 2 analizowano osobno populacje chorych z:

- cukrzycą typu 2 stosujących insulinę bazową w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową (T2DM_{BOT}),
- cukrzycą typu 2 stosujących połączenie insuliny bazowej i insuliny bolus (T2DM_{BB}).

Cukrzyca typu 1

Uznając porównywalną skuteczność insuliny degludec i insuliny glargine oraz insuliny degludec i insuliny detemir, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z: rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

W analizie uwzględniono zarówno perspektywę płatnika publicznego, jak i perspektywę wspólną, tj. płatnika i chorego. Przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy.

Koszt insuliny degludec przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy. Koszty długodziałających analogów insuliny przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem MZ (w przypadku insuliny glargine jako średnia ważona liczbą sprzedanych jednostek według DGL).

Średnie koszty nabycia substancji czynnych oszacowano przy uwzględnieniu dawkowania leków zgodnie z badaniem klinicznym BEGIN BASAL BOLUS T1. Przyjęte dawkowanie leków testowano w ramach analizy wrażliwości.

Wyniki - cukrzyca typu 2 (terapia w schemacie insulina bazowa w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową)

Analiza z perspektywy NFZ

[Redacted text block]

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

[Redacted text block]

Wyniki - cukrzyca typu 2 (terapia w schemacie 'basal-bolus')

Analiza z perspektywy NFZ

[Redacted text block]

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

[Redacted text block]

[REDACTED]

Wyniki - cukrzyca typu 1

Analiza z perspektywy NFZ

[REDACTED]

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

[REDACTED]

Wnioski

W przypadku cukrzycy typu 2, przy akceptacji założeń modelu ekonomicznego, niezależnie od wariantu analizy z perspektywy płatnika publicznego zastosowanie insuliny degludec jest wysoce opłacalne. Uzyskanie dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu poprzez leczenie insuliną degludec w porównaniu z komparatorami **jest związane z oszczędnościami dla płatnika.** [REDACTED]

W przypadku cukrzycy typu 1 otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne uzasadnienie stosowania insuliny degludec jako alternatywnej opcji terapeutycznej do aktualnie refundowanych długodziałających analogów insuliny. [REDACTED]

Ponowne wprowadzenie refundacji ze środków publicznych insuliny degludec **zapewni chorym dostęp do technologii o udowodnionej skuteczności klinicznej i dobrze znanym profilu bezpieczeństwa, która była dostępna w refundacji od 2019 r.** Ponowne objęcie refundacją insuliny degludec posłuży także zachowaniu równej dostępności do poszczególnych długodziałających analogów insuliny (insulina degludec, insulina glargine, insulina detemir), dzięki czemu pacjenci będą mieli możliwość doboru zindywidualizowanej terapii.

Słowa kluczowe

insulina degludec, cukrzyca, analiza kosztów-użyteczności

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	9
Spis treści	10
Skróty i akronimy	13
1 Cel analizy	14
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	16
3 Strategia analityczna	18
4 Perspektywa	20
5 Horyzont czasowy	21
6 Technika analityczna	23
7 Dyskontowanie	24
8 Model - cukrzyca typu 2.....	25
8.1 Opis modelu	25
8.1.1 Struktura modelu	26
8.1.2 Parametry kliniczne	27
8.1.3 Zużycie zasobów	30
8.1.4 Koszty.....	32
8.1.5 Użyteczności.....	45
8.2 Podsumowanie założeń i parametrów modelu	46
8.3 Walidacja modelu	49
8.3.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	49
8.3.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	60
8.4 Analiza wrażliwości	64
8.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości	64
8.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	66
8.5 Analiza progowa	66
9 Wyniki analizy kosztów-użyteczności - cukrzyca typu 2	67
9.1 T2DM BOT.....	67
9.1.1 Analiza podstawowa.....	67
9.1.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	68
9.1.3 Deterministyczna analiza wrażliwości	71

9.2 T2DM BB	72
9.2.1 Analiza podstawowa.....	72
9.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	74
9.2.3 Deterministyczna analiza wrażliwości	76
10 Metody analizy minimalizacji kosztów - cukrzyca typu 1.....	79
10.1 Parametry	79
10.1.1 Koszty nabycia substancji czynnych.....	79
10.1.2 Średnia dawka dobową insuliny bazowej.....	80
10.1.3 Analiza wrażliwości.....	81
10.1.4 Szacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych	82
10.1.5 Podsumowanie założeń i parametrów.....	82
10.1.6 Przeglądy systematyczne	84
11 Wyniki analizy minimalizacji kosztów - cukrzyca typu 1	85
11.1 Analiza podstawowa	85
11.1.1 Perspektywa NFZ.....	85
11.1.2 Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)	86
11.2 Analiza progowa	86
11.2.1 Perspektywa NFZ.....	87
11.2.2 Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)	87
11.3 Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych.....	87
11.3.1 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię	87
11.3.2 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną.....	88
11.3.3 Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej	89
12 Ograniczenia	91
13 Dyskusja.....	93
14 Wyniki końcowe	96
15 Wnioski końcowe	98
16 Aneks	99
16.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	99
16.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	105
16.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)	110

Spis tabel	114
Spis rycin	117
Bibliografia	118

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BB	schemat ‘basal-bolus’
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
BOT	schemat insulina bazowa w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i>)
DEG	insulina degludec
LAA	długodziałające analogi insulin (ang. <i>long-acting analogues</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SMBG	samodzielna kontrola stężenia glukozy we krwi (ang. <i>self-monitoring of blood glucose</i>)
T1DM	cukrzyca typu 1 (ang. <i>type 1 diabetes mellitus</i>)
T2DM	cukrzyca typu 2 (ang. <i>type 2 diabetes mellitus</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania insuliny degludec (Tresiba®) w leczeniu:

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego insulinę degludec można stosować w szerszej populacji aniżeli zdefiniowana na potrzeby niniejszego raportu HTA, tj. u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą. Stąd wnioskowane wskazanie, pomimo że rozszerza dostęp do leczenia, jest nadal zawężone do wybranej grupy chorych (jak zdefiniowano powyżej) względem wskazania rejestracyjnego (ChPL Tresiba).

Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Wytyczne AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Na podstawie wytycznych klinicznych - krajowych i zagranicznych, a także uwzględniając mechanizm działania i farmakodynamikę insuliny degludec oraz wnioskowane wskazanie refundacyjne, stwierdzono, że odpowiednie komparatory dla insuliny degludec (Tresiba®) we wnioskowanym wskazaniu, dotyczącym leczenia cukrzycy, stanowią insulina detemir oraz insulina glargine, refundowane w Polsce w tożsamym - z wnioskowanym - wskazaniu (Obwieszczenie MZ).

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

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

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy z cukrzycą typu 1; dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO);

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> dzieci powyżej 1. roku życia i młodzież z cukrzycą typu 1 u; dzieci powyżej 1. roku życia i młodzież z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).
interwencja (I)	Insulina degludec (Tresiba®, ██████████)
komparator (C)	Długodziałające analogi insuliny: <ul style="list-style-type: none"> insulina glargine; insulina detemir.
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); perspektywa wspólna NFZ i pacjenta
horyzont czasowy	dożywotni
parametry	<ul style="list-style-type: none"> skuteczność i zdarzenia niepożądane: na podstawie badania klinicznego użyteczność stanów zdrowia: na podstawie badania klinicznego koszty: bezpośrednie koszty medyczne na podstawie literatury
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)

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

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Obecnie w Polsce insulina degludec (produkt Tresiba®) nie jest finansowana ze środków publicznych. Obecne jest jedynie jej połączenie z insuliną aspart (Ryzodeg®; Obwieszczenie MZ).

Do dnia 31 grudnia 2022 r. produkt Tresiba był refundowany w następującym wskazaniu:

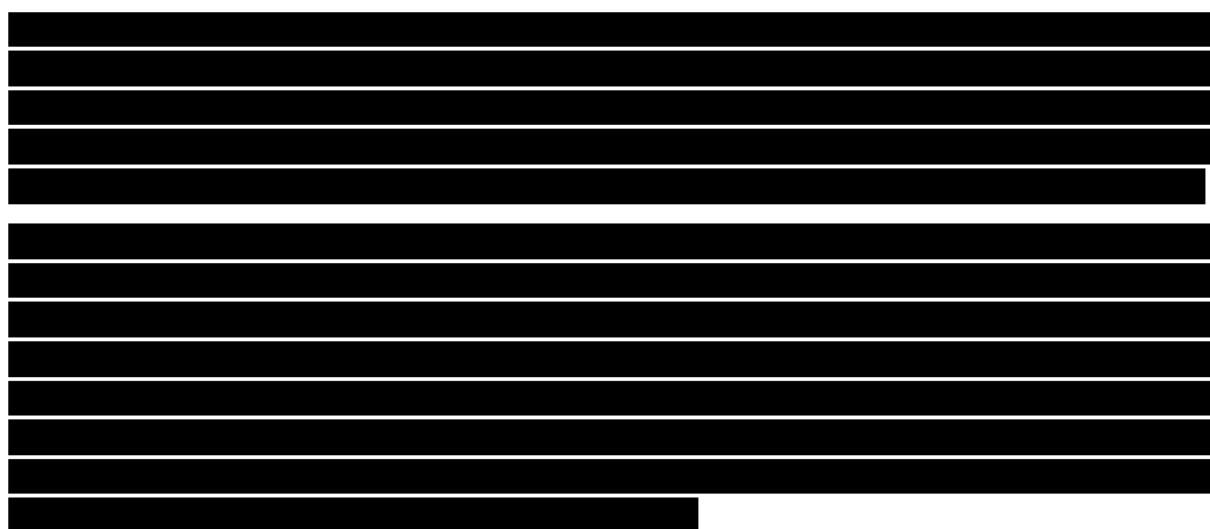
- cukrzyca typu I u dorosłych; cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO);
- cukrzyca typu I u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży; cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Wnioskowane jest ponowne wprowadzenie refundacji insuliny degludec w ramach istniejącej grupy limitowej (14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny) przy zachowaniu obowiązującego w grupie limitu finansowania.

Wnioskowane wskazanie dla preparatów Tresiba® (insulina degludec) jest tożsame ze wskazaniem objętym refundacją do 31 grudnia 2022, przedstawionym powyżej.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności: bezpłatnie, ryczałtowej, 50% i 30% (Ustawa 2011).

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 13 września 2022 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2023 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2023 roku ustalono na 3 490 PLN (Rozporządzenie 2022).



Tab. 2. Uwzględniona w analizie cena insuliny degludec.

Zawartość opakowania	CZB, PLN	UCZ*, PLN	CHB**, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	WDŚ, PLN	Koszt NFZ, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%; CZB - cena zbytu netto; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD - cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

3 Strategia analityczna

Stosowanie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine i detemir było szeroko oceniane w leczeniu cukrzycy w wielu badaniach klinicznych już od co najmniej 10 lat.

Na podstawie istniejących dowodów insulina degludec była już oceniana przez AOTMiT i uzyskała refundację (zarówno u dorosłych z cukrzycą - od 1 maja 2019 r., jak i u dzieci i młodzieży z cukrzycą - od 1 września 2021 r.). Refundowane wskazanie insuliny degludec było tożsame z wnioskowanym.

Z uwagi na potencjalnie dużą liczbę heterogenicznych badań pierwotnych oraz wcześniejszą ocenę i refundację insuliny degludec, przeprowadzona analiza kliniczna objęła **najnowsze i najbardziej istotne klinicznie dowody naukowe**. W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej **opartych na twardych punktach końcowych**. Dodatkowo, uzupełniając przedstawiono najnowsze opracowania wtórne (i randomizowane badania opublikowane po dacie odcięcia w opracowaniach wtórnych) oraz największe badania oceniające efektywność praktyczną.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio insulinę degludec z insuliną glargine na podstawie twardych punktów końcowych w populacji chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych – **badanie DEVOTE** (Marso 2017).

W przypadku odnalezienia badań oceniających stosowanie insuliny degludec w bezpośrednim porównaniu tylko z jednym z dwóch refundowanych w Polsce długodziałających analogów insuliny w danej populacji, nie przeprowadzano oceny skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu z drugim długodziałającym analogiem insuliny na podstawie porównania pośredniego. Zastosowane podejście jest spójne z przyjętym w poprzednich raportach dla produktu Tresiba® (AOTMiT Tresiba 2016, AOTMiT Tresiba 2020).

W niniejszej analizie dla cukrzycy typu 2 przyjęto efekty leczenia zgodnie z badaniem DEVOTE zidentyfikowanym w analizie klinicznej. Dla cukrzycy typu 1, z uwagi na wykazany w najnowszych opracowaniach wtórnych brak istotnych statystycznie różnic w częstościach wystąpienia liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii dla insuliny degludec, zarówno w porównaniu z insuliną glargine, jak i w porównaniu z insuliną detemir (Martin 2021), przyjęto upraszczająco porównywalną skuteczność i zbliżone bezpieczeństwo insuliny degludec, glargine i detemir.

Cukrzyca typu 1

Uznając porównywalną skuteczność insuliny degludec i insuliny glargine oraz insuliny degludec i insuliny detemir, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z: rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Cukrzyca typu 2

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące kosztów jednostkowych terapii oraz kosztów hipoglikemii.

4 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Rozporządzenie MZ).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) (Wytyczne AOTMiT).

Uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika i pacjenta. Ponieważ nie wszystkie leki i wyroby medyczne stosowane w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 są refundowane, a większość leków refundowanych wydawana jest za dopłatą, w analizie uwzględniono zarówno perspektywę płatnika publicznego, jak i perspektywę wspólną, tj. płatnika i chorego.

Cukrzyca jest chorobą mającą także znaczący wpływ na koszty pośrednie zwłaszcza poprzez utraconą produktywność związaną z powikłaniami. W niniejszej analizie nie uwzględniono jednak kosztów pośrednich ze względu na dużą niepewność związaną z tymi parametrami.

5 Horyzont czasowy

Cukrzyca typu 1

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (wersja 3.0) w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok (Wytyczne AOTMiT).

W analizie przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy.

Cukrzyca typu 2

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. Wybór długości horyzontu czasowego należy uzasadnić. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni” (AOTMiT 2016).

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono oszacowanie kosztów i efektów zdrowotnych w 2-letnim horyzoncie czasowym, zgodnym z długością obserwacji w badaniu DEVOTE (Marso 2017).

Wytyczne FDA i EMA dotyczące projektowania badań klinicznych (EMA wytyczne 2012, FDA wytyczne 2008) w przypadku nowych analogów insuliny wymagają uwzględnienia w randomizowanych badaniach klinicznych uzyskania podobnego poziomu kontroli glikemii (ocenianego poprzez HbA_{1c}) w porównywanych grupach. Istotnym elementem oceny analizowanych interwencji w takich badaniach stają się zatem punkty końcowe związane z epizodami hipoglikemii, w szczególności ciężkiej hipoglikemii.

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

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

Z uwagi na powyższe uzasadnionym jest przeprowadzenie oceny ekonomicznej w krótszym horyzoncie czasu, ponieważ pozwala on na wiarygodne oszacowanie zarówno efektów zastosowanego leczenia, jak i konsekwencji ekonomicznych z nim związanych. Częstość

występowania hipoglikemii (liczba epizodów w przeliczeniu na pacjento-lata) uzależniona jest od stosowanej terapii i nie zmienia się w czasie, tzn. nie należy oczekiwać większej liczby epizodów hipoglikemii wraz ze wzrostem czasu stosowania danej terapii.

W niniejszej analizie efektywność kosztowa dla insuliny degludec analizowana jest w 2-letnim horyzoncie czasowym w oparciu o wyniki pochodzące z badania klinicznego DEVOTE. Niemniej, wyniki otrzymane w modelu można odnosić nie tylko do dwóch pierwszych lat leczenia, ale także do kolejnych lat, bez zmiany parametrów samego modelu (zgodnie z tym, co wykazano powyżej).

Przyjęte podejście jest spójne z zastosowanym w poprzedniej analizie ekonomicznej dla insuliny degludec (Tresiba 2016 CEA).

6 Technika analityczna

Cukrzyca typu 1

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z: rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Cukrzyca typu 2

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

W ramach analizy kosztów-efektywności nie zaprezentowano wyników w postaci kosztu zyskanego roku życia (PLN/LYG) z uwagi na przyjęte zerowe prawdopodobieństwo zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii zarówno dla interwencji, jak i dla komparatora (zdarzenie nie różnicuje porównywanych interwencji).

7 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ: „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ).

Cukrzyca typu 1

W niniejszej analizie nie dyskontowano efektów zdrowotnych i kosztów ze względu na roczny horyzont analizy.

Cukrzyca typu 2

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Wytyczne AOTMiT) przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

- w analizie podstawowej - 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych,
- w analizach wrażliwości - 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

8 Model - cukrzyca typu 2

W niniejszym opracowaniu przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności stosowania insuliny degludec w porównaniu do insuliny o długim czasie działania, tj. określono koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu mierzonego jako lata życia skorygowane o jakość (QALY), czyli oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR). W tym celu wykorzystano model analizy ekonomicznej otrzymany od Wnioskodawcy. Model ten wykorzystany był uprzednio do oceny opłacalności stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine/insuliną detemir w Polsce (AOTMiT Tresiba 2016).

8.1 Opis modelu

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

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

W niniejszym raporcie analizowana jest oddzielnie opłacalność insuliny degludec w cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2. W Analizie klinicznej na podstawie wyników badania DEVOTE wykazano wyższość insuliny degludec nad insuliną glargine w zakresie liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii w populacji chorych z cukrzycą typu 2. Z tego względu w niniejszej analizie parametry kliniczne modelu dla cukrzycy typu 2 przyjęto zgodnie z wynikami tego badania. Dla cukrzycy typu 1 w najnowszych opracowaniach wtórnych wykazano brak istotnych statystycznie różnic w częstościach wystąpienia liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii dla insuliny degludec, zarówno w porównaniu z insuliną glargine, jak i w porównaniu z insuliną detemir (Martin 2021). Uznając porównywalną skuteczność insuliny degludec i insuliny glargine oraz insuliny degludec i insuliny detemir, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (rozdz. 10).

W ramach populacji chorych z cukrzycą typu 2 analizowano osobno populacje chorych z:

- cukrzycą typu 2 stosujących insulinę bazową w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową (T2DM_{BOT}),
- cukrzycą typu 2 stosujących połączenie insuliny bazowej i insuliny bolus (T2DM_{BB}).

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

8.1.1 Struktura modelu

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

W modelu uwzględniono dwa aspekty kliniczne leczenia cukrzycy: częstości występowania trzech rodzajów hipoglikemii (nieciężkiej dziennej, nieciężkiej nocnej, ciężkiej) oraz prawdopodobieństwo zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii (w analizie podstawowej przyjęto zerowe prawdopodobieństwo zgonu). Dane dotyczące epizodów hipoglikemii przyjęte w modelu ekonomicznym pochodzą z badania DEVOTE - porównującego bezpośrednio insulinę degludec z insuliną glargine na podstawie twardych punktów końcowych.

W ramach Analizy klinicznej nie odnaleziono badań porównujących insulinę degludec z insuliną detemir spełniającego kryteria włączenia. W przypadku odnalezienia badań oceniających stosowanie insuliny degludec w bezpośrednim porównaniu tylko z jednym z dwóch refundowanych w Polsce długodziałających analogów insuliny w danej populacji, nie przeprowadzono oceny skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu z drugim długodziałającym analogiem insuliny na podstawie porównania pośredniego. Zastosowane podejście jest spójne z przyjętym w poprzednich raportach dla produktu Tresiba® (AOTMiT Tresiba 2016, AOTMiT Tresiba 2020). Co więcej, udział insuliny detemir w sprzedaży insulin o długim czasie działania jest dużo mniejszy od insuliny glargine (stanowi ok. 6% całkowitej sprzedaży tych insulin). W związku z tym nie rozpatrywano osobno porównania z insuliną detemir, ale razem z insuliną glargine w ramach długodziałających analogów insulin - parametry kliniczne przyjęto jak dla insuliny glargine uznając efekt klasy dla tych leków, a koszty insulin ważono udziałem w rynku insuliny glargine i detemir.

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

Zużycie zasobów obejmuje dawkę insuliny bazowej oraz bolus. Dawki insulin przyjęto zgodnie z badaniem DEVOTE.

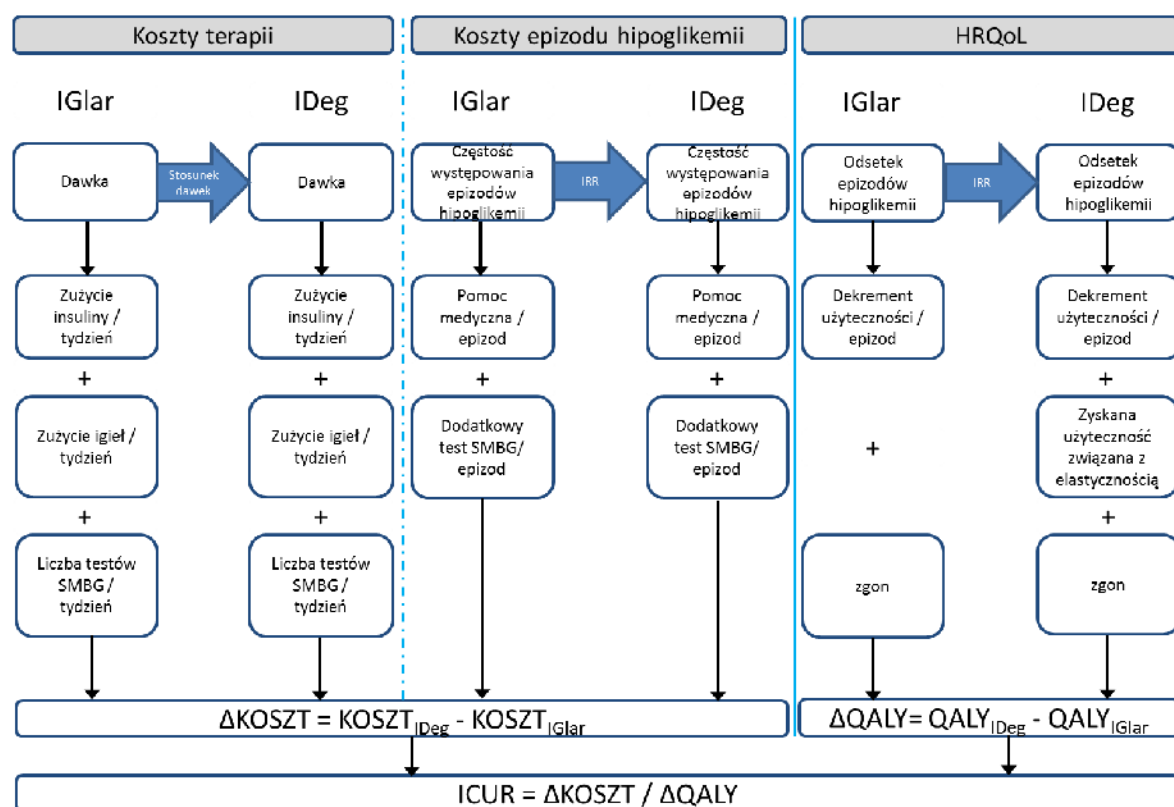
Model uwzględnia tygodniowe zużycie igieł (podanie terapii), lancetów, testów paskowych SMBG (monitorowanie poziomu glukozy) oraz liczbę dodatkowych testów paskowych wykonanych po wystąpieniu epizodu hipoglikemii. Wszystkie te elementy uwzględniono w kosztach analizowanych w modelu.

W modelu rozważono dwa podejścia do wyznaczania efektu. W pierwszym z nich całkowita wartość QALY stanowi sumę bazowej użyteczności oraz dodatkowych użyteczności wynikających z zastosowanego leczenia. W podejściu tym szacowanie efektu koncentruje się na wpływie klinicznych korzyści wynikających ze stosowania insuliny degludec w porównaniu z komparatorem. Drugie podejście (klasyczne) oparte jest na szacowaniu liczby ciężkich i nieciężkich (dziennych i nocnych) epizodów hipoglikemii, które wystąpią u danego pacjenta w zależności od stosowanej terapii oraz związanego z wystąpieniem danego epizodu hipoglikemii spadku użyteczności od wartości bazowej. W niniejszej analizie przyjęto upraszczająco, że stosowanie insuliny degludec nie jest związane ze wzrostem użyteczności w wyniku leczenia ani wzrostem użyteczności związanym z elastycznością dawkowania w porównaniu z insuliną glargine/insuliną detemir. Na podstawie wyników analizy klinicznej przyjęto większą skuteczność insuliny degludec jedynie w zakresie zapobiegania epizodom

ciężkiej hipoglikemii, a więc w niniejszej analizie efekt leczenia szacowano w oparciu o dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii (drugie podejście).

Strukturę i oceniane elementy modelu dla zastosowanego podejścia przedstawiono poniżej. Charakterystykę poszczególnych parametrów przedstawiono w dalszych rozdziałach.

Ryc. 1. Struktura modelu (efekt wyznaczany w oparciu o dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii), IRR - względna częstość zdarzeń.



8.1.2 Parametry kliniczne

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

8.1.2.1 Epizody hipoglikemii

Stosowanie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine i detemir było szeroko oceniane w leczeniu cukrzycy w wielu badaniach klinicznych już od co najmniej 10 lat.

Na podstawie istniejących dowodów insulina degludec była już oceniana przez AOTMiT i uzyskała refundację (zarówno u dorosłych z cukrzycą - od 1 maja 2019 r., jak i u dzieci i młodzieży z cukrzycą - od 1 września 2021 r.). Refundowane wskazanie insuliny degludec było tożsame z wnioskowanym.

Z uwagi na potencjalnie dużą liczbę heterogenicznych badań pierwotnych oraz wcześniejszą ocenę i refundację insuliny degludec, przeprowadzona analiza kliniczna objęła **najnowsze i najbardziej istotne klinicznie dowody naukowe**. W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej **opartych na twardych punktach końcowych**. Dodatkowo, uzupełniająco przedstawiono najnowsze opracowania wtórne (i randomizowane badania opublikowane po dacie odcięcia w opracowaniach wtórnych) oraz największe badania oceniające efektywność praktyczną.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio insulinę degludec z insuliną glargine na podstawie twardych punktów końcowych w populacji chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych – badanie DEVOTE (Marso 2017).

W przypadku odnalezienia badań oceniających stosowanie insuliny degludec w bezpośrednim porównaniu tylko z jednym z dwóch refundowanych w Polsce długodziałających analogów insuliny w danej populacji, nie przeprowadzono oceny skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu z drugim długodziałającym analogiem insuliny na podstawie porównania pośredniego. Zastosowane podejście jest spójne z przyjętym w poprzednich raportach dla produktu Tresiba® (AOTMiT Tresiba 2016, AOTMiT Tresiba 2020).

Z uwagi a fakt, iż w badaniu DEVOTE insulinę degludec porównywano jedynie z insuliną glargine, oraz na dużo mniejszy udział insuliny detemir w sprzedaży insulin o długim czasie działania w Polsce (stanowi <10% całkowitej sprzedaży insuliny glargine), w analizie nie rozpatrywano osobno porównania z insuliną detemir, ale razem z insuliną glargine w ramach długodziałających analogów insulin (parametry kliniczne przyjęto jak dla insuliny glargine uznając efekt klasy dla tych leków, a koszty insulin ważono udziałem w rynku insuliny glargine i detemir). Zastosowane podejście jest spójne z przyjętym w poprzednich raportach dla produktu Tresiba® (AOTMiT Tresiba 2016, AOTMiT Tresiba 2020).

Częstości epizodów hipoglikemii przyjęto w oparciu o wyniki badania DEVOTE. Z uwagi na brak wyników badania dotyczących nieciężkich dziennych i nieciężkich nocnych hipoglikemii, w analizie uwzględniono jedynie częstości występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii.

Z uwagi na przedstawienie wyników badania DEVOTE w publikacji głównej Marso 2017 łącznie u chorych leczonych w schemacie basal-bolus i w połączeniu z terapią doustną, w analizie podstawowej skuteczność u chorych leczonych w schemacie basal-bolus przyjęto na podstawie analiz ekonomicznych Pollock 2018 i Pollock 2019 (analizy ekonomiczne na podstawie badania DEVOTE w populacji chorych leczonych w schemacie basal-bolus) (Pollock 2018, Pollock 2019), natomiast skuteczność u chorych leczonych insuliną bazową w połączeniu z terapią doustną przyjęto na podstawie wyników badania DEVOTE w populacji całkowitej (publikacja główna badania) (Marso 2017).

W analizie wrażliwości przyjęto jednakową skuteczność dla obu schematów leczenia, na podstawie wyników badania DEVOTE w populacji całkowitej.

Liczby epizodów hipoglikemii/pacjento-rok w grupie IDeg i komparatora przyjęte w analizie zestawiono w poniższych tabelach.

Tab. 3. Liczby epizodów hipoglikemii/pacjento-rok w grupie IDeg i komparatora przyjęte w analizie podstawowej.

	Ciężka hipoglikemia
T2DM_{BOT}	
Liczba epizodów/100 pacjento-lat w grupie IGlar	6,25*
IRR (SE)	0,60 (0,07)
Wyznaczona liczba epizodów/100 pacjento-lat w grupie IDeg	3,75
T2DM_{BB}	
Liczba epizodów/100 pacjento-lat w grupie IGlar	8,50*,**
IRR (SE)	0,63 (0,15)**
Wyznaczona liczba epizodów/100 pacjento-lat w grupie IDeg	5,36
* przyjęto brak SE; zróżnicowanie w ramach analizy probabilistycznej osiągnięte jest zróżnicowaniem efektu IRR	
** na podstawie Pollock 2018, Pollock 2019	

Tab. 4. Liczby epizodów hipoglikemii/pacjento-rok w grupie IDeg i komparatora przyjęte w analizie wrażliwości.

	Ciężka hipoglikemia
T2DM_{BOT}	
Liczba epizodów/100 pacjento-lat w grupie IGlar	6,25*
IRR (SE)	0,60 (0,07)
Wyznaczona liczba epizodów/100 pacjento-lat w grupie IDeg	3,75
T2DM_{BB}	
Liczba epizodów/100 pacjento-lat w grupie IGlar	6,25*
IRR (SE)	0,60 (0,07)
Wyznaczona liczba epizodów/100 pacjento-lat w grupie IDeg	3,75
* przyjęto brak SE; zróżnicowanie w ramach analizy probabilistycznej osiągnięte jest zróżnicowaniem efektu IRR	

8.1.2.2 Prawdopodobieństwo zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii

W badaniu DEVOTE wykazano, że częstości występowania zgonów, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe były zbliżone u chorych leczonych insuliną degludec i insuliną glargine. Z tego względu w analizie przyjęto zerowe prawdopodobieństwo zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii zarówno dla interwencji, jak i dla komparatora, jako zdarzenie, które nie różnicuje porównywanych interwencji.

8.1.3 Zużycie zasobów

8.1.3.1 Dawka insuliny

Z uwagi na przedstawienie informacji o dawkach stosowanych w badaniu DEVOTE w publikacji głównej Marso 2017 łącznie u chorych leczonych w schemacie basal-bolus i w połączeniu z terapią doustną, w analizie podstawowej dawki u chorych leczonych w schemacie basal-bolus przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej Pollock 2018 (analiza ekonomiczna na podstawie badania DEVOTE w populacji chorych leczonych w schemacie basal-bolus) (Pollock 2018), natomiast dawkę u chorych leczonych insuliną bazową w połączeniu z terapią doustną przyjęto na podstawie wyników badania DEVOTE w populacji całkowitej (publikacja główna badania) (Marso 2017).

W badaniu DEVOTE wykazano brak istotnych statystycznie różnic w całkowitej dawce insuliny oraz dawce insuliny w postaci bolusu w czasie od rozpoczęcia badania do 24. miesiąca terapii. W przypadku insuliny bazowej, szacowana dawka insuliny była o 2 jednostki większa w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine (ETR=1,04 [95%CI: 1,00; 1,08], p=0,04) (Marso 2017). Wyniki te nie są jednak spójne z wynikami innych badań randomizowanych, zidentyfikowanych w trakcie przeglądu literatury, które dotyczyły leczenia cukrzycy - różnicę w dawce insuliny degludec oraz insuliny glargine niejednokrotnie określano jako porównywalną w obydwu grupach bądź istotnie statystycznie mniejszą na korzyść insuliny degludec (SWITCH PRO, Vora 2014, Birkeland 2011). Z uwagi na fakt, iż wyniki badania DEVOTE nie są spójne z innymi zidentyfikowanymi doniesieniami, w tym m.in. założeniami przyjętymi w poprzedniej analizie dla insuliny degludec (Tresiba 2016 CEA), w niniejszej analizie przyjęto jednakową dawkę insuliny stosowaną w przypadku leczenia insuliną degludec i komparatorem (średnia z obu grup w badaniu).

T2DM_{BOT}

Dawkę insuliny bazowej przyjęto na podstawie badania DEVOTE, jako średnia dawki początkowej i końcowej w badaniu (Marso 2017). Przyjęto jednakową dawkę insuliny stosowaną w przypadku leczenia insuliną degludec i komparatorem (średnia z obu grup w badaniu).

T2DM_{BB}

Dawkę insuliny bazowej i bolus przyjęto zgodnie z wynikami badania DEVOTE w subpopulacji chorych leczonych w schemacie basal-bolus na podstawie publikacji Pollock 2018, jako średnia dawki początkowej i końcowej, oraz jako średnia z obu grup w badaniu (Pollock 2018).

W analizie wrażliwości przyjęto dawkowanie zgodne z poprzednią analizą ekonomiczną dla insuliny degludec (Tresiba 2016 CEA). Przyjęto konserwatywnie brak różnic w dawkowaniu w przypadku stosowania insuliny degludec i komparatora.

Wartości przyjęte w niniejszej analizie przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Tab. 5. Dawka dobową insuliny glargine (U) oraz stosunek dawek IDeg/IGlar przyjęte w ramach analizy podstawowej.

Grupa	IGlar (IU)	Stosunek dawki IDeg/IGlar
T2DM _{BOT}		

Grupa	IGlar (IU)	Stosunek dawki IDeg/IGlar
insulina bazowa	51,2 (SE=1,42)**	1,00 (SE=na)*
insulina bolus	-	-
T2DM_{BB}		
insulina bazowa	60,8 (SE=2,86)**	1,00 (SE=na)*
insulina bolus	54,6 (SE=4,57)**	1,00 (SE=na)*
* wynik nieistotny statystycznie		
** SE przyjęto jak w poprzedniej analizie ekonomicznej dla insuliny degludec (Tresiba 2016 CEA)		

Tab. 6. Dawka dobową insuliny glargine (U) oraz stosunek dawek IDeg/IGlar przyjęte w ramach analizy wrażliwości.

Grupa	IGlar (IU)	Stosunek dawki IDeg/IGlar
T2DM_{BOT}		
insulina bazowa	52,8 (SE=1,42)**	1,00 (SE=na)*
insulina bolus	-	-
T2DM_{BB}		
insulina bazowa	69,1 (SE=2,86)**	1,00 (SE=na)*
insulina bolus	77,1 (SE=4,57)**	1,00 (SE=na)*
* wynik nieistotny statystycznie		
** przyjęto jak w poprzedniej analizie ekonomicznej dla insuliny degludec (Tresiba 2016 CEA)		

8.1.3.2 Zużycie igieł

Przyjęto, że zgodnie z zaleceniami każde wstrzyknięcie insuliny wiąże się ze zużyciem jednej igły (igły stosowane w urządzeniach do wstrzykiwania są jednorazowego użytku). Insuliny degludec, glargine i detemir stosowane są raz dziennie. Założono stosowanie insuliny bolus z każdym większym posiłkiem w ciągu dnia, tj. trzy razy dziennie.

W tabeli poniżej przedstawiono szacowane dzienne zużycie igieł.

Tab. 7. Zużycie igieł.

Grupa	Liczba wstrzyknięć/dzień		Dzienne zużycie igieł	
	IDeg	Komparator	IDeg	Komparator
T2DM_{BOT}				
Insulina bazowa	1	1	1	1
Insulina bolus	-	-		
T2DM_{BB}				
Insulina bazowa	1	1	4	4
Insulina bolus	3	3		
zużycie igieł w przypadku insuliny bazowej przyjęto jako minimalne wskazane w Charakterystyce Produktu Leczniczego; założono stosowanie insuliny bolus z każdym większym posiłkiem w ciągu dnia, tj. trzy razy dziennie.				

8.1.3.3 Testy SMBG

Stosowanie testów SMBG (i lancetów potrzebnych do wykonania testu) jest związane zarówno ze wstrzyknięciami insuliny bazowej jak i insuliny bolus.

T2DM_{BB}

W przypadku stosowania insuliny bazowej i insuliny bolus chorzy wykonują pomiar 4 razy dziennie (28 razy na tydzień), co jest zgodne z zalecaną częstością samokontroli w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na 2022 rok (PTD 2022).

T2DM_{BOT}

W przypadku chorych z cukrzycą typu 2 stosujących insulinę bazową w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową zużycie testów SMBG (i lancetów potrzebnych do wykonania testu) jest niższe. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na 2022 rok zalecana częstość samokontroli u tych chorych jest następująca: „Codziennie 1-2 pomiary glikemii, dodatkowo raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i po głównych posiłkach) oraz raz w miesiącu dobowy profil glikemii.”, co odpowiada 13,92 pomiarom na tydzień (PTD 2022).

Szczegółowe dane dotyczące tygodniowej liczby testów SMBG przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Tab. 8. Zużycie testów SMBG.

Grupa	Tygodniowe zużycie testów SMBG i lancetów*
T2DM _{BOT}	13,92
T2DM _{BB}	28
wystąpienie epizodu hipoglikemii	1 (założenie)**
* zgodnie z zalecaną częstością samokontroli w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na 2015 rok (PTD 2022); ** Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca pomiary doraźne w sytuacji wystąpienia złego samopoczucia, nagłego pogorszenia stanu zdrowia itp. (przyjęto brak SE).	

8.1.4 Koszty

W analizie uwzględniono koszt insuliny, igieł oraz koszty monitorowania glikemii, tj. pasków testowych do oznaczania stężenia glukozy we krwi i lancetów (do nakłuwaczy; koszty nakłuwaczy również pominięto jako koszt niezależny od liczby stosowanych lancetów na dzień - założenie upraszczające i konserwatywne) potrzebnych do dokonania pomiaru, a także koszt leczenia ciężkiej hipoglikemii.

8.1.4.1 Koszt insulinoterapii

Insulina degludec

Koszt insuliny degludec przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy (patrz poniższa tabela).

Tab. 9. Koszt stosowania insuliny degludec.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Odpłatność wg MZ, PLN/IU	
			Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Insulinum degludec	██████████	██████████	██████	██████

Długodziałające analogi insuliny i insulina bolus

Koszty poszczególnych produktów przyjęto zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (Obwieszczenie MZ) jako średnia ważona ilością sprzedanych IU zgodnie z danymi sprzedażowymi NFZ (Komunikat DGL).

Przyjęty w analizie średni koszt insuliny przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 10. Koszt stosowania długodziałających analogów insuliny.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność wg MZ, PLN/IU		Liczba sprzedanych IU wg NFZ	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		
Insulinum detemir	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	05909990005741	0,0714	0,1374	4 818 900	5,7%
Insulinum glargine	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909991201982	0,0714	0,1020	22 154 400	26,2%
	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml	05909990895717	0,0714	0,1291	1 133 100	1,3%
	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990617555	0,0714	0,1291	25 157 100	29,7%
	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	05909991231538	0,0714	0,1174	31 423 050	37,1%
Średnia ważona				0,0714	0,1182		100%
* oszacowany przy uwzględnieniu liczby jednostek insuliny w sprzedanych opakowaniach							

Tab. 11. Koszt stosowania insuliny bolus.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność wg MZ, PLN/IU		Liczba sprzedanych IU wg NFZ	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	05909991378059	0,0607	0,0798	241 000	0,1%
	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991306298	0,0613	0,0861	17 689 800	4,6%
	Insulin aspart Sanofi, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	10 wstrzykiwaczy 3 ml SoloStar	05909991429171	0,0613	0,0662	17 701 200	4,6%

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność wg MZ, PLN/IU		Liczba sprzedanych IU wg NFZ	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		
	NovoRapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991369668	0,0607	0,0798	7 000	0,0%
	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990451814	0,0613	0,0862	92 587 800	23,8%
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990008483	0,0607	0,0838	28 000	0,0%
	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990008575	0,0613	0,0837	2 658 600	0,7%
	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz. SoloStar po 3 ml	05909990617197	0,0613	0,0840	25 791 900	6,6%
Insulinum humanum	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990237920	0,0607	0,0634	19 711 500	5,1%
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990958603	0,0584	0,0610	2 641 200	0,7%
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990852116	0,0613	0,0683	29 472 600	7,6%
	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990247011	0,0613	0,0660	12 615 300	3,2%
	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672363	0,0613	0,0639	3 534 300	0,9%
	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022822	0,0613	0,0639	10 914 000	2,8%
Insulinum lisprum	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990692422	0,0613	0,0887	31 566 300	8,1%
	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 wstrz. 3 ml SoloStar	05909991333553	0,0613	0,0661	40 429 200	10,4%

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność wg MZ, PLN/IU		Liczba sprzedanych IU wg NFZ	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		
	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990005536	0,0613	0,0651	49 927 200	12,8%
	Liprolog Junior KwikPen, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05907677973123	0,0613	0,0674	2 577 300	0,7%
	Liprolog KwikPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05999885490165	0,0613	0,0651	28 551 000	7,3%
Średnia ważona**				0,0612	0,0747		100%
* oszacowany przy uwzględnieniu liczby jednostek insulin w sprzedanych opakowaniach							

8.1.4.2 Koszt igieł

Koszty poszczególnych produktów przyjęto zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (Obwieszczenie MZ) jako średnia ważona ilością sprzedanych opakowań zgodnie z danymi sprzedażowymi NFZ (Komunikat DGL). Przyjęto, że w przypadku terapii w schemacie basal-bolus wymagającej zastosowania 4 igieł dziennie, po przekroczeniu 4 opakowań igieł w roku chory ponosi koszt całkowity kolejnych opakowań.

Przyjęty w analizie średni koszt igieł przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 12. Koszt stosowania igieł do penów.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność wg MZ, PLN/szt		Liczba sprzedanych szt wg NFZ	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		
Igieł do penów	BD Micro-Fine Plus 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	0382903205189	0,127	0,233	715 960	37,4%
	BD Micro-Fine Plus 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	0382903205172	0,127	0,233	539 587	28,2%
	Easydrip Classic 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	6972857293000	0,127	0,181	500	0,0%
	Easydrip Classic 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	6972857293017	0,127	0,181	300	0,0%
	Iglessy 0,23x4 mm (32G), igły	100 szt.	5907553012045	0,127	0,182	73 500	3,8%
	Iglessy 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	5907553012021	0,127	0,182	142 700	7,4%
	Iglessy 0,25x6 mm (31G), igły	100 szt.	5907553012038	0,127	0,182	129 200	6,7%
	Iglessy 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	5907553012014	0,127	0,182	122 900	6,4%
	PIC Insupen Original 0,25x5 mm (31G), igły	100 szt.	8058090005094	0,127	0,183	119 393	6,2%
PIC Insupen Original 0,30x8 mm (30G), igły	100 szt.	8058090004578	0,127	0,183	71 500	3,7%	
Średnia ważona				0,1272	0,2157		100%

* oszacowany przy uwzględnieniu liczby sztuk w sprzedanych opakowaniach

8.1.4.3 Koszt lancetów

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

Tab. 13. Koszty jednostkowe lancetów (na podstawie aptek internetowych).

Produkt	Liczba lancetów w opakowaniu	Cena za opakowanie (PLN)	Koszt 1 lancetu (PLN)*
Single-Let® nakłuwacze jednorazowe 28Gx1,6mm 200 sztuk	200	108,00	0,54
Prolance nakłuwacze jednorazowe 1.8mm 18G 200szt	200	72,00	0,36
Prolance nakłuwacze jednorazowe 1.6mm 28G 200szt	200	72,00	0,36
Prolance nakłuwacze jednorazowe 1.4mm 25G 200szt	200	72,00	0,36
Prolance nakłuwacze jednorazowe 1,8 mm 21G - 200 szt	200	72,00	0,36
Prolance nakłuwacz - ostrze jednorazowe 1.6mm 200szt	200	94,00	0,47
Prolance nakłuwacz - ostrze jednorazowe 1.2mm 200szt	200	94,00	0,47
Nakłuwacze jednorazowe Verifine 2,4mm 21G - 200 sztuk	200	69,00	0,35
Nakłuwacze jednorazowe Verifine 2,2mm 21G - 200 sztuk	200	69,00	0,35
Nakłuwacze jednorazowe Verifine 2,0mm 21G - 200 sztuk	200	69,00	0,35
Nakłuwacze jednorazowe Verifine 1,8mm 21G - 200 sztuk	200	154,00	0,77
Nakłuwacze jednorazowe Accu-Chek Safe-T-Pro Uno 200 sztuk	200	95,50	0,48
Medlance nakłuwacze jednorazowe 23G (0,64mm) x 1,8mm 200 sztuk	200	79,00	0,40
Lancety Verifine 30G (0,31mm) uniwersalne op. 200 sztuk	200	23,90	0,12
Lancety Verifine 30G (0,31mm) uniwersalne op. 100 sztuk	100	14,50	0,15
Lancety Thin (Optium Xido) 50 sztuk	50	16,99	0,34
Lancety OPTILETS 50 sztuk	50	18,00	0,36
Lancety OPTILETS 200 sztuk	200	42,00	0,21
Lancety OPTILETS 100 sztuk	100	25,50	0,26
Lancety OneTouch®Delica® Plus 100 sztuk	100	21,00	0,21
Lancety MICROLET 25 sztuk	25	19,90	0,80
Lancety MICROLET 200 sztuk	200	44,50	0,22

Produkt	Liczba lancetów w opakowaniu	Cena za opakowanie (PLN)	Koszt 1 lancetu (PLN)*
Lancety Glucosense - iXell 100 sztuk	100	26,50	0,27
Lancety Droplet 33G (0,20mm) uniwersalne op. 100 sztuk	100	15,90	0,16
Lancety Droplet 30G (0,31mm) uniwersalne op. 100 sztuk	100	14,90	0,15
Lancety Droplet 28G (0,36mm) uniwersalne op. 100 sztuk	100	14,50	0,15
Lancety Digitest 200 sztuk w opakowaniu	200	27,50	0,14
Lancety CoaguChek Softclix 50 sztuk	50	32,00	0,64
Lancety Accu-Chek Softclix 25 sztuk	25	9,50	0,38
Lancety Accu-Chek FastClix 204 sztuki	204	79,90	0,39
Acti-Lance Nakłuwacz jednorazowy 1,8mm 23G - 200szt	200	72,00	0,36
Acti-Lance Nakłuwacz jednorazowy 1,5mm 28G - 200szt	200	72,00	0,36
Acti-Lance Nakłuwacz (ostrze) jednorazowe 2.0 mm 17G - 200szt	200	94,00	0,47
Accu Chek Fastclix - lancety (24 szt.)	24	12,50	0,52
Nakłuwacze jednorazowe H+ 21G x 2.4 mm, 200 szt.	200	77,00	0,39
Nakłuwacze jednorazowe H+ 21G x 1.8 mm, 200 szt.	200	77,00	0,39
Średni koszt			0,36**

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

8.1.4.4 Koszt testów SMBG

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

Dane sprzedażowe NFZ nie zawierają informacji o sprzedaży danego produktu w zależności od odpowiadającej mu kategorii odpłatności - w przypadku obu odpłatności kod EAN jest jednakowy. W związku z tym oszacowany średni udział sprzedaży poszczególnych produktów w październiku 2022 roku jest jednakowy we wszystkich analizowanych grupach (Komunikat DGL). Ceny poszczególnych produktów przyjęto zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (Obwieszczenie MZ).

Koszty jednostkowe testów SMBG w zależności od analizowanego wskazania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 14. Koszt testu SMBG.

Odpłatność	Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność, PLN/szt.		Liczba sprzedanych szt. wg NFZ	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		
30%	Abra, test paskowy	50 pasków	5907581253625	0,527	0,761	5 568 800	7,9%
	Accu-Chek Active, test paskowy	50 pasków	4015630056316	0,527	0,763	2 206 700	3,1%
	Accu-Chek Instant, test paskowy	100 szt.	4015630067732	0,508	0,725	8 113 800	11,5%
	Accu-Chek Performa, test paskowy	50 szt.	4015630980987	0,527	0,761	9 188 150	13,0%
	Cera-Chek 1 Code, test paskowy	50 pasków	8809242521845	0,520	0,742	730 350	1,0%
	Contour Plus, test paskowy	50 szt.	5016003763403	0,527	0,758	18 758 150	26,6%
	Contour TS paski testowe, test paskowy	50 szt.	5016003183904	0,527	0,758	1 503 750	2,1%
	Diagnostic Gold Strip, test paskowy	50 szt.	5906881862681	0,527	0,766	5 377 700	7,6%
	DIAVUE ToGo, test paskowy	50 szt.	4716022053035	0,479	0,685	0	0,0%
	Evercare, test paskowy	50 pasków	5904378480035	0,526	0,752	723 150	1,0%
	Everchek, test paskowy	50 szt.	5904378480356	0,512	0,731	222 800	0,3%
	Examedin® Fast, test paskowy	50 szt.	5902802701848	0,517	0,738	261 650	0,4%
	G-BIO, test paskowy	50 szt.	8800028000004	0,509	0,727	4 700	0,0%
	GensuCare, test paskowy	50 szt.	8809301161135	0,496	0,709	58 000	0,1%
	Glucocard 01 Sensor, test paskowy	50 szt.	4987486785590	0,524	0,749	102 550	0,1%
	GLUCODR. AUTO A, test paskowy	50 szt.	8806128340125	0,518	0,741	7 950	0,0%
	Glucomaxx, test paskowy	50 szt.	5903111882327	0,527	0,767	3 863 350	5,5%
	Glucosense, test paskowy	50 szt.	5908222562274	0,526	0,751	818 450	1,2%
	Glucosure HT, test paskowy	50 szt.	4713648760811	0,512	0,731	400	0,0%
	iXell, test paskowy	50 szt.	5908222562632	0,527	0,759	3 553 250	5,0%

Odpłatność	Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność, PLN/szt.		Liczba sprzedanych szt. wg NFZ	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		
	Multisure GK, test paskowy	50 szt.	4713648760507	0,510	0,729	200	0,0%
	OKmeter Core, test paskowy	50 szt.	4712803561836	0,479	0,685	0	0,0%
	One Touch Select Plus, test paskowy	50 szt.	7613427012759	0,520	0,743	5 895 650	8,4%
	Optium Xido, test paskowy	50 szt.	5021791707249	0,527	0,753	2 474 350	3,5%
	VivaChek Ino, test paskowy	50 szt.	5907814464934	0,520	0,742	805 050	1,1%
	Wellion SymPhar, test paskowy	50 szt.	9120015788258	0,496	0,709	327 750	0,5%
Średnia ważona w T2DMBOT				0,524	0,754		100%
ryczakt	Abra, test paskowy	50 pasków	5907581253625	0,689	0,761	3 139 197	7,9%
	Accu-Chek Active, test paskowy	50 pasków	4015630056316	0,689	0,763	1 295 582	3,1%
	Accu-Chek Instant, test paskowy	100 szt.	4015630067732	0,661	0,725	4 720 791	11,5%
	Accu-Chek Performa, test paskowy	50 szt.	4015630980987	0,689	0,761	5 630 401	13,0%
	Cera-Chek 1 Code, test paskowy	50 pasków	8809242521845	0,678	0,742	409 110	1,0%
	Contour Plus, test paskowy	50 szt.	5016003763403	0,689	0,758	11 612 730	26,6%
	Contour TS paski testowe, test paskowy	50 szt.	5016003183904	0,689	0,758	881 990	2,1%
	Diagnostic Gold Strip, test paskowy	50 szt.	5906881862681	0,689	0,766	3 058 766	7,6%
	DIAVUE ToGo, test paskowy	50 szt.	4716022053035	0,621	0,685	0	0,0%
	Evercare, test paskowy	50 pasków	5904378480035	0,688	0,752	415 776	1,0%
	Everchek, test paskowy	50 szt.	5904378480356	0,667	0,731	121 219	0,3%
	Examedin® Fast, test paskowy	50 szt.	5902802701848	0,674	0,738	144 157	0,4%
	G-BIO, test paskowy	50 szt.	8800028000004	0,663	0,727	2 601	0,0%
	GensuCare, test paskowy	50 szt.	8809301161135	0,645	0,709	33 304	0,1%
	Glucocard 01 Sensor, test paskowy	50 szt.	4987486785590	0,685	0,749	60 934	0,1%
	GLUCODR. AUTO A, test paskowy	50 szt.	8806128340125	0,677	0,741	4 457	0,0%

Odpłatność	Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność, PLN/szt.		Liczba sprzedanych szt. wg NFZ	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		
	Glucomaxx, test paskowy	50 szt.	5903111882327	0,689	0,767	2 219 777	5,5%
	Glucosense, test paskowy	50 szt.	5908222562274	0,687	0,751	462 156	1,2%
	iXell, test paskowy	50 szt.	5908222562632	0,689	0,759	2 055 699	5,0%
	Multisure GK, test paskowy	50 szt.	4713648760507	0,665	0,729	118	0,0%
	OKmeter Core, test paskowy	50 szt.	4712803561836	0,621	0,685	0	0,0%
	One Touch Select Plus, test paskowy	50 szt.	7613427012759	0,679	0,743	3 528 156	8,4%
	Optium Xido, test paskowy	50 szt.	5021791707249	0,689	0,753	1 509 150	3,5%
	VivaChek Ino, test paskowy	50 szt.	5907814464934	0,678	0,742	436 470	1,1%
	Wellion SymPhar, test paskowy	50 szt.	9120015788258	0,645	0,709	173 489	0,5%
Średnia ważona w T2DMBB				0,684	0,754		100%
* oszacowany przy uwzględnieniu liczby pasków w sprzedanych opakowaniach							

8.1.4.5 Koszt związany z epizodem hipoglikemii

W analizie podstawowej koszty leczenia powikłań przyjęto jako koszt grupy JGP K35 Cukrzyca z powikłaniami i inne stany hipoglikemiczne na podstawie Zarządzenia nr 127/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wyskospecjalistyczne (Zarządzenie 127/2022/DSOZ).

W analizie wrażliwości koszt leczenia ciężkiej hipoglikemii przyjęto jak w analizie ekonomicznej dla semaglutynu (Rybelsus) (Rybelsus 2021 CEA):

- wariant 1: jak w analizie ekonomicznej dla liraglutynu (Victoza®; po uwzględnieniu inflacji) (GUS inflacja), w ramach której dane dotyczące zużycia zasobów medycznych, zostały zebrane podczas pogłębionych wywiadów z ekspertami klinicznymi lub w formie konsensu grup eksperckich. Wywiady przeprowadzono z ekspertami w obszarze diabetologii, kardiologii, neurologii, nefrologii, okulistyki i transplantologii. Dane walidowano w oparciu o dostępne dane literaturowe, dane w trakcie publikacji, dane niepublikowane pochodzące z baz danych prowadzonych przez ekspertów. Koszty hospitalizacji, wizyt, zabiegów i in. przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Zarządzenia Prezesa NFZ) - wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ (Informator o umowach). Szczegółowy opis procesu zbierania danych kosztowych i ich źródeł, kategorii uwzględnionych kosztów, ich zużycia oraz kosztów jednostkowych przedstawiono w osobnym dokumencie - *Polskie dane kosztowe* (Polskie dane kosztowe).
- wariant 2: zgodnie z analizą weryfikacyjną dla dulaglutynu (Trulicity®; po uwzględnieniu inflacji) (GUS inflacja), jako średnia arytmetyczna kosztów uwzględnionych w analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w cukrzycy typu 2, opartych na modelu CORE (na podstawie opublikowanych analiz ekonomicznych/Analiz Weryfikacyjnych AOTMiT dla leków Lantus® 2014, Levemir® 2014, Invokana® 2014) (AWA Lantus, CEA Levemir, AWA Invokana).

W poniższej tabeli przedstawiono koszty leczenia ciężkiej hipoglikemii przyjęte w modelu.

Tab. 15. Koszt związany z epizodami ciężkiej hipoglikemii.

Wariant	Koszt z perspektywy NFZ (PLN)*	Koszt z perspektywy wspólnej (PLN)*	Źródło
Analiza podstawowa	2 599,00	2 599,00	Zarządzenie 127/2022/DSOZ
Analiza wrażliwości wariant 1	5 463,89	5 463,89	Rybelsus 2021 CEA
Analiza wrażliwości wariant 2	403,51	407,10	
* brak wartości SE			

8.1.4.6 Inne koszty

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

8.1.5 Użyteczności

W modelu pierwotnym uwzględniono dwa podejścia do wyznaczenia efektu - w oparciu o wartości użyteczności związanej z leczeniem oraz w oparciu o dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii.

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

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

W niniejszej analizie przyjęto upraszczająco, że stosowanie insuliny degludec nie jest związane ze wzrostem użyteczności w wyniku leczenia ani wzrostem użyteczności związanym z elastycznością dawkowania w porównaniu z insuliną glargine/insuliną detemir. Na podstawie wyników analizy klinicznej przyjęto większą skuteczność insuliny degludec jedynie w zakresie zapobiegania epizodom ciężkiej hipoglikemii, a więc w niniejszej analizie efekt leczenia szacowano w oparciu o dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii.

8.1.5.1 Użyteczność bazowa

Użyteczność bazową w cukrzycy typu 2 przyjęto na **0,785** na podstawie Beaudet 2014 (Beaudet 2014). Przyjęta wartość jest zgodna z najbardziej aktualną wersją wartości domyślnych w modelu CORE (wersja 9.5). Przyjętej wartości nie testowano w ramach analizy wrażliwości z uwagi na fakt, iż wartości bazowe użyteczności nie mają wpływu na wyniki analizy (na wyniki wpływ mają jedynie dekrementy użyteczności).

8.1.5.2 Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii

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

W badaniu Evans 2013 przedstawiono osobno wyniki dla nieciężkiej dziennej i nocnej hipoglikemii oraz ciężkiej dziennej i nocnej hipoglikemii (w niniejszej analizie przyjęto średnią z wartości dla dziennej i nocnej ciężkiej hipoglikemii). W populacji chorych z cukrzycą typu 2 przyjęty w analizie dekrement użyteczności związany z wystąpieniem ciężkiej hipoglikemii wynosi **0,069** (średnia z dziennej i nocnej, odpowiednio 0,060 i 0,078).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu użyteczności poza badaniem Evans 2013 odnaleziono także inne badania (patrz rozdz. 8.3.2). W niektórych badaniach przedstawiono wartości użyteczności dla stanu bez hipoglikemii oraz dla stanów z ciężką lub bardzo ciężką hipoglikemią. Nie przedstawiono wyników w postaci spadku użyteczności w przeliczeniu na epizod hipoglikemii, jak również nie przedstawiono danych, na podstawie których wartość ta mogłaby zostać wyznaczona. A zatem wykorzystanie wyników z tych badań nie było możliwe. Dodatkowo w części publikacji źródłem danych dotyczących dekrementu użyteczności związanego z wystąpieniem ciężkiej hipoglikemii było badanie Evans 2013.

W pozostałych odnalezionych badaniach (Yfantopoulos 2020, Vexiau 2008, Pagkalos 2018, Shafie 2018) wartości dekrementu użyteczności dla ciężkiej hipoglikemii wahały się od 0,050 (Yfantopoulos 2020) do 0,27 (Vexiau 2008).

W analizie podstawowej przyjęto wartości z badania Evans 2013, które obejmowało największą populację chorych z cukrzycą typu 2. Co więcej wartości z tego badania zostały przyjęte także w poprzedniej analizie ekonomicznej dla Tresiby (Tresiba 2016 CEA) oraz były stosowane szeroko w innych publikacjach (patrz rozdz. 8.3.2). W analizie wrażliwości przyjęto najmniejszy dekrement raportowany w pozostałych publikacjach, a więc **0,050** (Yfantopoulos 2020).

Przyjęte w analizie wartości użyteczności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 16. Przyjęte w analizie wartości użyteczności.

Użyteczność	Wartość (SE)	Źródło
Użyteczność bazowa	0,785	Beaudet 2014
Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem ciężkiej hipoglikemii - BC	0,069 (0,0051)*	Evans 2013
Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem ciężkiej hipoglikemii - SA	0,050 (0,0051)*	Yfantopoulos 2020
* SE przyjęto zgodnie z poprzednią analizą ekonomiczną Tresiba 2016 CEA		

8.2 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

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

Tab. 17. Liczby epizodów hipoglikemii/pacjento-rok w grupie IDeg i komparatora.

	Ciężka hipoglikemia - BC	Ciężka hipoglikemia - SA
T2DM_{BOT}		
Liczba epizodów/100 pacjento-lat w grupie IGlar	6,25*	6,25*
IRR (SE)	0,60 (0,07)	0,60 (0,07)
Wyznaczona liczba epizodów/100 pacjento-lat w grupie IDeg	3,75	3,75
T2DM_{BB}		
Liczba epizodów/100 pacjento-lat w grupie IGlar	8,50***	6,25*
IRR (SE)	0,63 (0,15)**	0,60 (0,07)
Wyznaczona liczba epizodów/100 pacjento-lat w grupie IDeg	5,36	3,75
* przyjęto brak SE; zróżnicowanie w ramach analizy probabilistycznej osiągnięte jest zróżnicowaniem efektu IRR		
** na podstawie Pollock 2018, Pollock 2019		

Tab. 18. Dawka dobową insuliny głargine (U) oraz stosunek dawek IDeg/IGlar.

Grupa	BC		SA	
	IGlar (IU)	Stosunek dawki IDeg/IGlar	IGlar (IU)	Stosunek dawki IDeg/IGlar
T2DM_{BOT}				
insulina bazowa	51,2 (SE=1,42)**	1,00 (SE=na)*	52,8 (SE=1,42)**	1,00 (SE=na)*
insulina bolus	-	-	-	-
T2DM_{BB}				
insulina bazowa	60,8 (SE=2,86)**	1,00 (SE=na)*	69,1 (SE=2,86)**	1,00 (SE=na)*
insulina bolus	54,6 (SE=4,57)**	1,00 (SE=na)*	77,1 (SE=4,57)**	1,00 (SE=na)*
* wynik nieistotny statystycznie				
** SE przyjęto jak w poprzedniej analizie ekonomicznej dla insuliny degludec (Tresiba 2016 CEA)				

Tab. 19. Zużycie igieł.

Grupa	Liczba wstrzyknięć/dzień		Dzienne zużycie igieł	
	IDeg	Komparator	IDeg	Komparator
T2DM_{BOT}				
Insulina bazowa	1	1	1	1
Insulina bolus	-	-		
T2DM_{BB}				
Insulina bazowa	1	1	4	4
Insulina bolus	3	3		
zużycie igieł w przypadku insuliny bazowej przyjęto jako minimalne wskazane w Charakterystyce Produktu Leczniczego; założono stosowanie insuliny bolus z każdym większym posiłkiem w ciągu dnia, tj. trzy razy dziennie.				

Tab. 20. Zużycie testów SMBG.

Grupa	Tygodniowe zużycie testów SMBG i lancetów*
T2DM _{BOT}	13,92
T2DM _{BB}	28
wystąpienie epizodu hipoglikemii	1 (założenie)**
* zgodnie z zalecaną częstością samokontroli w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego na 2015 rok (PTD 2022); ** Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca pomiary doraźne w sytuacji wystąpienia złego samopoczucia, nagłego pogorszenia stanu zdrowia itp. (przyjęto brak SE).	

Tab. 21. Koszty.

Grupa	Koszt, PLN/jednostkę		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Insulina degludec	██████	██████	██████████████
LAA	0,0714	0,1182	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL
Insulina bolus	0,0612	0,0747	
Igły	0,1272*	0,2157	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL
Lancety	0,00	0,36	http://diabetyk24.pl/
Testy SMBG T2DM BOT	0,524	0,754	Obwieszczenie MZ, Komunikat DGL
Testy SMBG T2DM BB	0,684	0,754	
Leczenie ciężkiej hipoglikemii - BC	2 599,00	2 599,00	Zarządzenie 127/2022/DSOZ
Leczenie ciężkiej hipoglikemii - SA wariant 1	5 463,89	5 463,89	Rybelsus 2021 CEA
Leczenie ciężkiej hipoglikemii - SA wariant 2	403,51	407,10	
* przyjęto, że w przypadku terapii w schemacie basal-bolus wymagającej zastosowania 4 igieł dziennie, po przekroczeniu 4 opakowań igieł w roku chory ponosi koszt całkowity kolejnych opakowań.			

Tab. 22. Użyteczności.

Użyteczność	Wartość (SE)	Źródło
Użyteczność bazowa	0,785	Beaudet 2014
Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem ciężkiej hipoglikemii - BC	0,069 (0,0051)*	Evans 2013
Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem ciężkiej hipoglikemii - SA	0,050 (0,0051)*	Yfantopoulos 2020
* SE przyjęto jak w poprzedniej analizie ekonomicznej dla insuliny degludec (Tresiba 2016 CEA)		

8.3 Walidacja modelu

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

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

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

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

8.3.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzona przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 16.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine lub insuliną detemir w leczeniu chorych z cukrzycą,
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine lub insuliną detemir w leczeniu chorych z cukrzycą,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 18 listopada 2022 r. zidentyfikowano 17 badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (patrz. Aneks 16.1).

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę i wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.

Tab. 23. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Dawoud 2017	analiza kosztów- użyteczności	<ul style="list-style-type: none"> porównanie następujących schematów: insulina detemir (od, bid), insulina glargine 100IU (od), insulina degludec (od), insulina NPH (od, bid, qid) u chorych z cukrzycą typu 1; model: IMS CORE Diabetes Model (CDM) wersja 8.5; analiza z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii oraz z perspektywy społecznej; dożywotni horyzont czasowy; wyniki skuteczności przyjęto na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą na podstawie 28 badań RCT; uwzględniono koszty bezpośrednie (koszty leczenia, koszty powikłań i koszty monitorowania leczenia); wartości użyteczności przyjęto na podstawie domyślnych wartości CORE, z wyjątkiem hipoglikemii, dla której wartość użyteczności przyjęto na podstawie danych literaturowych; dyskontowanie na poziomie 3,5% dla kosztów i wyników zdrowotnych 	<p><u>Koszty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DEG (od): £43 096; DET (od): £40 097; DET (bid): £40 404; GLA (od): £40 007; <p><u>QALY:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DEG (od): 10,99; DET (od): 11,03 DET (bid): 11,09 GLA (od): 11,04 <p><u>ICUR:</u></p> <p>Insulina degludec jest mniej skuteczna i droższa w porównaniu do insuliny detemir i insuliny glargine.</p>
Ericsson 2013	analiza kosztów- użyteczności	<ul style="list-style-type: none"> porównanie stosowania insuliny degludec z insuliną glargine w populacji pacjentów z: cukrzycą typu 1 (T1DM), cukrzycą typu 2 stosujących terapię bazową (T2DM-BOT) oraz cukrzycą typu 2 stosujących terapię 'basal-bolus' (T2DM-B/B) w Szwecji; roczny horyzont czasowy analizy; uwzględniono koszty terapii i epizodów hipoglikemii oraz zmniejszenie użyteczności związane z wystąpieniem epizodu hipoglikemii; wartości dotyczące liczby epizodów hipoglikemii autorzy opracowania przyjęli na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 w Szwecji; 	<p><u>T1DM, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> koszty (SEK): 18 408 vs 17 530; różnica: 878; QALY: 0,306 vs 0,261; różnica: 0,044; ICUR: 19 766 SEK/QALY. <p><u>T2DM-BOT, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> koszty (SEK): 10 613 vs 9 811; różnica: 802 QALY: 0,764 vs 0,685; różnica: 0,080; ICUR: 10 082 SEK/QALY. <p><u>T2DM-B/B, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> koszty (SEK): 31 468 vs 28 217; różnica: 3 251; QALY: 0,560 vs 0,470; różnica: 0,090; ICUR: 36 074 SEK/QALY.

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> pozostałe parametry kliniczne przyjęto na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych typu TTT; wartość skłonności do płacenia (ang. <i>willingness to pay</i>, WTP) powszechnie przyjmowana dla Szwecji wynosi 500 000 SEK 	<p>Wartości ICUR dla poszczególnych populacji wskazują na kosztową opłacalność stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w każdej z podgrup, tj. T1DM, T2DM-BOT, T2DM-B/B.</p>
Evans 2014	analiza kosztów-użyteczności	<ul style="list-style-type: none"> porównanie stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową; analiza z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii; roczny horyzont czasowy analizy; model oparty na zliczaniu częstości poszczególnych zdarzeń klinicznych, zużytych zasobów i związanych z nimi kosztów oraz na zliczaniu użyteczności związanych z wybraną terapią; uwzględniono dwa aspekty kliniczne leczenia cukrzycy: częstości występowania hipoglikemii oraz prawdopodobieństwo zgonu w następstwie epizodu ciężkiej hipoglikemii; wartości dotyczące liczby epizodów hipoglikemii autorzy opracowania przyjęli na podstawie wyników badania; pozostałe parametry kliniczne przyjęto na podstawie metaanalizy wyników trzech randomizowanych badań klinicznych typu TTT 	<p><u>Koszty związane z farmakoterapią (£/rok), DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> insulina: 815,76 vs 522,44; różnica: 293,32; igły: 33,75 vs 33,27; różnica: 0,47; testy SMBG: 122,32 vs 122,32; różnica: 0,00; <p><u>Koszty związane z epizodami hipoglikemii (£/rok), DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nieciężka dzienna hipoglikemia: 11,93 vs 11,93; różnica: 0,00; nieciężka nocna hipoglikemia: 2,50 vs 3,90; różnica: -1,41; ciężka hipoglikemia: 19,31 vs 137,96; różnica: -118,64. <p><u>Koszty łączne (£/rok), DEG vs GLA: 1 005,57 vs 831,83; różnica: 173,75.</u></p> <p><u>Różnica QALY, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wariant 1 (użyteczności wyznaczone w oparciu o kwestionariusz SF-36) : 0,011; wariant 2 (użyteczności związane z epizodami hipoglikemii): 0,013. <p><u>ICUR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wariant 1: 15 795,28 £/QALY; wariant 2: 13 077,75 £/QALY. <p>Wyniki wskazują na kosztową opłacalność stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną bazową.</p>

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Evans 2015	analiza kosztów- użyteczności	<ul style="list-style-type: none"> • porównanie stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine stosowanych w schemacie 'basal-bolus' w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1; • analiza z perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii; • roczny horyzont czasowy analizy; • uwzględniono koszty terapii i epizodów hipoglikemii oraz zmniejszenie użyteczności związane z wystąpieniem epizodu hipoglikemii; • wartości dotyczące liczby epizodów hipoglikemii autorzy opracowania przyjęli na podstawie metaanalizy wyników z badania BEGIN Basal-Bolus Type 1 oraz BEGIN Flex T1 przedstawionych w publikacji Vora 2014; • pozostałe parametry zostały w większości przyjęte na podstawie wyników badań klinicznych 	<p><u>Różnica kosztów:</u> £138,44; <u>Różnica QALY:</u> 0,0082; <u>ICER:</u> 16 895 £/QALY.</p> <p>Wyniki wskazują na kosztową opłacalność stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych w schemacie 'basal-bolus'.</p>
Evans 2015b	analiza kosztów- użyteczności	<ul style="list-style-type: none"> • porównanie stosowania insuliny degludec z insuliną glargine i insuliną detemir w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 doświadczających hipoglikemii podczas terapii GLA lub DET.; • model: IMS CORE Diabetes Model (CDM); • dożywotni horyzont czasowy analizy; • dane dotyczące skuteczności przyjęto na podstawie indywidualnych wyników pacjentów, którzy rozpoczęli terapię insuliną degludec po niepowodzeniu terapii inną insuliną bazową (GLA lub DET); • dyskontowanie na poziomie 3,5% dla kosztów i wyników zdrowotnych 	<p>Średni roczny koszt stosowania insuliny wyniósł £821,6 w przypadku insuliny glargine lub insuliny detemir oraz £1148,9 w przypadku insuliny degludec.</p> <p>Przeprowadzona analiza wykazała dominację (oszczędności przy jednocześnie większych korzyściach zdrowotnych) insuliny degludec w porównaniu do GLA i DET. Oszacowana wartość ICER wyniosła 10 754 £/QALY</p>
Evans 2017	analiza kosztów- użyteczności	<ul style="list-style-type: none"> • porównanie stosowania insuliny degludec z insuliną glargine i nowych na rynku analogów insuliny bazowej u pacjentów z: cukrzycą typu 1 (T1DM), cukrzycą typu 2 stosujących terapię bazową (T2DM-BOT) oraz cukrzycą typu 2 stosujących terapię 'basal-bolus' (T2DM-B/B); 	<p><u>T1DM, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • koszty (£): 1 330,42 vs 1 371,65; różnica: -41,23; • różnica QALY: 0,0044; • ICUR: DEG jest terapią dominującą. <p><u>T2DM-BOT, DEG vs GLA:</u></p>

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> analiza perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii; roczny horyzont czasowy analizy; analogiczny model ekonomiczny do opublikowanych uprzednio (Ericsson 2013, Evans 2014 i Evans 2015) ze zaktualizowanymi danymi (w tym obniżoną ceną insuliny degludec); uwzględniono koszty terapii i epizodów hipoglikemii oraz zmniejszenie użyteczności związane z wystąpieniem epizodu hipoglikemii; dane dotyczące skuteczności przyjęto na podstawie danych literaturowych 	<ul style="list-style-type: none"> koszty (£): 585,43 vs 617,80; różnica: -32,37; różnica QALY: 0,0073; ICUR: DEG jest terapią dominującą. <p><u>T2DM-B/B, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> koszty (£): 1 824,85 vs 1 689,80; różnica: 135,05; różnica QALY: 0,0084; ICUR: 15 983,37 £/QALY. <p>Wynik wskazuje na kosztową opłacalność stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji T2DM-BOT.</p>
Evans 2018	analiza kosztów-użyteczności	<ul style="list-style-type: none"> porównanie stosowania insuliny degludec z insuliną glargine i nowych na rynku analogów insuliny bazowej u pacjentów z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu 2; analiza perspektywy płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii; roczny horyzont czasowy analizy; analogiczny model ekonomiczny do opublikowanych uprzednio (Evans 2015); dane dotyczące skuteczności (zdarzenia hipoglikemia) oraz dawkowania przyjęto na podstawie dwóch badań RCT (badanie SWITCH 1 i badanie SWITCH 2) przeprowadzonych w populacji chorych z wysokim ryzykiem hipoglikemii; uwzględniono koszty terapii oraz koszty hipoglikemii; wartości użyteczności przyjęto na podstawie danych literaturowych (Freemantle 2013, Evans 2013) 	<p><u>Cukrzyca typu 1, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> koszty związane z farmakoterapią (£): 1 339 vs 1 265; różnica: 73; koszty związane z epizodami hipoglikemii (£): 189 vs 239; różnica: -51; koszty łączne (£): 1 527 vs 1 505; różnica: 23; QALY: 0,7741 vs 0,7509; różnica: 0,0232; ICER: 984 £/QALY. <p><u>Cukrzyca typu 2, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> koszty związane z farmakoterapią (£): 1 064 vs 924; różnica: 140; koszty związane z epizodami hipoglikemii (£): 28 vs 51; różnica: -23; koszty łączne (£): 1 092 vs 975; różnica: 117; QALY: 0,8864 vs 0,8798; różnica: 0,0065; ICER: 17 939 £/QALY. <p>Wyniki wskazują na kosztową opłacalność stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine.</p>

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Evans 2020	analiza kosztów- użyteczności	<ul style="list-style-type: none"> • porównanie stosowania insuliny degludec z insuliną glargine u chorych z cukrzycą typu 2; • analiza perspektywy społecznej w Holandii; • roczny horyzont czasowy analizy; • dane kliniczne (charakterystyka populacji, hipoglikemia i dawkowanie) zostały przyjęte na podstawie badania klinicznego CONCLUDE porównującego stosowanie DEG i GLA w połączeniu lub bez z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi; • efekty leczenia oszacowano jako różnice w występowaniu hipoglikemii oraz dawkowaniu insuliny 	<p>Koszty związane z farmakoterapią (EUR): 935,01 vs 938,58; różnica: -3,57.</p> <p>Koszty związane z epizodami hipoglikemii (EUR): 9,21 vs 30,35; różnica: -21,15.</p> <p>Koszty łączne (EUR): 944,22 vs 968,93; różnica: -24,71;</p> <p>QALY: 0,8915 vs 0,8870; różnica: 0,0045</p> <p>DEG jest terapią dominującą.</p>
Lalić 2018	analiza kosztów- użyteczności	<ul style="list-style-type: none"> • porównanie stosowania insuliny degludec z insuliną glargine u chorych z: cukrzycą typu 1 (T1DM), cukrzycą typu 2 stosujących terapię bazową (T2DM-BOT) oraz cukrzycą typu 2 stosujących terapię 'basal-bolus' (T2DM-B/B); • analiza z perspektywy płatnika w Serbii; • roczny horyzont czasowy analizy; • wykorzystano wcześniej opublikowany model ekonomiczny (Evans 2017) uwzględniający różnice w dawkowaniu i występowaniu hipoglikemii; • dawkowanie insulin przyjęto na podstawie badań klinicznych, a występowanie hipoglikemii na podstawie badania przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w 7 krajach europejskich; • wartości użyteczności przyjęto na podstawie danych literaturowych (Evans 2013); • próg opłacalności: 1 785 642 RSD/QALY 	<p><u>T1DM, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • różnica kosztów (RSD): 11 990,32; • różnica QALY: 0,0287; • ICER: 417 586,27 RSD/QALY. <p><u>T2DM-BOT, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • różnica kosztów (RSD): 15 042,55; • różnica QALY: 0,0269; • ICER: 558 811,00 RSD/QALY. <p><u>T2DM-B/B, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • różnica kosztów (RSD): 45 912,88; • różnica QALY: 0,0383; • ICER: 1 200 140,55 RSD/QALY. <p>Wartości ICUR dla poszczególnych populacji wskazują na kosztową opłacalność stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w każdej z podgrup, tj. T1DM, T2DM-BOT, T2DM-B/B.</p>
Martin 2022	analiza kosztów- użyteczności	<ul style="list-style-type: none"> • porównanie m. in. kosztowej-efektywności insuliny degludec i insuliny glargine u chorych z cukrzycą typu 1 na podstawie badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego; 	<p><u>Japonia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • różnica kosztów (JPY): 26 266 (228 USD); • różnica QALY: 0,0283. <p><u>Japonia:</u></p>

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> przeгляд systematyczny w bazach Medline, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov i Google Scholar z datą odcięcia 15 października 2021; kosztową - efektywność analizowano dla dwóch krajów: Japonii i Stanów Zjednoczonych; 	<ul style="list-style-type: none"> różnica kosztów (USD): 986,56; różnica QALY: 0,0267. <p>Uzyskane wyniki wskazują, że insulina degludec jest terapią dominującą w porównaniu z insuliną glargine zarówno w Japonii, jak i w Stanach Zjednoczonych.</p>
Mezquita-Raya 2017	analiza kosztów- użyteczności	<ul style="list-style-type: none"> porównanie stosowania insuliny degludec z insuliną glargine u chorych z: cukrzycą typu 1 kwalifikujących się do terapii 'basal-bolus' (T1DM-B/B), cukrzycą typu 2 kwalifikujących się do terapii 'basal-bolus' (T2DM-B/B) oraz cukrzycą typu 2 kwalifikujących się do terapii bazowej (T2DM-BOT) analiza perspektywy płatnika w Hiszpanii; roczny horyzont czasowy analizy; dawkowanie insulin w poszczególnych populacjach przyjęto na podstawie wyników metaanalizy badań klinicznych Vora 2014; dane dotyczące występowania hipoglikemii zostały przyjęte na podstawie hiszpańskiego badania obserwacyjnego; uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne (koszty terapii i koszty hipoglikemii); wartości użyteczności przyjęto na podstawie danych literaturowych (Evans 2013); brak oficjalnego progu opłacalności - przyjmuje się próg na poziomie 30 000 EUR/QALY jako akceptowalny stosunek 	<p><u>T1DM-B/B, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> różnica kosztów (€): 1,11; różnica QALY: 0,0211; ICER: 52,70 €/QALY. <p><u>T2DM-BOT, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> różnica kosztów (€): -93,95; różnica QALY: 0,0382; ICER: DEG jest terapią dominującą. <p><u>T2DM-B/B, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> różnica kosztów (€): 278,93; różnica QALY: 0,0248; ICER: 11 240,88 €/QALY. <p>Wartości ICUR dla populacji T1DM-B/B i T2DM-B/B wskazują na kosztową opłacalność stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine przy rozważanych progach opłacalności.</p>
Napolí 2020	analiza minimalizacji kosztów	<ul style="list-style-type: none"> porównanie kosztów stosowania insuliny degludec i insuliny glargine u chorych z cukrzycą typu 2; analiza z perspektywy płatnika we Włoszech; półroczny i roczny horyzont czasowy analizy; na podstawie wyników badania BRIGHT przyjęto założenie o braku różnic w skuteczności pomiędzy DEG i GLA; dawkowanie insulin i charakterystykę pacjentów przyjęto na podstawie badania BRIGHT 	<p><u>Półroczny horyzont czasowy, koszt na pacjenta:</u></p> <p>DEG: 161 €; GLA: 129 €; Różnica: -32€.</p> <p><u>Roczny horyzont czasowy, koszt na pacjenta:</u></p> <p>DEG: 409 €; GLA: 324 €; Różnica: -86 €.</p>

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
			Koszt leczenia insuliną degludec w przeliczeniu na pacjenta jest niższy niż koszt leczenia insuliną glargine bez względu na przyjęty horyzont czasowy.
Pollock 2017	analiza kosztów-użyteczności	<ul style="list-style-type: none"> • porównanie stosowania insuliny degludec z insuliną glargine u chorych z: cukrzycą typu 1 (T1DM), cukrzycą typu 2 stosujących terapię bazową (T2DM-BOT) oraz cukrzycą typu 2 stosujących terapię ‘basal-bolus’ (T2DM-B/B); • analiza z perspektywy płatnika w Danii; • roczny horyzont czasowy analizy; • model analogiczny do opublikowanych uprzednio (Ericsson 2013, Evans 2014 i Evans 2015); • model uwzględnia dawkowanie insulin na podstawie metaanalizy badań klinicznych BEGIN; • wyjściowe wartości występowania hipoglikemii przyjęto na podstawie badania duńskiego, a zmianę częstości występowania hipoglikemii podczas stosowania analizowanych terapii na podstawie metaanalizy z badań klinicznych BEGIN; • uwzględniono koszty terapii i epizodów hipoglikemii oraz zmniejszenie użyteczności związane z wystąpieniem epizodu hipoglikemii; • próg opłacalności w Danii wynosi: 50,810 EUR/QALY = 378,000 DKK/QALY 	<p><u>T1DM, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • różnica kosztów (DKK): -1 493; • różnica QALY: 0,0036; • ICER: DEG jest terapią dominującą. <p><u>T2DM-BOT, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • różnica kosztów (DKK): -139; • różnica QALY: 0,0085 • ICER: DEG jest terapią dominującą. <p><u>T2DM-B/B, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • różnica kosztów (DKK): 1 508; • różnica QALY: 0,0068; • ICER: 221 603 DKK/QALY. <p>Wartość ICUR dla populacji T2DM-B/B wskazuje na kosztową opłacalność stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine.</p>
Pollock 2018	analiza kosztów-użyteczności	<ul style="list-style-type: none"> • porównanie stosowania insuliny degludec z insuliną glargine u chorych z cukrzycą typu 2 stosujących terapię ‘basal-bolus’; • analiza z perspektywy płatnika w Wielkiej Brytanii; • 2-letni horyzont czasowy analizy; • dane kliniczne (charakterystyka pacjentów, wyniki kliniczne) przyjęto na podstawie badania DEVOTE (podgrupa chorych stosujących terapię ‘basal-bolus’); 	<p><u>Łączne koszty leczenia (GBP), DEG vs GLA:</u> 4 002,36 vs 4 031; różnica: -28,78;</p> <p><u>QALY, DEG vs GLA:</u> 1,4778 vs 1,4874; różnica: 0,0014;</p> <p>Insulina degludec jest terapią dominującą w porównaniu do insuliny glargine.</p>

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> • uwzględniono parametry kliniczne, dla których obserwowano różnice istotne statystycznie (analogicznie jak w pozostałych modelach); • wartości użyteczności przyjęto na podstawie danych literaturowych (Clarke 2002, Evans 2013); • dyskontowanie na poziomie 3,5% dla kosztów i wyników zdrowotnych 	
Pollock 2019	analiza kosztów- użyteczności	<ul style="list-style-type: none"> • porównanie stosowania insuliny degludec z insuliną glargine w schemacie ‘basal-bolus’ u chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; • analiza z perspektywy płatnika w Wielkiej Brytanii; • 40-letni horyzont czasowy analizy; • dane kliniczne przyjęto na podstawie badania DEVOTE (podgrupa chorych stosujących terapię ‘basal-bolus’); • model oparty na różnicach w dawkowaniu insuliny; uwzględnia możliwość wystąpienia 8 powikłań cukrzycowych, zgonu i ciężkiej hipoglikemii; • wartości użyteczności przyjęto na podstawie danych literaturowych (m. in. Clarke 2002, Evans 2013); • dyskontowanie na poziomie 3,5% dla kosztów i wyników zdrowotnych 	<p><u>Łączne koszty leczenia (GBP), DEG vs GLA: 47 311 vs 45 582; różnica: 1 729;</u> <u>QALY, DEG vs GLA: 6,8980 vs 6,7825; różnica: 0,1156;</u> <u>ICER: 14 956 GBP/QALY.</u> Wartość ICER jest poniżej ogólnie przyjętego przez NICE progu opłacalności (20 000 GBP/QALY), co wskazuje na kosztową opłacalność stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine.</p>
Pollock 2019b	analiza kosztów- użyteczności	<ul style="list-style-type: none"> • porównanie stosowania insuliny degludec z insuliną glargine u chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym; • analiza z perspektywy płatnika w Kanadzie; • 2-letni horyzont czasowy analizy; • dane kliniczne przyjęto na podstawie analizy post-hoc badania DEVOTE (podgrupa chorych z wysoki ryzykiem hipoglikemii); • struktura modelu analogiczna jak analizie ekonomicznej Pollock 2018; • dyskontowanie na poziomie 1,5% dla kosztów i wyników zdrowotnych (zgodnie z rekomendacjami CADTH) 	<p><u>Łączne koszty leczenia (CAD), DEG vs GLA: 10 419,82 vs 10 548,39; różnica: -128,58;</u> <u>QALY, DEG vs GLA: 1,4842 vs 1,4710; różnica: 0,0132;</u> Insulina degludec jest terapią dominującą w porównaniu do insuliny glargine.</p>

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Russel-Szymczyk 2019	analiza kosztów-użyteczności	<ul style="list-style-type: none"> porównanie stosowania insuliny degludec z insuliną glargine u chorych z: cukrzycą typu 1 stosujących terapię 'basal-bolus' (T1DM-B/B), cukrzycą typu 2 stosujących terapię bazową (T2DM-BOT) oraz cukrzycą typu 2 stosujących terapię 'basal-bolus' (T2DM-B/B); analiza z perspektywy płatnika w Bułgarii; roczny horyzont czasowy analizy; model uwzględnia koszty związane z leczeniem insuliną oraz występowaniem hipoglikemii; skuteczność leczenia uwzględniona na podstawie zdarzeń hipoglikemii; dawkowanie insuliny przyjęto zgodnie z praktyką kliniczną w Bułgarii; natomiast częstość występowania hipoglikemii przyjęto na podstawie badania obserwacyjnego UKHSG; wartości użyteczności przyjęto na podstawie danych literaturowych (Lalić 2018); próg opłacalności w Bułgarii: 39 619 BGN/QALY 	<p><u>T1DM, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> różnica kosztów (BGN): 69,37; różnica QALY: 0,0154; ICER: 4 498,68 BGN/QALY. <p><u>T2DM-BOT, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> różnica kosztów (BGN): 17,35; różnica QALY: 0,0435; ICER: 399,1 BGN/QALY. <p><u>T2DM-B/B, DEG vs GLA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> różnica kosztów (BGN): 304,21; różnica QALY: 0,0413; ICER: 7 365,22 BGN/QALY. <p>Wartości ICUR dla poszczególnych populacji wskazują na kosztową opłacalność stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w każdej z podgrup, tj. T1DM, T2DM-BOT, T2DM-B/B.</p>

od - raz dziennie (ang. *once daily*); bid - dwa razy dziennie (ang. *twice daily*); qid - cztery razy dziennie (ang. *four times daily*); RSD - serbski dinar; JPY - japońskie jeny (1USD = 115 JPY); DKK - korona duńska; GBP - brytyjski funt szterling; CAD - dolary kanadyjskie; BGN - lew bułgarski.

Vora 2014: Vora, J., Christensen, T., Rana, A., et al. (2014). Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Endpoints in Phase 3a Trials. *Diabetes Therapy* 5:435-446.

UKHSG: UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140-7.

Brod M, Rana A, Barnett AH. Impact of self-treated hypoglycaemia in type 2 diabetes: a multinational survey in patients and physicians. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(12):1947-58.

8.3.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999)/PRISMA (Moher 2009, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 16.2.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 1 lub typu 2;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. użyteczność podstawowa chorych z cukrzycą typu 1 lub typu 2 oraz spadek użyteczności związany z wystąpieniem ciężkiej hipoglikemii; lub zbliżone;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
 - w przypadkach braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność.
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 34 publikacje, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Dodatkowo zidentyfikowano w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. Do 12 grudnia 2022 r. włączono 25 opublikowanych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. opisujących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji dorosłych chorych z cukrzycą - patrz rozdz. 16.2.

W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności stanów zdrowia u dorosłych chorych z cukrzycą przedstawione w odnalezionych badaniach.

Tab. 24. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cukrzyca typu 2.

Badanie	Currie 2006	Drummond 2018	Ericsson 2013	Evans 2013	Evans 2014	Evans 2017	Evans 2018	Evans 2020	Foster 2018	Harris 2014 [^]
Źródło/metoda pomiaru	EQ5D	wtórne (Evans 2013 [*])	literatura (Evans 2013)	TTO	literatura (Evans 2013)	literatura (Evans 2013)	literatura (Evans 2013)	literatura (Freemantle 2013, Evans 2013)	EQ5D	TTO
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,711	-	0,8700	-	-	-	-	0,902	0,87	-
Hipoglikemia ciężka	0,467	-0,062	0,0525	**dzienna: -0,060; nocna: -0,078	-0,0565	-0,0565	0,0623	-0,0565	-	dzienna: -0,0726; nocna: --0,0826

*przyjęto wartość dla populacji ogólnej; **w przeliczeniu na jeden epizod na rok; [^] wyniki z populacją kanadyjskiej badania Evans 2013.

Tab. 25. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cukrzyca typu 2.

Badanie	Jendle 2017	Lalić 2018	Marret 2009	Marrett 2011	Mezquita-Raya 2017	Pagkalos 2018	Pawaskar 2018	Pollock 2017	Pollock 2018
Źródło/metoda pomiaru	TTO	literatura (Evans 2013)	EQ-5D	EQ-5D	literatura (Evans 2013)	EQ5D3L	SF-36	literatura (Evans 2013)	wtórne (Lung 2011)
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,56-0,74	-	0,86	0,86	-	0,8	0,68	-	0,81
Hipoglikemia ciężka		-0,0565	ciężka/ bardzo ciężka: 0,67	0,68	-0,0565	-0,151	0,60	-0,0600	-

*przyjęto wartość dla populacji ogólnej; **w przeliczeniu na jeden epizod na rok;

Tab. 26. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cukrzyca typu 2, cd.

Badanie	Pollock 2019	Pollock 2019b	Pratipanawatr 2019	Roberts 2005	Shafie 2018	Shao 2019	Sheu 2012	Shingler 2015	Vexiau 2008	Yfantopoulos 2020
Źródło/metoda pomiaru	literatura (Clarke 2002, Evans 2013)	literatura (Clarke 2002, Harris 2014)	EQ-5D	HUI-3	VAS/TTO	HUI-3	TTO	TTO	EQ-5D	EQ-5D
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,785	0,785	0,79	0,77; 0,81	-	-	0,89	0,92	0,77	0,709-0,717
Hipoglikemia ciężka	-0,057	-0,0592	0,58	-	dzienna: -0,2352/-0,1938, nocna: -0,2122/-0,2801	zdarzenie: 0,66/ wystąpienie w przeszłości: 0,66	0,87	0,77	-0,27	-0,050

Tab. 27. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cukrzyca typu 1.

Badanie	Bahia 2017	Blair 2018	Currie 2006	Dawoud 2017	Ericsson 2013	Evans 2013	Evans 2015	Evans 2017
Źródło/metoda pomiaru	EQ5D	HUI	EQ5D	literatura (UKPDS6, Currie 2006)	literatura (Evans 2013)	TTO	literatura (Evans 2013)	literatura (Evans 2013)
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 1	0,787	0,870; 0,888	0,644	0,814	0,8304;	-	-	-
Hipoglikemia ciężka	0,737	-	0,522	-0,012	0,0390	*dzienna: -0,047; nocna: -0,051	-0,0565 (-0,0565

*w przeliczeniu na jeden epizod na rok;

Tab. 28. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cukrzyca typu 1.

Badanie	Evans 2018	Gordon 2020	Harris 2014	Lecumberri 2018	Lalić 2018	Ly 2014	Pollock 2017	Pollock 2018
Źródło/metoda pomiaru	literatura (Evans 2013)	EQ5D	TTO	EQ5D	literatura (Evans 2013)	Wtórne (Levy 2008)	literatura (Evans 2013)	wtórne (Lung 2011)
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 1	-	0,89	-	0,91	-	-	-	0,81
Hipoglikemia ciężka	-0,0623	-	dzienna: -0,0277; nocna: -0,0657	-	-0,0565	-0,0033	-0,0470	-

*w przeliczeniu na jeden epizod na rok;

UKPDS6 (Clarke 2002): Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Medical Decision Making* 2002 Jul;22:340-9.

Currie 2006: Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, et al. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin* 2006 Aug;22:1523-34.

Evans 2013: Evans M, Khunti K, Mamdani M et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11:90.

Freemantle 2013: Freemantle N, Evans M, Christensen T, Wolden ML, Bjorner JB. A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: a meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:564-71.

Clarke 2022: Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making*. 2002;22:340-349.

Harris 2014: Harris S, Mamdani M, Galbo-Jorgensen CB, Bogelund M, Gundgaard J, Groleau D. The effect of hypoglycemia on health related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey. *Can J Diabetes*. 2014;38:45-52.

Levy 2008: Levy AR, Christensen TL, Johnson JA. Utility values for symptomatic non-severe hypoglycaemia elicited from persons with and without diabetes in Canada and the United Kingdom. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:73.

Lung 2011: Lung TW, Hayes AJ, Hayen A, Farmer A, Clarke PM. A meta-analysis of health state valuations for people with diabetes: explaining the variation across methods and implications for economic evaluation. *Qual Life Res*. 2011;20(10):1669-1678.

Clarke 2022: Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making*. 2002;22:340-349.

8.4 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (Rozporządzenie MZ).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 8.4.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 8.4.2).

8.4.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: częstości występowania hipoglikemii, dawki insuliny, koszty ciężkiej hipoglikemii, użyteczności stanów zdrowia i horyzont czasowy analizy.

Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych).

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 29. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział danych
1	Skuteczność	Wyniki dla terapii basal-bolus na podstawie Pollock 2018	Pollock 2018, Marso 2017	Wyniki dla obu schematów na podstawie Marso 2017	Marso 2017	8.1.2.1
2	Dawki insuliny	Na podstawie badania DEVOTE	Pollock 2018, Marso 2017	Jak w CEA Tresiba 2016	Tresiba 2016 CEA	8.1.3.1
3A	Koszt ciężkiej hipoglikemii	JGP K35	Zarządzenie 127/2022/DSOZ	Jak w CEA Rybelsus 2021 - BC	Rybelsus 2021 CEA	8.1.4.5
3B				Jak w CEA Rybelsus 2021 - SA		
4	Dekrement użyteczności związany z wystąpieniem ciężkiej hipoglikemii	0,0565	Evans 2013	0,050	Yfantopoulos 2020	8.1.5.2
5A	Horyzont czasowy	2 lata	Jak w badaniu DEVOTE	1 rok	Założenie	5
5B				5 lat		
6	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT	7

8.4.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim insulina degludec jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

8.5 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ), w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto analizowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **175 926 PLN/QALY**. (Obwieszczenie Prezesa GUS). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

Przyjęto niezmiennosc limitu refundacyjnego w czasie, stąd nie obliczano cen progowych w przypadku perspektywy NFZ (stała dopłata NFZ do leku).

9 Wyniki analizy kosztów-użyteczności - cukrzyca typu 2

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 8.4) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 8.5).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) uzyskanego dzięki stosowaniu insuliny degludec w porównaniu do stosowania pozostałych długodziałających analogów insuliny (insuliny glargine i insuliny detemir).

9.1 T2DM BOT

9.1.1 Analiza podstawowa

[Redacted table content]

[Redacted table content]

[Redacted table content]

[Redacted table content]

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

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

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

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

9.1.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Perspektywa NFZ

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

Tab. 33. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ.

	DEG vs LAA
Koszty, PLN	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]
ICUR, PLN/QALY	[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

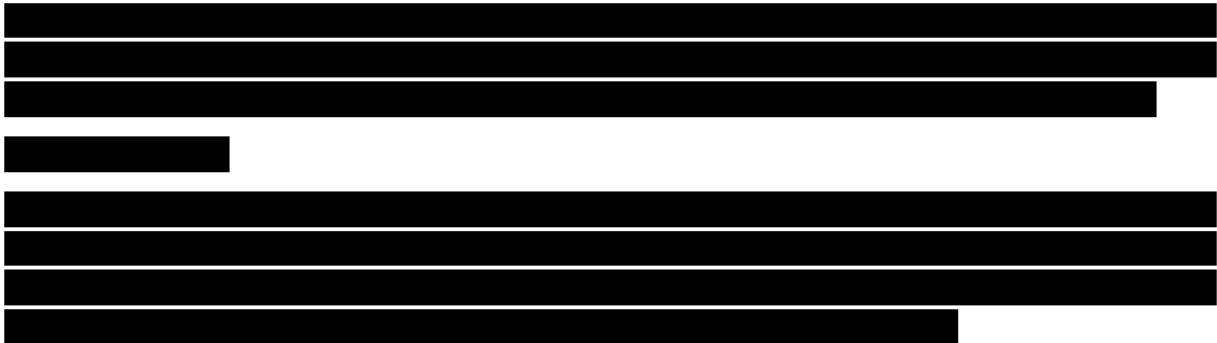
[Redacted]

Perspektywa wspólna

[Redacted]



9.1.3 Deterministyczna analiza wrażliwości



Redacted caption text for the table below.

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

9.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

Tab. 40. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ.

	DEG vs LAA
Koszty, PLN	[Redacted]
QALY	[Redacted]
ICUR, PLN/QALY	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



Perspektywa wspólna



Tab. 41. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej.

	DEG vs LAA
Koszty, PLN	██████████
QALY	██████████
ICUR, PLN/QALY	██████████



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

9.2.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

[Redacted]

Perspektywa NFZ

[Redacted]

[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]

Perspektywa wspólna

[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]

10 Metody analizy minimalizacji kosztów - cukrzyca typu 1

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z: rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Średnie koszty nabycia substancji czynnych oszacowano przy uwzględnieniu dawkowania leków zgodnie z badaniem klinicznym BEGIN BASAL BOLUS T1 (BEGIN BASAL BOLUS T1).

10.1 Parametry

10.1.1 Koszty nabycia substancji czynnych

Koszty nabycia substancji czynnych przyjęto jak w modelu ekonomicznym (patrz rozdz. 8.1.4.1).

Insulina degludec

Koszt insuliny degludec przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy (patrz poniższa tabela).

Tab. 44. Koszt stosowania insuliny degludec.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Odpłatność wg MZ, PLN/IU	
			Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Insulinum degludec				

Insulina detemir

Cenę insuliny detemir przyjęto zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (Obwieszczenie MZ). Przyjęty w analizie koszt insuliny detemir przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 45. Koszt stosowania insuliny detemir.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność wg MZ, PLN/IU	
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Insulinum detemir	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkt.po 3 ml (Penfill)	05909990005741	0,0714	0,1374

Insulina glargine

Ceny poszczególnych produktów przyjęto zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (Obwieszczenie MZ) jako średnia ważona ilością sprzedanych IU zgodnie z danymi sprzedażowymi NFZ (Komunikat DGL).

Przyjęty w analizie średni koszt insuliny glargine przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 46. Koszt stosowania insuliny glargine.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Odpłatność wg MZ, PLN/IU		Liczba sprzedanych opakowań wg NFZ	Średni udział sprzedaży*
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna		
Insulinum glargine	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909991201982	0,0714	0,1020	22 154 400	27%
	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml	05909990895717	0,0714	0,1291	1 133 100	1%
	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990617555	0,0714	0,1291	25 157 100	15%
	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	05909991231538	0,0714	0,1174	31 423 050	57%
Średnia ważona				0,0714	0,1151		100%

* oszacowany przy uwzględnieniu liczby jednostek insulin w sprzedanych opakowaniach

10.1.2 Średnia dawka dobową insuliny bazowej

Średnie koszty nabycia substancji czynnych oszacowano przy uwzględnieniu dawkowania leków zgodnie z badaniem klinicznym BEGIN BASAL BOLUS T1.

Średnią dawkę dobową insuliny bazowej oraz średnią masę ciała chorych w badaniu przedstawiono w poniższej tabeli.

W niniejszej analizie przyjęto jednakową dawkę insuliny stosowaną w przypadku leczenia insuliną degludec i komparatorem.

W analizach uwzględniono średnią dawkę insuliny bazowej (degludec, glargine) stosowaną w badaniu (średnia ważona na początku badania i na koniec badania 0,352 IU/kg).

W analizie wrażliwości przyjęto średnie ważone dawki insuliny bazowej (degludec, glargine) na początku badania i na koniec badania (0,345 IU/kg oraz 0,360 IU/kg).

Dawkę przemnożono przez średnią ważoną masę ciała odnotowaną w powyższym badaniu tj. 78,8 kg.

Tab. 47. Dane z badania BEGIN BASAL BOLUS T1 - dawkowanie insuliny bazowej i masa ciała chorych.

Parametr	Insulina degludec, N=470	Insulina glargine, N=154	Średnia ważona
Masa ciała, kg	78,9	78,3	78,8
Średnia dawka dobową insuliny bazowej na początku badania, IU/kg	0,35	0,33	0,345
Średnia dawka dobową insuliny bazowej na koniec badania, IU/kg	0,35	0,39	0,360
Średnia dawka na początku i końcu badania, IU/kg	0,35	0,36	0,352

10.1.3 Analiza wrażliwości

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny ich wpływu na stabilność wyników. W analizie wrażliwości uwzględniono średnią dawkę dobową insuliny bazowej w analizowanej populacji chorych.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym w ustalonym zakresie (patrz poniższa tabela), pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy.

Tab. 48. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy minimalizacji kosztów (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych
1A	Średnia dawka dobową insuliny bazowej	0,352 IU/kg	Średnia dawka insuliny bazowej stosowana w badaniu BEGIN BASAL BOLUS T1 (średnia ważona początku i na końcu badania)	0,345 IU/kg	Średnia dawka insuliny bazowej na początku badania BEGIN BASAL BOLUS T1
1B				0,360 IU/kg	Średnia dawka insuliny bazowej na koniec badania BEGIN BASAL BOLUS T1

10.1.4 Szacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

W przypadku wystąpienia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, tj.: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”, analiza ekonomiczna powinna zawierać:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
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 punkcie 2.

Dla oszacowania wyżej wymienionych wartości, tj. oceny skumulowanych efektów zdrowotnych użyteczność bazową w cukrzycy typu 1 przyjęto na **0,839** na podstawie Peasgood 2016 (Peasgood 2016). Przyjęta wartość jest zgodna z najbardziej aktualną wersją wartości domyślnych w modelu CORE (wersja 9.5). Przyjętej wartości nie testowano w ramach analizy wrażliwości z uwagi na fakt, iż wartości bazowe użyteczności nie mają wpływu na wyniki analizy (na wyniki wpływ mają jedynie dekrementy użyteczności).

Do uproszczonych wyliczeń współczynników uwzględniono wyłącznie koszty leków.

10.1.5 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy typu 1 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych, jako komparatory dla insuliny degludec w analizowanej populacji chorych przyjęto pozostałe długodziałające analogi insuliny: insulina detemir i insulina glargine.
- Z uwagi na wykazany w najnowszych opracowaniach wtórnych brak istotnych statystycznie różnic w częstościach wystąpienia liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii dla insuliny degludec, zarówno w porównaniu z insuliną glargine, jak i w porównaniu z insuliną detemir (Martin 2021), przyjęto upraszczająco porównywalną skuteczność i zbliżone bezpieczeństwo insuliny degludec, glargine i detemir, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

- W analizie uwzględniono wyłącznie koszty nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.
- Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.
- Wnioskowane jest ponowne wprowadzenie refundacji insuliny degludec w ramach istniejącej grupy limitowej 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny przy zachowaniu brzmienia wskazania i ograniczeń jak dla pozostałych długodziałających analogów insuliny (insulina detemir, insulina glargine), a więc we wskazaniu:
 - cukrzyca typu 1 u dorosłych; cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO);
 - cukrzyca typu 1 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży; cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Koszt preparatów insuliny detemir i insuliny glargine dostępnych w ramach grupy limitowej 14.3 oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. (Obwieszczenie MZ). Uwzględniono jedynie preparaty refundowane w analizowanym wskazaniu.
 - Średnie koszty nabycia substancji czynnych oszacowano przy uwzględnieniu dawkowania leków zgodnie z badaniem klinicznym BEGIN BASAL BLUS T1. W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie taką samą dawkę dobową insuliny bazowej dla insuliny degludec, detemir i glargine.
 - Średni koszt insuliny glargine w analizowanej populacji chorych oszacowano przy uwzględnieniu udziału IU poszczególnych opakowań zgodnie z najnowszymi danymi sprzedażowymi NFZ za październik 2022.
 - Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy.
 - W analizie przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy.

- W celu oszacowania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych dla analizowanych opcji terapeutycznych, dane dotyczące skumulowanego zysku lat życia w pełnym zdrowiu związanego ze stosowaniem insuliny degludec, insuliny detemir i insuliny glargine przyjęto na podstawie wartości domyślnych w modelu CORE (wersja 9.5) (Peasgood 2016).
- W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 49. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.

Parametr	Wartość	Źródło danych
Koszt insuliny degludec		
Koszt insuliny detemir i insuliny glargine		
Insulina detemir	Patrz rozdz. 10.1.1	Obwieszczenie MZ
Insulina glargine	Patrz rozdz. 10.1.1	Obwieszczenie MZ
Średnia dobowa dawka insuliny bazowej		
Insulina bazowa, IU	27,76	BEGIN BASAL BOLUS T1
Zyskane lata życia w pełnym zdrowiu		
Insulina degludec	0,839	Peasgood 2016
Insulina detemir	0,839	Peasgood 2016
Insulina glargine	0,839	Peasgood 2016

10.1.6 Przeglądy systematyczne

Przeglądy systematyczne analiz ekonomicznych i wartości użyteczności przedstawiono w rozdz. odpowiednio 8.3.1 i 16.1 (analizy ekonomiczne) oraz 8.3.2 i 16.2 (użyteczności).

11 Wyniki analizy minimalizacji kosztów - cukrzyca typu 1

11.1 Analiza podstawowa

11.1.1 Perspektywa NFZ

Tab. 50. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Perspektywa NFZ.

Substancja czynna	Koszt za IU, PLN	Liczba IU rocznie	Roczny koszt, PLN
Insulina degludec			
Insulina detemir	0,07	10 138	723,75
Insulina glargine	0,07	10 138	723,75

Tab. 51. Różnica w kosztach terapii. Perspektywa NFZ.

Substancja czynna	Roczny koszt, PLN	Roczne obciążenia budżetowe insulina degludec vs komparator, PLN
Insulina degludec		
Insulina detemir	723,75	0,00
Insulina glargine	723,75	0,00

W analizie wrażliwości, w przypadku konserwatywnego przyjęcia braku różnic w dawkowaniu i wynikach zdrowotnych, niezależnie od przedstawionego wariantu (1A i 1B),

Tab. 52. Roczne obciążenia budżetowe insulina degludec vs komparator. Analiza wrażliwości - perspektywa NFZ.

Komparator	BC	SA 1A	Zmiana % vs BC	SA 1B	Zmiana % vs BC
DET					
GLA					

--

11.1.2 Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)

Tab. 53. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Perspektywa wspólna.

Substancja czynna	Koszt za IU, PLN	Liczba IU rocznie	Roczny koszt, PLN
Insulina degludec	█	█	█
Insulina detemir	0,14	10 138	1 393,49
Insulina glargine	0,12	10 138	1 167,39

Tab. 54. Różnica w kosztach terapii. Perspektywa wspólna.

Substancja czynna	Roczny koszt, PLN	Roczne obciążenia budżetowe insulina degludec vs komparator, PLN
Insulina degludec	█	█
Insulina detemir	1 393,49	-4,34
Insulina glargine	1 167,39	221,77

Tab. 55. Roczne obciążenia budżetowe insulina degludec vs komparator. Analiza wrażliwości - perspektywa wspólna.

Komparator	BC	SA 1A	Zmiana % vs BC	SA 1B	Zmiana % vs BC
DET	█	█	█	█	█
GLA	█	█	█	█	█

11.2 Analiza progowa

Poniżej oszacowano cenę zbytu netto insuliny degludec, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania insuliny degludec a kosztem stosowania insuliny detemir/insuliny glargine jest równa zero.

Z uwagi na testowanie w ramach wariantów 1A i 1B analizy wrażliwości średniej dobowej dawki insuliny bazowej, wyniki analizy progowej dla analizy podstawowej są tożsame z wynikami dla tych scenariuszy analizy wrażliwości.

11.2.1 Perspektywa NFZ

11.2.2 Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)

W przypadku analizy z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego), aby różnica pomiędzy kosztem stosowania poszczególnych opakowań insuliny degludec a kosztem stosowania insuliny detemir była równa zero, konieczne byłoby [REDACTED]

W przypadku analizy z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego), aby różnica pomiędzy kosztem stosowania poszczególnych opakowań insuliny degludec a kosztem stosowania insuliny glargine była równa zero, konieczne byłoby [REDACTED]

Tab. 56. Oszacowanie ceny progowej insuliny degludec.

Porównanie	Cena progowa, PLN/opak.	Zmiana, %
Insulina degludec vs insulina detemir		
Tresiba® Penfill® vs insulina detemir	[REDACTED]	[REDACTED]
Insulina degludec vs insulina glargine		
Tresiba® Penfill® vs insulina glargine	[REDACTED]	[REDACTED]

11.3 Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

11.3.1 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię

Iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia) [REDACTED]

Tab. 57. Iloraz kosztu stosowania insuliny degludec i wyników zdrowotnych u pacjentów ją stosujących - perspektywa NFZ.

Analiza	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
SA 1A	■	■	■
SA 1B	■	■	■

Tab. 58. Iloraz kosztu stosowania insuliny degludec i wyników zdrowotnych u pacjentów ją stosujących - perspektywa wspólna.

Analiza	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
BC	■	■	■
SA 1A	■	■	■
SA 1B	■	■	■

11.3.2 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną

Iloraz kosztu stosowania insuliny detemir i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów ją stosujących, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia) wynosi ■.

Iloraz kosztu stosowania insuliny glargine i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów ją stosujących, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia) wynosi ■.

Tab. 59. Iloraz kosztu stosowania insuliny detemir/glargine i wyników zdrowotnych u pacjentów ją stosujących - perspektywa NFZ.

Analiza	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
Insulina detemir			
BC	■	■	■
SA 1A	■	■	■
SA 1B	■	■	■
Insulina glargine			
BC	■	■	■
SA 1A	■	■	■
SA 1B	■	■	■

Tab. 60. Iloraz kosztu stosowania insuliny detemir/glargine i wyników zdrowotnych u pacjentów ją stosujących - perspektywa wspólna.

Analiza	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
Insulina detemir			
BC	■	■	■
SA 1A	■	■	■

Analiza	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
SA 1B	■	■	■
Insulina glargine			
BC	■	■	■
SA 1A	■	■	■
SA 1B	■	■	■

11.3.3 Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej

Kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik kosztów-żyteczności dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika kosztów-żyteczności dla technologii opcjonalnej przedstawiono poniżej.

Ze względu na przyjęcie konserwatywnego założenia, że porównywane technologie wykazują porównywalną skuteczność, kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej wymaga jedynie podania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero. Wynika to z faktu, że mianowniki współczynników, o których mowa w pkt 1 i 2 §5 ust. 6 rozporządzenia MZ są równe.

11.3.3.1 Perspektywa NFZ

■
 ■
 ■

11.3.3.2 Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)

W przypadku analizy z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego), aby współczynnik kosztów-żyteczności poszczególnych opakowań insuliny degludec nie był wyższy od współczynnika kosztów-żyteczności insuliny detemir, konieczne byłoby ■

■.

W przypadku analizy z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego), aby współczynnik kosztów-żyteczności poszczególnych opakowań insuliny degludec nie był wyższy od współczynnika kosztów-żyteczności insuliny glargine, konieczne byłoby ■

■.

Tab. 61. Kalkulacja ceny zbytu netto insuliny degludec, przy której współczynnik koszt/efekt dla insuliny degludec jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla insuliny detemir/insuliny glargine.

Porównanie	Cena progowa, PLN/opak.	Zmiana, %
Insulina degludec vs insulin detemir		
Tresiba® Penfill® vs insulina detemir	■	■
Insulina degludec vs insulin glargine		
Tresiba® Penfill® vs insulina glargine	■	■

12 Ograniczenia

Mając na uwadze specyfikę leczenia cukrzycy w Polsce, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto pozostałe długodziałające analogi insuliny: insulinę detemir i insulinę glargine. Na podstawie istniejących dowodów insulina degludec w porównaniu z wybranymi komparatorami była już oceniana przez AOTMiT i uzyskała refundację (zarówno u dorosłych z cukrzycą - od 1 maja 2019 r., jak i u dzieci i młodzieży z cukrzycą - od 1 września 2021 r.). Refundowane wskazanie insuliny degludec było tożsame z wnioskowanym.

Ograniczeniem analizy jest wykorzystanie najnowszych i najbardziej istotnych klinicznie dowodów naukowych w zakresie skuteczności analizowanych terapii, a więc opartych na twardych punktach końcowych.

W niniejszej analizie dla cukrzycy typu 2 przyjęto efekty leczenia zgodnie z badaniem DEVOTE zidentyfikowanym w analizie klinicznej. Dla cukrzycy typu 1, z uwagi na wykazany w najnowszych opracowaniach wtórnych brak istotnych statystycznie różnic w częstościach wystąpienia liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii dla insuliny degludec, zarówno w porównaniu z insuliną glargine, jak i w porównaniu z insuliną detemir (Martin 2021), przyjęto upraszczająco porównywalną skuteczność i zbliżone bezpieczeństwo insulin degludec, glargine i detemir, a zatem przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

W populacji chorych z cukrzycą typu 2 wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę. Model jest modelem o krótkim horyzoncie czasowym i nie uwzględnia długofalowych konsekwencji leczenia cukrzycy, tym samym jest uproszczony. W modelu wykorzystano przede wszystkim parametry uznane za wyróżniające insulinę degludec, tj. mniejsza częstość epizodów hipoglikemii. Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące kosztów jednostkowych terapii oraz kosztów hipoglikemii. Wykorzystano model oceniany wcześniej przez AOTMiT w ramach Analizy ekonomicznej dla Tresiby z 2016 roku (Tresiba 2016 CEA). W związku z tym część założeń przyjęto spójnie z założeniami przedstawionymi w poprzedniej Analizie ekonomicznej. Przyjęto jednak upraszczająco, że stosowanie insuliny degludec nie jest związane ze wzrostem użyteczności w wyniku leczenia ani wzrostem użyteczności związanym z elastycznością dawkowania w porównaniu z insuliną glargine/insuliną detemir. Na podstawie wyników analizy klinicznej przyjęto większą skuteczność insuliny degludec jedynie w zakresie zapobiegania epizodom ciężkiej hipoglikemii (z uwagi na brak wyników badania DEVOTE dotyczących nieciężkich dziennych i nieciężkich nocnych hipoglikemii), a więc w niniejszej analizie efekt leczenia szacowano w oparciu o dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii.

Z uwagi na przedstawienie wyników badania DEVOTE w publikacji głównej Marso 2017 łącznie u chorych leczonych w schemacie basal-bolus i w połączeniu z terapią doustną, w analizie podstawowej skuteczność u chorych leczonych w schemacie basal-bolus przyjęto na podstawie analiz ekonomicznych Pollock 2018 i Pollock 2019 (analizy ekonomiczne na podstawie badania DEVOTE w populacji chorych leczonych w schemacie basal-bolus) (Pollock 2018, Pollock 2019), natomiast skuteczność u chorych leczonych insuliną bazową w połączeniu z terapią doustną przyjęto na podstawie wyników badania DEVOTE w populacji całkowitej (publikacja główna badania) (Marso 2017). Przyjęte parametry dotyczące skuteczności testowano w ramach analizy wrażliwości.

Dane dotyczące epizodów hipoglikemii przyjęte w modelu ekonomicznym pochodzą z badania DEVOTE - porównującego bezpośrednio insulinę degludec z insuliną glargine.

W ramach Analizy klinicznej nie odnaleziono badań porównujących insulinę degludec z insuliną detemir spełniającego kryteria włączenia. W przypadku odnalezienia badań oceniających stosowanie insuliny degludec w bezpośrednim porównaniu tylko z jednym z dwóch refundowanych w Polsce długodziałających analogów insuliny w danej populacji, nie przeprowadzono oceny skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu z drugim długodziałającym analogiem insuliny na podstawie porównania pośredniego. Zastosowane podejście jest spójne z przyjętym w poprzednich raportach dla produktu Tresiba® (AOTMiT Tresiba 2016, AOTMiT Tresiba 2020). Co więcej, udział insuliny detemir w sprzedaży insulin o długim czasie działania jest dużo mniejszy od insuliny glargine (stanowi ok. 6% całkowitej sprzedaży tych insulin). W związku z tym nie rozpatrywano osobno porównania z insuliną detemir, ale razem z insuliną glargine w ramach długodziałających analogów insulin - parametry kliniczne przyjęto jak dla insuliny glargine uznając efekt klasy dla tych leków, a koszty insulin ważono udziałem w rynku insuliny glargine i detemir.

W analizie kosztów-użyteczności uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika i pacjenta. Ponieważ nie wszystkie leki i wyroby medyczne stosowane w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 są refundowane, a większość leków refundowanych wydawana jest za dopłatą, w analizie uwzględniono zarówno perspektywę płatnika publicznego, jak i perspektywę wspólną, tj. płatnika i chorego. W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich ze względu na dużą niepewność związaną z tymi parametrami.

W ramach analizy kosztów-efektywności nie zaprezentowano wyników w postaci kosztu zyskanego roku życia (PLN/LYG) z uwagi na przyjęte zerowe prawdopodobieństwo zgonu w następstwie ciężkiej hipoglikemii zarówno dla interwencji, jak i dla komparatora (zdarzenie nie różnicuje porównywanych interwencji).

Analizę minimalizacji kosztów dla cukrzycy typu 1 przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z: rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

W niniejszej analizie (zarówno kosztów-użyteczności dla cukrzycy typu 2, jak i minimalizacji kosztów dla cukrzycy typu 1) przyjęto jednakową dawkę insuliny stosowaną w przypadku leczenia insuliną degludec i komparatorem (insuliną glargine, insulina detemir). Koszty insulin przyjęto zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ (Obwieszczenie MZ) jako średnia ważona ilością sprzedanych IU zgodnie z danymi sprzedażowymi NFZ (Komunikat DGL).

Przyjęto upraszczająco, że insulina degludec nie będzie stosowana u chorych powyżej 75 roku życia i nie będzie przejmowała rynku insulin finansowanych w ramach katalogu D (Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.)). Stąd w analizie nie wykorzystano danych kosztowych publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, na podstawie których jest możliwe oszacowanie średniej kwoty refundacji każdego z opakowań insuliny bez podziału na typ finansowania i grupę docelową.

13 Dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania insuliny degludec (Tresiba®) w leczeniu:

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

Na podstawie wytycznych klinicznych - krajowych i zagranicznych, a także uwzględniając mechanizm działania i farmakodynamikę insuliny degludec oraz wnioskowane wskazanie refundacyjne, stwierdzono, że odpowiednie komparatory dla insuliny degludec (Tresiba®) we wnioskowanym wskazaniu, dotyczącym leczenia cukrzyca, stanowią insulina detemir oraz insulina glargine, refundowane w Polsce w tożsamym - z wnioskowanym - wskazaniu (Obwieszczenie MZ).

W niniejszej analizie dla cukrzyca typu 2 przyjęto efekty leczenia zgodnie z badaniem DEVOTE zidentyfikowanym w analizie klinicznej. Dla cukrzyca typu 1, z uwagi na wykazany w najnowszych opracowaniach wtórnych brak istotnych statystycznie różnic w częstościach wystąpienia liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii dla insuliny degludec, zarówno w porównaniu z insuliną glargine, jak i w porównaniu z insuliną detemir (Martin 2021), przyjęto upraszczająco porównywalną skuteczność i zbliżone bezpieczeństwo insulin degludec, glargine i detemir.

W niniejszej analizie (zarówno kosztów-użyteczności dla cukrzyca typu 2, jak i minimalizacji kosztów dla cukrzyca typu 1) przyjęto jednakową dawkę insuliny stosowaną w przypadku leczenia insuliną degludec i komparatorem (insuliną glargine, insuliną detemir). W badaniu DEVOTE nie wykazano istotnych statystycznie różnic w całkowitej dawce insuliny oraz dawce insuliny w postaci bolusu w czasie od rozpoczęcia badania do 24. miesiąca terapii. W przypadku insuliny bazowej, szacowana dawka insuliny była o 2 jednostki większa w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine (ETR=1,04 [95%CI: 1,00; 1,08], p=0,04). Wyniki te nie są jednak spójne z wynikami innych badań randomizowanych, zidentyfikowanych w trakcie przeglądu literatury, które dotyczyły leczenia cukrzyca - różnicę w dawce insuliny degludec oraz insuliny glargine niejednokrotnie określano jako porównywalną w obydwu grupach bądź istotnie statystycznie mniejszą na korzyść insuliny degludec (SWITCH PRO, Vora 2014; Birkeland 2011). Z tego względu podejście zastosowane w niniejszej analizie można uznać za konserwatywne.

Analiza kosztów-użyteczności - cukrzyca typu 2

W populacji chorych z cukrzycą typu 2 wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę. Model jest modelem o krótkim horyzoncie czasowym i nie uwzględnia

długofalowych konsekwencji leczenia cukrzycy, tym sam jest uproszczony. W modelu wykorzystano przede wszystkim parametry uznane za wyróżniające insulinę degludec, tj. mniejsza częstość epizodów hipoglikemii.

Wytyczne FDA i EMA dotyczące projektowania badań klinicznych (EMA wytyczne 2012, FDA wytyczne 2008) w przypadku nowych analogów insuliny wymagają uwzględnienia w randomizowanych badaniach klinicznych uzyskania podobnego poziomu kontroli glikemii (ocenianego poprzez HbA1c) w porównywanych grupach. Istotnym elementem oceny analizowanych interwencji w takich badaniach stają się zatem punkty końcowe związane z epizodami hipoglikemii, w szczególności ciężkiej hipoglikemii. Analogiczne podejście stosowane jest przez lekarzy w codziennej praktyce klinicznej, tzn. stosowana terapia ma na celu uzyskanie odpowiedniej kontroli glikemii u pacjenta. Tym samym również w tym przypadku należy analizować różnice pomiędzy terapiami w zakresie innych elementów, w tym właśnie częstości występowania epizodów hipoglikemii. Częstość występowania hipoglikemii (liczba epizodów w przeliczeniu na pacjento-lata) uzależniona jest od stosowanej terapii i nie zmienia się w czasie, tzn. nie należy oczekiwać większej liczby epizodów hipoglikemii wraz ze wzrostem czasu stosowania danej terapii. Oznacza to, że ocena ekonomiczna może zostać przeprowadzona w horyzoncie krótszym, tak jak w niniejszej analizie. Wyniki otrzymane w modelu można odnosić nie tylko do dwóch pierwszych lat leczenia, ale także do kolejnych lat, bez zmiany parametrów samego modelu. Należy zauważyć, że wyniki scenariusza analizy wrażliwości zakładającego wydłużenie horyzontu czasowego do 5 lat mają pomijalny wpływ na wyniki analizy.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że leczenie insuliną degludec pozwala na uzyskanie dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu przy mniejszych kosztach całkowitych terapii z perspektywy NFZ w porównaniu z pozostałymi długodziałającymi analogami insuliny (insuliną glargine, insuliną detemir) w populacji chorych z cukrzycą typu 2. [REDACTED]

W ramach kompleksowej analizy wrażliwości wykazano [REDACTED]

W przypadku perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta wyniki rozpatrywanych scenariuszy [REDACTED] (koszt ciężkiej hipoglikemii jak w scenariuszu podstawowym CEA Rybelsus 2021), [REDACTED] (dekrement użyteczności związany z wystąpieniem ciężkiej hipoglikemii na podstawie Yfantopoulos 2020). Należy zaznaczyć jednak, że z perspektywy wspólnej większość wyników jest [REDACTED] od wartości progowej dla ICUR, tj. 175 926 PLN/QALY.

Różnice w wynikach analiz wrażliwości obserwowane są głównie w wariancie analizy [REDACTED]

Pomimo zidentyfikowanych ograniczeń i naturalnej niepewności modelowanych danych wyniki analizy charakteryzują się dużą spójnością i konsekwentnie wskazują na [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

Analiza minimalizacji kosztów - cukrzyca typu 1

Analiza minimalizacji kosztów przeprowadzona dla cukrzycy typu 1 zakłada porównywalną skuteczność długodziałających analogów insuliny (insulina degludec, insulina detemir, insulina glargine), a tym samym konserwatywnie nie uwzględnia możliwych korzyści klinicznych występujących podczas stosowania insuliny degludec. W przypadku wszystkich rozważanych wariantów porównania z insuliną detemir, konsekwentnie wykazywano [REDACTED]

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

W przypadku cukrzycy typu 1 otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne uzasadnienie stosowania insuliny degludec jako alternatywnej opcji terapeutycznej do aktualnie refundowanych długodziałających analogów insuliny. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

Ponowne wprowadzenie refundacji ze środków publicznych insuliny degludec **zapewni chorym dostęp do technologii o udowodnionej skuteczności klinicznej i dobrze znanym profilu bezpieczeństwa, która była dostępna w refundacji od 2019 r.** Ponowne objęcie refundacją insuliny degludec posłuży także zachowaniu równej dostępności do poszczególnych długodziałających analogów insuliny (insulina degludec, insulina glargine, insulina detemir), dzięki czemu pacjenci będą mieli możliwość doboru zindywidualizowanej terapii.

14 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki otrzymane w analizowanych wariantach analizy.

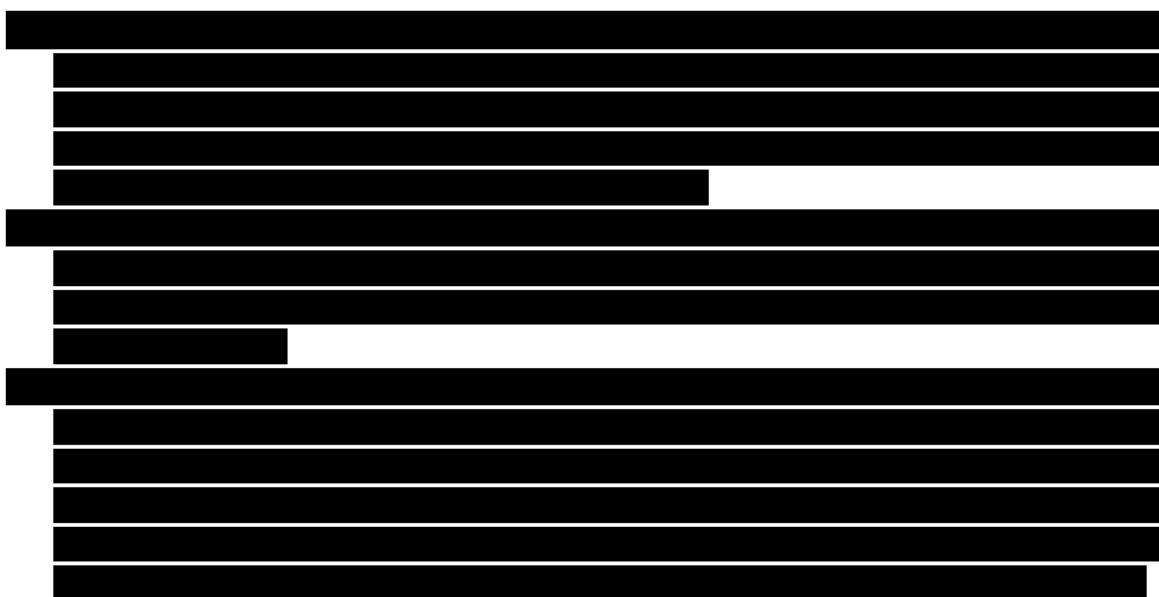
Wyniki - cukrzyca typu 2 (terapia w schemacie insulina bazowa w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową)

Analiza z perspektywy NFZ



The table content is completely redacted with black bars.

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta



The table content is completely redacted with black bars.

Wyniki - cukrzyca typu 2 (terapia w schemacie 'basal-bolus')

Analiza z perspektywy NFZ



The table content is completely redacted with black bars.

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

[Redacted text block]

Wyniki - cukrzyca typu 1

Analiza z perspektywy NFZ

[Redacted text block]

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

[Redacted text block]

15 Wnioski końcowe

W przypadku cukrzycy typu 2, przy akceptacji założeń modelu ekonomicznego, niezależnie od wariantu analizy z perspektywy płatnika publicznego zastosowanie insuliny degludec jest wysoce opłacalne. Uzyskanie dodatkowych lat życia w pełnym zdrowiu poprzez leczenie insuliną degludec w porównaniu z komparatorami **jest związane z oszczędnościami dla płatnika**. Z perspektywy wspólnej wyniki porównań insuliny degludec z preparatami insulin długodziałających znajdują się **poniżej progu opłacalności**.

W przypadku cukrzycy typu 1 otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne uzasadnienie stosowania insuliny degludec jako alternatywnej opcji terapeutycznej do aktualnie refundowanych długodziałających analogów insulin. [REDACTED]

Ponowne wprowadzenie refundacji ze środków publicznych insuliny degludec **zapewni chorym dostęp do technologii o udowodnionej skuteczności klinicznej i dobrze znanym profilu bezpieczeństwa, która była dostępna w refundacji od 2019 r.** Ponowne objęcie refundacją insuliny degludec posłuży także zachowaniu równej dostępności do poszczególnych długodziałających analogów insuliny (insulina degludec, insulina glargine, insulina detemir), dzięki czemu pacjenci będą mieli możliwość doboru zindywidualizowanej terapii.

16 Aneks

16.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine lub insuliną detemir w leczeniu chorych z cukrzycą.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (EMBASE.com), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane jako aktualizacja wyszukiwania przeprowadzonego dla insuliny degludec w poprzednim raporcie w 2016 roku (Tresiba 2016 CEA), w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN Search filters).

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 18.11.2022 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████).

W toku prac zidentyfikowano 17 publikacji spełniających kryteria włączenia.

Tab. 62. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla insuliny degludec w leczeniu chorych z cukrzycą w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 18.11.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"insulin degludec" [Supplementary Concept]	412
#2	insulin degludec	737
#3	degludec	824
#4	Tresiba	747
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	830
#6	Costs and cost analysis [MH]	261 058
#7	Cost allocation [MH]	2 017
#8	Cost-benefit analysis [MH]	91 037
#9	Cost control [MH]	34 074
#10	Cost savings [MH]	12 646
#11	Cost of illness [MH]	32 556
#12	Cost sharing [MH]	4 739
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	261 058
#14	#5 AND #13	32
#15	#14 from 2016/2/26	28

Tab. 63. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla insuliny degludec w leczeniu chorych z cukrzycą w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 18.11.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'insulin'/syn AND degludec AND [embase]/lim	2 539
#2	degludec AND [embase]/lim	2 540
#3	'tresiba'/syn AND [embase]/lim	2 433
#4	#1 OR #2 OR #3	2 550
#5	'Cost benefit analysis'/exp AND [embase]/lim	64 403
#6	'Cost effectiveness analysis'/exp AND [embase]/lim	171 672
#7	'Cost of illness'/exp AND [embase]/lim	11 672
#8	'Cost control'/exp AND [embase]/lim	53 545
#9	'Cost minimization analysis'/exp AND [embase]/lim	3 808
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	273 219
#11	#4 AND #10	188
#12	#11 AND [26-02-2016]/sd	157

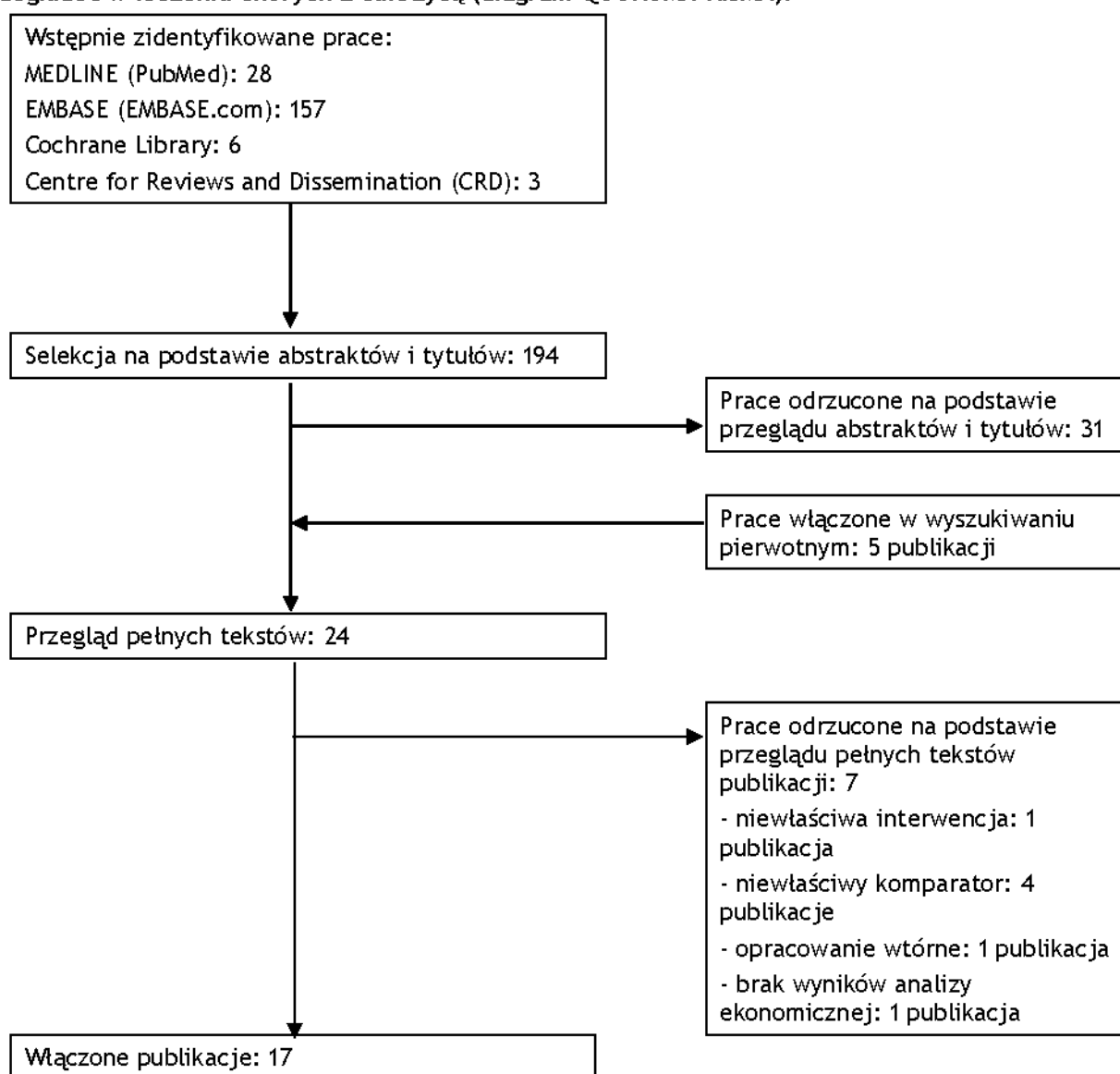
Tab. 64. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla insuliny degludec w leczeniu chorych z cukrzycą w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 18.11.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	insulin degludec	1 118
#2	degludec	1 118
#3	Tresiba	51
#4	#1 OR #2 OR #3	1 124
#5	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	11 580
#6	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	3
#7	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	7 819
#8	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	608
#9	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	452
#10	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	869
#11	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	43
#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	11 580
#13	#4 AND #12	6
#14	#13 AND publication date from Feb 2016	6

Tab. 65. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla insuliny degludec w leczeniu chorych z cukrzycą w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 18.11.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	insulin degludec	14
#2	degludec	15
#3	Tresiba	0
#4	#1 OR #2 OR #3	15
#5	cost*	24 376
#6	#4 AND #5	3

Ryc. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla insuliny degludec w leczeniu chorych z cukrzycą (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 66. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Dawoud 2017	Dawoud D., et al., Basal Insulin Regimens for Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Cost-Utility Analysis. <i>Value Health</i> . 2017; 20(10):1279-1287.
2	Ericsson 2013	Ericsson, A., et al., Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. <i>Journal of Medical Economics</i> . 2013; 16(12):1442-1452.
3	Evans 2014	Evans, M., et al., Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> . 2014; 16(4):366-375.
4	Evans 2015	Evans, M., et al., Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes mellitus in the UK. <i>Journal of Medical Economics</i> . 2015; 18(1):56-68.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
5	Evans 2015b	Evans, M., et al. Insulin degludec early clinical experience: does the promise from the clinical trials translate into clinical practice--a case-based evaluation. <i>J Med Econ.</i> 2015; 18(2):96-105.
6	Evans 2017	Evans M., et al., Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Diabetes Ther.</i> 2017; 8(2):275-291.
7	Evans 2018	Evans M., et al., Cost-Effectiveness of Insulin Degludec vs. Insulin Glargine U100 in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in a UK Setting. <i>Diabetes Ther.</i> 2018; 9(5):1919-1930.
8	Evans 2020	Evans M., et al., Cost-Effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U300 in the Netherlands: Evidence From a Randomised Controlled Trial. <i>Adv Ther.</i> 2020; 37(5):2413-2426.
9	Lalić 2018	Lalić N., et al., Cost-Effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Serbia. <i>Diabetes Ther.</i> 2018; 9(3):1201-1216.
10	Martin 2022	Martin, Zhou Y., et al., Safety, efficacy, and cost-effectiveness of insulin degludec U100 versus insulin glargine U300 in adults with type 1 diabetes: a systematic review and indirect treatment comparison. <i>Int J Clin Pharm.</i> 2022; 44(3):587-598
11	Mezquita-Raya 2017	Mezquita-Raya P., et al., Cost-effectiveness analysis of insulin degludec compared with insulin glargine u100 for the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus - from the Spanish National Health System perspective. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2017; 17(6):587-595.
12	Napoli 2020	Napoli R. et al., Using 2nd generation basal insulins in type 2 diabetes: Costs and savings in a comparative economic analysis in Italy, based on the BRIGHT study. <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis.</i> 2020; 30(11):1937-1944.
13	Pollock 2017	Pollock RF., et al., A short-term cost-utility analysis of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 1 or type 2 diabetes in Denmark. <i>J Med Econ.</i> 2017; 20(3):213-220.
14	Pollock 2018	Pollock RF., et al., DEVOTE 5: Evaluating the Short-Term Cost-Utility of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in Basal-Bolus Regimens for Type 2 Diabetes in the UK. <i>Diabetes Ther.</i> 2018; 9(3):1217-1232.
15	Pollock 2019	Pollock RF., et al., Long-term Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in the UK: Evidence from the Basal-bolus Subgroup of the DEVOTE Trial (DEVOTE 16). <i>Appl Health Econ Health Policy.</i> 2019; 17(5):615-627.
16	Pollock 2019b	Pollock RF., et al., Short-term cost-utility of degludec versus glargine U100 for patients with type 2 diabetes at high risk of hypoglycaemia and cardiovascular events: A Canadian setting (DEVOTE 9). <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019; 21(7):1706-1714.
17	Russel-Szymczyk 2019	Russel-Szymczyk M. et al., Cost-effectiveness of insulin degludec versus insulin glargine U100 in adults with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Bulgaria. <i>BMC Endocr Disord.</i> 2019; 19(1):132.

Tab. 67. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Detournay B., et al., Treatment Costs of Basal Insulin Regimens for Type 2 Diabetes Mellitus in France. <i>Pharmacoecoon Open.</i> 2021; 5(2):211-219.	niewłaściwa interwencja
2	Evans, M., McEwan, P., Clinical and cost-effectiveness of insulin degludec: from clinical trials to clinical practice. <i>J Comp Eff Res.</i> 2015; 11:1-8.	opracowanie wtórne
3	Haldrup S. et al., Cost-effectiveness of switching to insulin degludec from other basal insulins in real-world clinical practice in Italy. <i>J Med Econ.</i> 2020; 23(3):271-279.	niewłaściwy komparator (różne typy insuliny łącznie)
4	Jendle J. et al., Real-world cost-effectiveness of insulin degludec in type 1 and type 2 diabetes mellitus from a Swedish 1-year and long-term perspective. <i>J Med Econ.</i> 2020; 23(11):1311-1320.	niewłaściwy komparator (różne typy insuliny łącznie)
5	Karamat MA., et al., Clinical and Cost Implications of Insulin Degludec in Patients with Type 1 Diabetes and Problematic Hypoglycemia: A Quality Improvement Project. <i>Diabetes Ther.</i> 2018; 9(2):839-849.	niewłaściwy komparator (różne typy insuliny łącznie)
6	Landstedt-Hallin L., et al., Cost-effectiveness of switching to insulin degludec from other basal insulins: Evidence from Swedish real-world data. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2017; 33(4):647-655.	niewłaściwy komparator (różne typy insuliny łącznie)
7	Lane WS., et al., Insulin degludec versus insulin glargine U100 for patients with type 1 or type 2 diabetes in the US: a budget impact analysis with rebate tables. <i>J Med Econ.</i> 2018; 21(2):144-151.	brak wyników analizy ekonomicznej

16.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia u dorosłych chorych z cukrzycą typu 1 lub typu 2.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu bazy danych MEDLINE (*PubMed*) - Tab. 68. Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

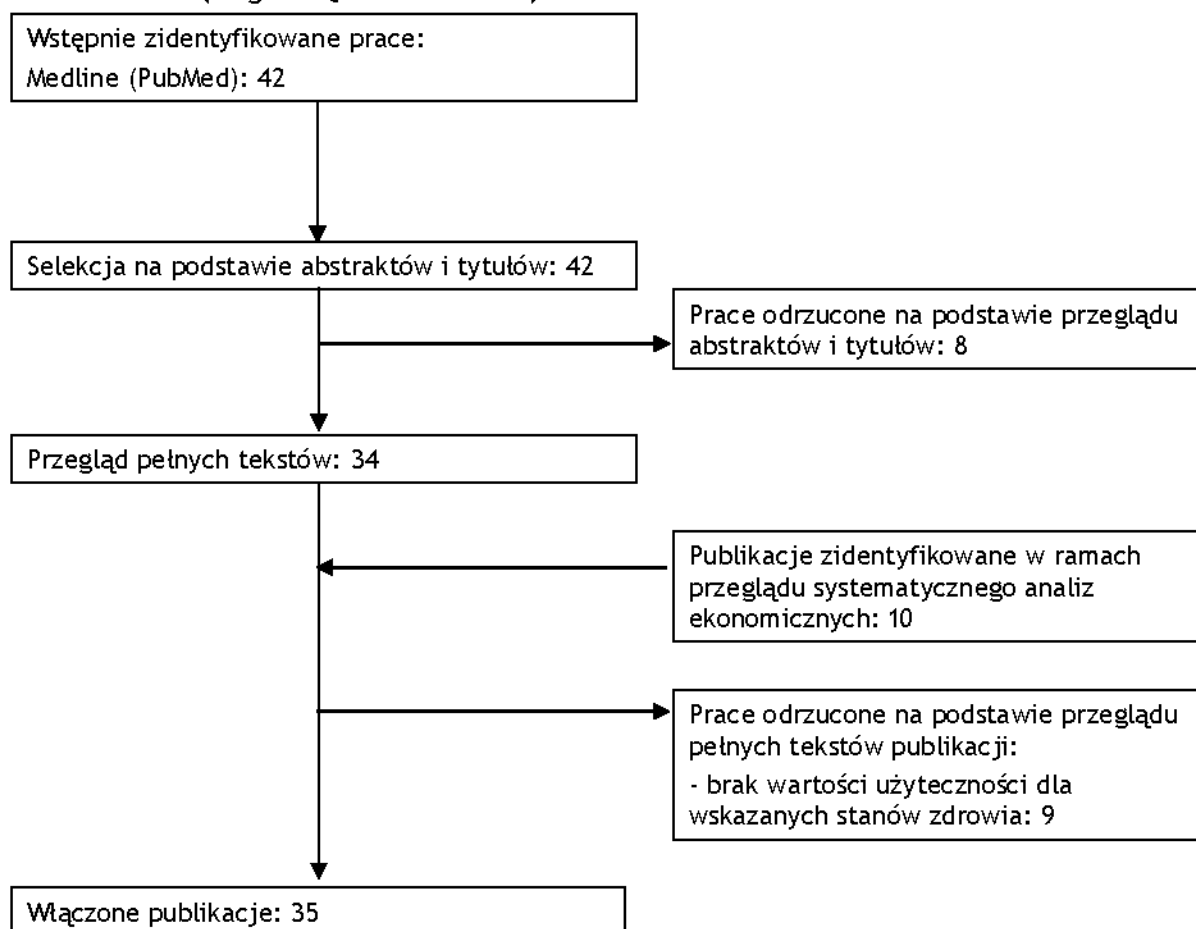
W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Przeszukiwanie wykonano z datą odcięcia do 12 grudnia 2022 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████)

Tab. 68. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 05.09.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	665 343
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	130 798
#3	diabetes[TIAB]	634 456
#4	severe AND (hypoglycaemia OR hypoglycemia)	10 681
#9	#1 AND #2 AND #3 AND #4	42

Ryc. 11. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 69. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Bahia 2017	Bahia L., et al., Health-related quality of life and utility values associated to hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus treated in the Brazilian Public Health System: a multicenter study. <i>Diabetol Metab Syndr.</i> 2017; 9:9.
2	Blair 2018	Blair J., et al., Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: the SCIPI RCT. <i>Health Technol Assess.</i> 2018; 22(42):1-112.
3	Currie 2006	Currie C.J. et al., Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2006; 22(8):1523-34
4	Dawoud 2017	Dawoud D., et al., Basal Insulin Regimens for Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Cost-Utility Analysis. <i>Value Health.</i> 2017; 20(10):1279-1287.
5	Drummond 2018	Drummond, R., et al., The management of type 2 diabetes with fixed-ratio combination insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus basal-bolus therapy (insulin glargine U100 plus insulin aspart): A short-term cost-effectiveness analysis in the UK setting. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018, 20(10): 2371-2378.
6	Ericsson 2013	Ericsson, A., et al., Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. <i>Journal of Medical Economics.</i> 2013; 16(12):1442-1452.
7	Evans 2013	Evans M., et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2013; 11:90
8	Evans 2014	Evans, M., et al., Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism.</i> 2014; 16(4):366-375.
9	Evans 2015	Evans, M., et al., Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes mellitus in the UK. <i>Journal of Medical Economics.</i> 2015; 18(1):56-68.
10	Evans 2017	Evans M., et al., Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Diabetes Ther.</i> 2017; 8(2):275-291.
11	Evans 2018	Evans M., et al., Cost-Effectiveness of Insulin Degludec vs. Insulin Glargine U100 in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in a UK Setting. <i>Diabetes Ther.</i> 2018; 9(5):1919-1930.
12	Evans 2020	Evans M., et al., Cost-Effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U300 in the Netherlands: Evidence From a Randomised Controlled Trial. <i>Adv Ther.</i> 2020; 37(5):2413-2426.
13	Foster 2018	Foster ED., et al., Improved Health-Related Quality of Life in a Phase 3 Islet Transplantation Trial in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia. <i>Diabetes Care.</i> 2018; 41(5):1001-1008.
14	Gordon 2020	Gordon J., Relationship between hypoglycaemia, body mass index and quality of life among patients with type 1 diabetes: Observations from the DEPICT clinical trial programme. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2020; 22(5):857-865
15	Harris 2014	Harris S., et al. The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey. <i>Canadian Journal of Diabetes.</i> 2014; 38(1):45-52.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
16	Jendle 2017	Jendle, J., et al., A utility valuation study assessing the impact of postprandial glucose control on quality of life of individuals with type 1 or type 2 diabetes. <i>J Patient Rep Outcomes</i> , 2017, 2(1): 20.
17	Lecumberri 2018	Lecumberri E., et al., Quality-of-life and treatment satisfaction in actual clinical practice of patients with Type 1 diabetes mellitus (T1DM) and hypoglycemia treated with insulin degludec. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2018; 34(6):1053-1059.
18	Ly 2014	Ly TT. et al., A cost-effectiveness analysis of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension versus standard pump therapy for hypoglycemic unaware patients with type 1 diabetes. <i>Value Health.</i> 2014; 17(5):561-9.
19	Marrett 2009	Marrett E., Stargardt T., Mavros P., et al. (2009). Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 11(12):1138-44.
20	Marrett 2011	Marrett, E., et al., Assessment of severity and frequency of self-reported hypoglycemia on quality of life in patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents: A survey study. <i>BMC Res Notes</i> , 2011, 4: 251.
21	Mezquita-Raya 2017	Mezquita-Raya P., et al., Cost-effectiveness analysis of insulin degludec compared with insulin glargine u100 for the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus - from the Spanish National Health System perspective. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2017; 17(6):587-595.
22	Pagkalos 2018	Pagkalos E., et al., The Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Type 2 Diabetes Management in Greece. <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes.</i> 2018;126(1):53-60.
23	Pawaskar 2018	Pawaskar, M., et al., Impact of the severity of hypoglycemia on health - Related quality of life, productivity, resource use, and costs among US patients with type 2 diabetes. <i>J Diabetes Complications</i> , 2018, 32(5): 451-457.
24	Pollock 2017	Pollock RF., et al., A short-term cost-utility analysis of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 1 or type 2 diabetes in Denmark. <i>J Med Econ.</i> 2017; 20(3):213-220.
25	Pollock 2018	Pollock, R. F., et al., Evaluating the cost-effectiveness of insulin detemir versus neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes in the UK using a short-term modeling approach. <i>Diabetes Metab Syndr Obes</i> , 2018, 11: 217-226.
26	Pollock 2019	Pollock RF., et al., Long-term Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in the UK: Evidence from the Basal-bolus Subgroup of the DEVOTE Trial (DEVOTE 16). <i>Appl Health Econ Health Policy.</i> 2019; 17(5):615-627.
27	Pollock 2019b	Pollock, R. F., et al., Short-term cost-utility of degludec versus glargine U100 for patients with type 2 diabetes at high risk of hypoglycaemia and cardiovascular events: A Canadian setting (DEVOTE 9). <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2019, 21(7): 1706-1714.
28	Pratipanawatr 2019	Pratipanawatr, T., et al. Impact of Hypoglycemia on Health-Related Quality of Life among Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study in Thailand. <i>J Diabetes Res</i> , 2019: 5903820.
29	Roberts 2005	Roberts VL., et al., Triple therapy with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin and a

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		thiazolidinedione: results of a 30-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Clin Ther. 2005 Oct;27(10):1535-47.
30	Shafie 2018	Shafie, A. A., et al., Estimating the utility value of hypoglycaemia according to severity and frequency using the visual analogue scale (VAS) and time trade-off (TTO) survey. J Diabetes Metab Disord, 2018, 17(2): 269-275.
31	Shao 2019	Shao, H., et al., Estimating Quality of Life Decrements Due to Diabetes Complications in the United States: The Health Utility Index (HUI) Diabetes Complication Equation. Pharmacoeconomics, 2019, 37(7): 921-929.
32	Sheu 2012	Sheu, W. H., et al., Hypoglycemia is associated with increased worry and lower quality of life among patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents in the Asia-Pacific region. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 96(2): 141-148.
33	Shingler 2015	Shingler, S., et al. Utilities for treatment-related adverse events in type 2 diabetes. J Med Econ. 2015; 18(1):45-55.
34	Vexiau 2008	Vexiau P., et al., Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France. Diabetes Obes Metab. 2008; 10 Suppl 1:16-24.
35	Yfantopoulos 2020	Yfantopoulos, J., Chantzaras A., Health-related quality of life and health utilities in insulin-treated type 2 diabetes: the impact of related comorbidities/complications. Eur J Health Econ, 2020, 21(5): 729-743.

Tab. 70. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Alvarez-Guisasola, F., et al., Association of hypoglycemic symptoms with patients' rating of their health-related quality of life state: a cross sectional study. Health Qual Life Outcomes, 2010, 8: 86.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
2	Blair JC. et al., Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection regimens in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation. BMJ. 2019;365:l1226.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
3	Davis, R. E., et al., Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. Curr Med Res Opin, 2005 21(9): 1477-1483.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
4	Opsteen C., et al., Effect of short-term intensive insulin therapy on quality of life in type 2 diabetes. J Eval Clin Pract. 2012; 18(2):256-61	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.
5	Radosevich DM. et al., Comprehensive health assessment and five-yr follow-up of allogeneic islet transplant recipients. Clin Transplant. 2013; 27(6):E715-24.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
6	Rondags, S. M., et al., HypoAware-a brief and partly web-based psycho-educational group intervention for adults with type 1 and insulin-treated type 2 diabetes and problematic hypoglycaemia: design of a cost-effectiveness randomised controlled trial. BMC Endocr Disord, 2015, 15: 43.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
7	Rossi MC. et al., Impact of severe and symptomatic hypoglycemia on quality of life and fear of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. Results of the Hypos-1 observational study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2019; 29(7):736-743.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
8	Simon D., et al., Hypoglycaemic episodes in patients with type 2 diabetes--risk factors and associations with patient-reported outcomes: The PANORAMA Study. Diabetes Metab. 2015; 41(6):470-9	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia
9	Waugh, N., et al., Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 2010, 14(36): 1-248.	brak wartości użyteczności dla wskazanych stanów zdrowia

16.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	9.1.1, 9.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.4, 9.1.2, 9.1.2, 9.2.2, 9.2.2	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	8.3.1, 16.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	9	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	9	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	9	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	9	tak
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym	-	nie dotyczy	

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	refundowanych, wnioskowana technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.		
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	9.1.1, 9.1.3, 9.2.1, 9.2.2	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	8.2	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	3, 4, 5, 6, 7, 8	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?		dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	3, 6, 10, 11	tak
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	10, 11	tak
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	-	nie dotyczy
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	9, 11	tak
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych	11	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	11	tak
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	11	tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	8.3.2, 16.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	8.4.1	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	8.4.1	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.4.1, 9, 10	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 9, 10, 11	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 9, 10, 11	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach	16.1, 16.2	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?		
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	14
Tab. 2. Uwzględniona w analizie cena insuliny degludec.	17
Tab. 3. Liczby epizodów hipoglikemii/pacjento-rok w grupie IDeg i komparatora przyjęte w analizie podstawowej.	29
Tab. 4. Liczby epizodów hipoglikemii/pacjento-rok w grupie IDeg i komparatora przyjęte w analizie wrażliwości.	29
Tab. 5. Dawka dobową insuliny glargine (U) oraz stosunek dawek IDeg/IGlar przyjęte w ramach analizy podstawowej.	30
Tab. 6. Dawka dobową insuliny glargine (U) oraz stosunek dawek IDeg/IGlar przyjęte w ramach analizy wrażliwości.	31
Tab. 7. Zużycie igieł.	31
Tab. 8. Zużycie testów SMBG.....	32
Tab. 9. Koszt stosowania insuliny degludec.	33
Tab. 10. Koszt stosowania długodziałających analogów insulin.	34
Tab. 11. Koszt stosowania insuliny bolus.....	34
Tab. 12. Koszt stosowania igieł do penów.	38
Tab. 13. Koszty jednostkowe lancetów (na podstawie aptek internetowych).....	39
Tab. 14. Koszt testu SMBG.	41
Tab. 15. Koszt związany z epizodami ciężkiej hipoglikemii.	44
Tab. 16. Przyjęte w analizie wartości użyteczności.....	46
Tab. 17. Liczby epizodów hipoglikemii/pacjento-rok w grupie IDeg i komparatora.....	47
Tab. 18. Dawka dobową insuliny glargine (U) oraz stosunek dawek IDeg/IGlar.	47
Tab. 19. Zużycie igieł.....	47
Tab. 20. Zużycie testów SMBG.	48
Tab. 21. Koszty.....	48
Tab. 22. Użyteczności.	48
Tab. 23. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.	51
Tab. 24. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cukrzyca typu 2.	61
Tab. 25. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cukrzyca typu 2.	61
Tab. 26. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cukrzyca typu 2, cd.....	62
Tab. 27. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cukrzyca typu 1.....	62
Tab. 28. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cukrzyca typu 1.....	63
Tab. 29. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	65
.....	67
.....	68
.....	68

Tab. 33. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ.	68
Tab. 34. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej.	70
.....	71
.....	72
.....	73
.....	73
.....	73
Tab. 40. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ.	74
Tab. 41. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej.	75
.....	77
.....	77
Tab. 44. Koszt stosowania insuliny degludec.	79
Tab. 45. Koszt stosowania insuliny detemir.	79
Tab. 46. Koszt stosowania insuliny glargine.	80
Tab. 47. Dane z badania BEGIN BASAL BOLUS T1 - dawkowanie insuliny bazowej i masa ciała chorych.	81
Tab. 48. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy minimalizacji kosztów (wartości zmienionych parametrów i źródła).	81
Tab. 49. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.	84
Tab. 50. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Perspektywa NFZ.	85
Tab. 51. Różnica w kosztach terapii. Perspektywa NFZ.	85
Tab. 52. Roczne obciążenia budżetowe insulina degludec vs komparator. Analiza wrażliwości - perspektywa NFZ.	85
Tab. 53. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Perspektywa wspólna.	86
Tab. 54. Różnica w kosztach terapii. Perspektywa wspólna.	86
Tab. 55. Roczne obciążenia budżetowe insulina degludec vs komparator. Analiza wrażliwości - perspektywa wspólna.	86
Tab. 56. Oszacowanie ceny progowej insuliny degludec.	87
Tab. 57. Iloraz kosztu stosowania insuliny degludec i wyników zdrowotnych u pacjentów ją stosujących - perspektywa NFZ.	87
Tab. 58. Iloraz kosztu stosowania insuliny degludec i wyników zdrowotnych u pacjentów ją stosujących - perspektywa wspólna.	88
Tab. 59. Iloraz kosztu stosowania insuliny detemir/glargine i wyników zdrowotnych u pacjentów ją stosujących - perspektywa NFZ.	88
Tab. 60. Iloraz kosztu stosowania insuliny detemir/glargine i wyników zdrowotnych u pacjentów ją stosujących - perspektywa wspólna.	88
Tab. 61. Kalkulacja ceny zbytu netto insuliny degludec, przy której współczynnik koszt/efekt dla insuliny degludec jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla insuliny detemir/insuliny glargine.	90
Tab. 62. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla insuliny degludec w leczeniu chorych z cukrzycą w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 18.11.2022 r.	99

Tab. 63. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla insuliny degludec w leczeniu chorych z cukrzycą w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 18.11.2022 r.	100
Tab. 64. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla insuliny degludec w leczeniu chorych z cukrzycą w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 18.11.2022 r. ..	100
Tab. 65. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla insuliny degludec w leczeniu chorych z cukrzycą w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 18.11.2022 r.	101
Tab. 66. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	102
Tab. 67. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	104
Tab. 68. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 05.09.2022 r.	105
Tab. 69. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	107
Tab. 70. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	109

Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu (efekt wyznaczany w oparciu o dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii), IRR - względna częstość zdarzeń.	27
.....	69
.....	69
.....	70
.....	71
.....	74
.....	75
.....	76
.....	76
Ryc. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla insuliny degludec w leczeniu chorych z cukrzycą (diagram QUOROM/PRISMA).....	102
Ryc. 11. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).	106

Bibliografia

- AOTMiT Tresiba 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Zlecenie nr 114/2016. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4588-114-2016-zlc> [dostęp 09.11.2022 r.]
- AOTMiT Tresiba 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Zlecenie nr 319/2020. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7184-319-2020-zlc> [dostęp 09.12.2022 r.]
- Apteka internetowa** <http://diabetyk24.pl/> [dostęp 25.11.2022]
- AWA Invokana** AWA Invokana. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/156/AWA/156_AWA_OT-4350_27_INVOKANA_\[kanaglifozyna\]_cukrzyca_typu_2_2014.08.29.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/156/AWA/156_AWA_OT-4350_27_INVOKANA_[kanaglifozyna]_cukrzyca_typu_2_2014.08.29.pdf) [dostęp 29.12.2022 r.]
- AWA Lantus** AWA Lantus. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/AWA/144_AWA_OT_4350_22_Lantus_cukrzyca_typ2_2014.09.01.pdf [dostęp 29.12.2022r.]
- Beaudet 2014** Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health*. 2014 Jun;17(4):462-70.
- BEGIN BASAL BOLUS T1** Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones D, Philotheou A, Francisco AM, Pei H, Bode B; BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Apr 21;379(9825):1489-97. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60204-9. PMID: 22521071.
- Birkeland 2011** Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, Ratner RE, Johansen T, Endahl LA, Lyby K, Jendle JH, Roberts AP, DeVries JH, Meneghini LF. Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care*. 2011 Mar;34(3):661-5. doi: 10.2337/dc10-1925. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21270174; PMCID: PMC3041203.
- CEA Levemir** CEA Levemir. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AW/AW_3_AE_Levemir_2014.09.05.pdf [dostęp 29.12.2022 r.]
- ChPL Tresiba** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tresiba. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 18.10.2022 r.]
- Clarke 2002** Clarke, P.; Gray, A.; Holman, R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making*. 2002 Jul-Aug;22(4):340-9
- EMA wytyczne 2012** European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf [dostęp 20.12.2022 r.]
- Evans 2013** Evans, M., Khunti, K., Mamdani, M., et al. (2013). Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health and Quality of Life Outcomes* 11:90

- FDA wytyczne 2008** Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes mellitus: Developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention - Draft Guidance. February 2008. https://downloads.regulations.gov/FDA-2008-D-0118-0003/attachment_1.pdf [dostęp 20.12.2022 r.]
- GUS inflacja** GUS. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> [dostęp 29.12.2022 r.]
- Informator o umowach** Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [dostęp 29.12.2022 r.]
- Komunikat DGL** <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8319.html> [dostęp 09.01.2023 r.]
- Marso 2017** Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 24;377(8):723-732. doi: 10.1056/NEJMoa1615692. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605603; PMCID: PMC5731244.
- Martin 2021** Martin, Zhou Y, Takagi T, Tian YS. Efficacy and safety among second-generation and other basal insulins in adult patients with type 1 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2021 Oct;394(10):2091-2101. doi: 10.1007/s00210-021-02128-9. Epub 2021 Jul 28. Erratum in: *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2021 Aug 19; PMID: 34319421.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet* 1999;354:1896-900.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- Obwieszczenie Prezesa GUS** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020. <https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5463/281/9/1/obw.pkb.miesz.2018-2020.pdf> [dostęp 23.12.2022 r.]
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [dostęp 27.12.2022 r.]
- Peasgood 2016** Peasgood, T, Brennan, A, Mansell, P, Elliott, J, Basarir, H, Kruger, J. The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type 1 Diabetes. *Med Decis Making.* 2016;36(8):1020-33.
- Pollock 2018** Pollock RF, Valentine WJ, Marso SP, Gundgaard J, Hallén N, Hansen LL, Tutkunkardas D, Buse JB; DEVOTE Study Group. DEVOTE 5: Evaluating the Short-Term Cost-Utility of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in Basal-Bolus Regimens for Type 2 Diabetes in the UK. *Diabetes Ther.* 2018

- Jun;9(3):1217-1232. doi: 10.1007/s13300-018-0430-4. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29713962; PMCID: PMC5984933.
- Pollock 2019** Pollock RF, Valentine WJ, Marso SP, Andersen A, Gundgaard J, Hallén N, Tutkunkardas D, Magnuson EA, Buse JB; DEVOTE study group. Long-term Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in the UK: Evidence from the Basal-bolus Subgroup of the DEVOTE Trial (DEVOTE 16). *Appl Health Econ Health Policy*. 2019 Oct;17(5):615-627. doi: 10.1007/s40258-019-00494-3. PMID: 31264138; PMCID: PMC6748892.
- Polskie dane kosztowe** Soliwodzka M, Słomska E, Wrona W, Budka K, Niewada M. CORE DIABETES MODEL. Polskie dane kosztowe. Aktualizacja 2017. Warszawa, kwiecień 2017.
- PTD 2022** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Current Topics in Diabetes*, 2022, 2(1): 1-134.
- Rozporządzenie 2022** Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 13 września 2022 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2023 r. Dz.U. 2022 poz. 1952. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20220001952/O/D20221952.pdf> [dostęp: 16.09.2022 r.]
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie 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. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> [dostęp 07.11.2022 r.]
- Rybelus 2021 CEA** <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7475-114-2021-zlc> [dostęp 29.12.2022 r.]
- SIGN Search filters** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <https://www.sign.ac.uk/search-filters.html> [dostęp 29.12.2022 r.]
- SWITCH PRO** Goldenberg RM, Aroda VR, Billings LK, Christiansen ASL, Meller Donatsky A, Parvaresh Rizi E, Podgorski G, Raslova K, Klonoff DC, Bergenstal RM. Effect of insulin degludec versus insulin glargine U100 on time in range: SWITCH PRO, a crossover study of basal insulin-treated adults with type 2 diabetes and risk factors for hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Nov;23(11):2572-2581. doi: 10.1111/dom.14504. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34322967; PMCID: PMC9290717.
- Tresiba 2016 CEA** Tresiba Analiza ekonomiczna. 2016. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/319/AW/319_AW_3_OT_4330_AE_Tresiba_2021.02.05.pdf [dostęp 19.12.2022 r.]
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Vora 2014** Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. *Diabetes Ther*. 2014 Dec;5(2):435-46. doi: 10.1007/s13300-014-0076-9. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25081590; PMCID: PMC4269648.

Wytyczne AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
Yfantopoulos 2020	Yfantopoulos, J., Chantzaras A., Health-related quality of life and health utilities in insulin-treated type 2 diabetes: the impact of related comorbidities/complications. Eur J Health Econ, 2020, 21(5): 729-743.
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa. http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp 29.12.2022 r.]
Zarządzenie 127/2022/DSOZ	Zarządzenie nr 127/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1481/Zarzadzenie-127_2022_DSOZ [dostęp 29.12.2022 r.]