

**Dulaglutyd (Trulicity®)
w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2,
po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy
i pochodnej sulfonilomocznika
z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²**

Analiza ekonomiczna



Warszawa

2017

Struktura modelu i symulacje:

IMS Core Diabetes Model

Opracowanie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

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

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Eli Lilly Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18A, Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie:

[REDACTED] Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m². Analiza ekonomiczna. Warszawa, kwiecień 2017.

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania dulaglutynu (Trulicity®, Eli Lilly) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika, z poziomem HbA_{1c} ≥ 8% oraz z BMI ≥ 35 kg/m², w porównaniu z insuliną NPH.

Ze względu na specyfikę systemu ochrony zdrowia oraz warunki refundacyjne nie jest możliwe rozpoczęcie terapii preparatami z grupy długodziałających analogów insulin, bez wcześniejszego leczenia insuliną NPH. Z tego względu w analizie podstawowej jako komparator dla dulaglutynu przyjęto insulinę NPH, przy skrajnie konserwatywnym założeniu takiej samej skuteczności jak dla insuliny glargine.

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano dostępny za pośrednictwem Internetu model – *IMS Core Diabetes Model*. Jest to model ekonomiczny wykorzystujący modele Markowa (symulacja Monte Carlo ze zmiennymi śledzącymi) z cyklami rocznymi, symulujący długoterminowe wyniki kliniczne i koszty w populacji chorych z cukrzycą.

Zastosowany model jest wiarygodnym, powszechnie stosowanym narzędziem modelowania przebiegu cukrzycy, a tym samym stanowi odpowiednie narzędzie wspomagające decyzje dotyczące leczenia cukrzycy.

Model pozwala na oszacowanie m.in. dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oraz dodatkowego roku życia.

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz w zakresie charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z badania klinicznego AWARD-2 dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*. Część parametrów, w tym parametrów klinicznych, została przyjęta zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, tj. NFZ i pacjenta.

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika i pacjenta.

Populację wnioskowaną stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika z poziomem HbA_{1c} ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m². Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem do oszacowania współczynnika kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności

w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące charakterystyki kohorty i skuteczności klinicznej z badania AWARD-2, przeprowadzonego w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonylomocznika. Mając na uwadze średnie wartości HbA1c (8,2%) oraz średnie BMI (31,5 kg/m²) populacji chorych włączonych do badania AWARD-2 można założyć, że populacja ITT jest zbliżona do wnioskowanej, a wyniki nie powinny zmieniać wnioski.

W analizie przyjęto 40-letni horyzont czasowy (tj. odpowiadający horyzontowi dożywności). W analizowanym horyzoncie czasowym wyróżniono 2 etapy. W pierwszym, 2-letnim etapie przyjęto stosowanie dulaglutynu lub komparatora u pacjentów z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych dwoma doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. W drugim etapie, ze względu na postępujący charakter choroby, przyjęto intensyfikację terapii zdefiniowaną jako dożywności stosowanie długodziałających analogów insuliny w dawce 40 IU/d, co jest założeniem konserwatywnym, które przeszacowuje koszty w ramieniu dulaglutynu.

Parametry dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte m.in. zgodnie z przeglądem systematycznym Beaudet 2014. Parametry kosztowe oszacowano specyficznie dla polskiego systemu ochrony zdrowia wykorzystując dane z obwieszczeń Ministra Zdrowia, komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami oraz danych opublikowanych w analizach weryfikacyjnych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki

[Redacted content]

Wnioski

[Redacted content]

[REDACTED]

Spis treści

Streszczenie	5
Spis treści	9
Skróty i akronimy	11
Słowa kluczowe	13
1 Cel pracy	14
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	17
3 Strategia analityczna	21
4 Perspektywa	22
5 Horyzont czasowy	23
6 Technika analityczna	24
7 Model CORE	25
7.1 Opis modelu	26
7.1.1 Struktura modelu.....	27
7.1.2 Submodele	32
7.2 Parametry	34
7.2.1 Populacja	34
7.2.2 Wyniki zdrowotne	35
7.2.3 Użyteczność stanów zdrowia	37
7.2.4 Parametry kosztowe	39
7.2.5 Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy.....	46
7.3 Dyskontowanie	47
7.4 Walidacja modelu.....	47
7.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	50
7.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia..	54
7.5 Analiza wrażliwości	66
7.5.1 Deterministyczne analizy wrażliwości.....	66
7.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	71
7.6 Analiza progowa.....	72
8 Wyniki	73

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BDR	retinopatia nieproliferacyjna (ang. <i>background diabetic retinopathy</i>)
d	na dzień (ang. <i>daily</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily doses</i>)
GLA	insulina glargine
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i>)
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana
HDL	frakcje lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>International Unit</i>)
LAA	długodziałające analogi insuliny (ang. <i>long acting analogues</i>)
LDL	frakcje lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPH	insulina izofanowa (ang. <i>neutral protamine Hagedorn</i>)
PDR	retinopatia proliferacyjna (ang. <i>proliferative diabetic retinopathy</i>)
■	■
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
TC	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i>)

TG triglicerydy

WHO Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Słowa kluczowe

dulaglutyd, insulina NPH, długodziałające analogi insuliny, cukrzyca typu 2, analiza kosztów-użyteczności

1 Cel pracy

Celem analizy jest ocena kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności stosowania dulaglutynu (Trulicity®, Eli Lilly; DUL) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika, z poziomem HbA_{1c} (hemoglobina glikowana) $\geq 8\%$ oraz z BMI (wskaźnik masy ciała, ang. *body mass index*) ≥ 35 kg/m².

Mając na uwadze historyczne procesy weryfikacyjne i określone pozycjonowanie leków z grupy agonistów receptora GLP-1, wnioskowane wskazanie refundacyjne dla dulaglutynu jest identyczne jak dla liraglutynu i eksenatydu.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)¹ oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań.² Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT: „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”¹

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika należą:

- insulina bazowa:
 - długodziałające analogi insulin (LAA, ang. *long acting analogues*):
 - insulina glargine;
 - insulina detemir;
 - insulina degludec;
 - insulina NPH;
- leki inkretynowe:
 - inhibitory DPP-4 (dipeptydylo-peptydaza 4, ang. *dipeptidyl peptidase-4*);
 - leki z grupy agonistów receptora GLP-1 (glukagonopodobny peptyd 1, ang. *glucagon-like peptide-1*).

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu, można wyróżnić:

- **długodziałające analogi insulin (LAA):** finansowane z 30% odpłatnością pacjenta w ramach grupy limitowej „14.3, Hormony trzustki – długodziałające analogi insulin”:
 - insulina glargine;
 - insulina detemir;
- **insuliny NPH:** finansowane z ryczałtową odpłatnością pacjenta, w ramach grupy limitowej „14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich”:
 - insulina ludzka;

- o insulina izofanowa.

Leki inkretynowe (inhibitory DDP-4, agoniści receptora GLP-1) nie są obecnie refundowane przez płatnika publicznego.

W warunkach polskich, ze względu na brak refundacji leków z grupy analogów GLP-1 pomimo pozytywnej rekomendacji Prezesa oraz zasadnicze różnice w cenach i ich zmienność w sprzedaży aptecznej leków nie objętych refundacją, nie jest możliwe porównanie cenowe z innymi lekami z grupy. Stąd ewentualne porównanie dulaglutylu 1,5 mg z liraglutylem 1,8 mg, tj. dawek dla których wykazano zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo (patrz *Analiza kliniczna*³), nie jest możliwe do wiarygodnego przedstawienia i interpretacji.

Ze względu na specyfikę systemu ochrony zdrowia oraz warunki refundacyjne nie jest możliwe rozpoczęcie terapii preparatami z grupy LAA, bez wcześniejszego leczenia NPH. Z tego względu w analizie podstawowej jako komparator dla dulaglutylu przyjęto insulinę NPH (przy skrajnie konserwatywnym założeniu takiej samej skuteczności jak dla insuliny glargine, patrz *Analiza kliniczna*^{3,*}). Porównanie z długodziałającymi analogami insuliny przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

Wybrane komparatory dla dulaglutylu stanowią insulina NPH (analiza podstawowa; przy skrajnie konserwatywnym założeniu takiej samej skuteczności jak dla insuliny glargine) oraz długodziałające analogi insuliny (LAA; analiza wrażliwości; przy założeniu takiej samej skuteczności jak dla insuliny glargine [GLA]).

W analizie przyjęto intensyfikację leczenia po 2 latach stosowania dulaglutylu lub komparatora. Intensyfikacja leczenia obejmuje podawanie długodziałających analogów insuliny w dawce 40 jednostek międzynarodowych na dzień (ang. *International Unit daily*, IU/d; terapia taka sama w każdym z analizowanych ramion). Ścieżka zintensyfikowanego leczenia jest bardziej realistycznym odzwierciedleniem leczenia w porównaniu do terapii przez całe życie.

* Zgodnie z pozytywną rekomendacją Prezesa AOTMiT dla insuliny glargine w cukrzycy typu 2, GLA charakteryzuje większa skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z insuliną NPH. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego dulaglutylu i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy i dlatego w *Analiizie Klinicznej* wyniki porównania DUL z insulinoterapią przedstawiono dla bezpośredniego porównania dulaglutylu i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. Wyższość kliniczna dulaglutylu nad insuliną glargine będzie w skazywać na dominację również względem insuliny NPH. Dlatego w analizie ekonomicznej przyjęto skuteczność i charakterystykę kohorty dla insuliny NPH jak dla insuliny glargine (terapię różnią się więc jedynie kosztami). Podobnie, mając na uwadze porównaną przez analityków skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine i detemir, w przypadku porównania dulaglutylu z długodziałającymi analogami insuliny, przyjęto skuteczność i charakterystykę kohorty dla LAA jak dla insuliny glargine.

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)	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m ²
Interwencja (I)*	dulaglutyd (Trulicity [®] , Eli Lilly; w dawce 1,5 mg)
Komparator (C)*	<ul style="list-style-type: none"> insulina NPH (analiza podstawowa)** długodziałające analogi insuliny (insulina glargine, insulin detemir; analiza wrażliwości)***
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> perspektywa płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia perspektywa wspólna płatnika publicznego i chorego
Horyzont czasowy	dożywotni horyzont analizy (40 lat)
Parametry	skuteczność i bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> na podstawie badań klinicznych (patrz <i>Analiza kliniczna</i>³); koszty: <ul style="list-style-type: none"> bezpośrednie koszty medyczne
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY) koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)

* w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika; intensyfikacja terapii po 2 latach stosowania dulaglutynu lub komparatora (zamiana dotychczasowej terapii na leczenie długodziałającymi analogami insuliny w dawce 40 IU/d);

** przy skrajnie konserwatywnym założeniu takiej samej skuteczności jak dla insuliny glargine;

*** przy założeniu takiej samej skuteczności jak dla insuliny glargine.

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Trulicity® ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika, z poziomem HbA_{1c} ≥ 8% oraz z BMI ≥ 35 kg/m².⁴

Grupa limitowa

- 1) **Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do dulaglutynu** (brak finansowania ze środków publicznych innych leków z grupy agonistów receptora GLP-1) – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.^{5,6}
- 2) **Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do dulaglutynu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków** – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.^{5,6}

W Analizie klinicznej³ wykazano dodatkowe efekty zdrowotne dulaglutynu w porównaniu do dotychczas refundowanej terapii insuliną glargine – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.⁶



Poziom odpłatności

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:

- 1) bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;

4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.⁶

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 9 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2017 roku ustalono na 2 000 PLN.⁷

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 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]										

3 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano internetowy model *IMS Core Diabetes Model*. Model jest platformą analityczną wykorzystywaną do modelowania długoterminowych wyników klinicznych, kosztów oraz inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR) stosowanych terapii w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2.^{8,9,10}

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z badania klinicznego AWARD-2¹¹ dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*.³ Część parametrów, w tym parametrów klinicznych, została przyjęta zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu CORE.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych kosztowych, wprowadzeniu skuteczności terapii, weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych i interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności.

Raport powstał w oparciu o dokumenty techniczne opracowane przez QuintilesIMS, które zostały dołączone do opracowania w ramach referencji (pliki „CEA_dulaglutyd_IMS.docx” oraz „CEA_dulaglutyd_IMS_outputs.xls”).

IMS Core Diabetes Model był wykorzystany do oceny ekonomicznych konsekwencji stosowania m.in. liraglutynu, insuliny glargine, insuliny detemir i kanagliflozyny, i był wielokrotnie weryfikowany przez analityków AOTMiT na przestrzeni ostatnich lat.^{12,13,14}

4 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 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.²

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).¹

W związku z powyższym, analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, tj. NFZ i pacjenta.

Uwzględnione zostały wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika i pacjenta.

5 Horyzont czasowy

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.”¹

W celu włączenia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w modelu założono 40-letni horyzont czasowy (tj. odpowiadający horyzontowi dożywotniemu). W ramach analizy wrażliwości testowano 20-letni horyzont czasowy.

Średni wiek chorych w momencie wejścia do modelu wynosił 56,66 roku (na podstawie charakterystyki chorych w badaniu AWARD-2). Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego przeciętny czas trwania życia wynosił w 2015 roku 73,6 i 81,6 roku odpowiednio u mężczyzn i kobiet w Polsce.¹⁵ W związku z powyższym 40-letni horyzont czasowy uznano za wystarczający w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych (horyzont odpowiadający horyzontowi dożywotniemu).

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych. W analizie konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

W przyjętym horyzoncie czasowym wyróżniono 2 etapy. W pierwszym, 2-letnim etapie przyjęto stosowanie dulaglutynu lub komparatora (insulina NPH w analizie podstawowej, długodziałające analogi insuliny w analizie wrażliwości) u pacjentów z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. W drugim etapie, ze względu na postępujący charakter choroby, przyjęto intensyfikację terapii zdefiniowaną jako dożywotnie stosowanie długodziałających analogów insuliny w dawce 40 IU/d (zdefiniowana dawka dobową, ang. *defined daily doses*, DDD, zgodnie ze Światową Organizacją zdrowia, ang. *World Health Organization*, WHO¹⁶). Drugi etap nie różnicuje porównywanych interwencji, co jest założeniem konserwatywnym, które przeszacowuje koszty w ramieniu interwencji –po nieskuteczności dulaglutynu należałoby przyjąć początkowo koszty tańszej insuliny NPH.

6 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności.

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Dodatkowo dla analizy podstawowej zaprezentowano wyniki dla kosztu dodatkowego roku życia (PLN/LYG) - analiza kosztów-efektywności.

7 Model CORE

Badania kliniczne 3 fazy, przeprowadzane w krótkim horyzoncie czasowym, nie obejmują długofalowych skutków i kosztów leczenia w kontekście powikłań cukrzycy. Uzasadnia to potrzebę ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych i zastosowanie technik modelowania.

IMS CORE Diabetes Model to internetowa aplikacja stworzona do modelowego ujęcia kluczowych aspektów cukrzycy, wykorzystującą modele Markowa (symulacja Monte Carlo ze zmiennymi śledzącymi) z cyklami rocznymi.

IMS CORE Diabetes Model to model ekonomiczny symulujący wyniki kliniczne i koszty w populacji chorych z cukrzycą, który jest dostępny za pośrednictwem Internetu. Model umożliwia ocenę stosowania terapii lekowych, stylu życia, programów zdrowotnych, wyrobów medycznych i interwencji chirurgicznych. Jest także jednym z niewielu modeli pozwalających na symulacje u chorych z cukrzycą typu 1 i 2.

IMS CORE Diabetes Model może być stosowany w celu oceny wpływu danej interwencji na koszty i wyniki zdrowotne, jak również w celu analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-konsekwencji oraz kosztów choroby. Może być także stosowany w celu identyfikacji profilów wysokiego ryzyka.

Dane wyjściowe modelu to:

- oczekiwana długość życia;
- oczekiwana długość życia skorygowana o jakość;
- koszty bezpośrednie;
- koszty pośrednie (utrata produktywności);
- koszty bezpośrednie związane z poszczególnymi powikłaniami;
- częstość i czas do wystąpienia powikłań;
- probabilistyczna analiza wrażliwości, w tym wykresy scatter-plot oraz krzywe akceptowalności kosztowej;
- krzywe przeżycia;
- dane dotyczące progresji.

Parametry wejściowe modelu obejmują:

- dane demograficzne chorych i podstawowe czynniki ryzyka;
- efekty kliniczne;
- koszty leczenia;
- ryzyko zgonu;
- koszty leczenia powikłań;
- koszty innych leków i badań laboratoryjnych;
- prawdopodobieństwa przejścia lub częstości zdarzeń dla danych powikłań;

- ryzyko względne dla efektu terapeutycznego w zakresie powikłań, czasu do niepowodzenia leczenia lub zmiany leczenia.^B

Horyzont czasowy w modelu może wynosić od 1 do 50 lat. W modelu mogą być uwzględnione zarówno koszty bezpośrednie, jak i pośrednie, co umożliwia modelowanie z perspektywy opieki zdrowotnej oraz z perspektywy społecznej.^B

7.1 Opis modelu

Populację wnioskowaną stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem do oszacowania współczynnika kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej z badania AWARD-2, przeprowadzonego w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika (patrz *Analiza kliniczna*³).

W badaniu AWARD-2 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dulaglutynu w leczeniu cukrzycy typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika w porównaniu ze stosowaniem insuliny glargine.¹¹ Charakterystykę badania oraz ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutynu i insuliny glargine przedstawiono odpowiednio w *Analizie klinicznej*.³

W badaniu AWARD-2 dulaglutyd (w dawkach 1,5 mg/tydzień i 0,75 mg/tydzień) i insulinę glargine dodawano do terapii metforminą i glimepirydem (pochodną sulfonilomocznika) w maksymalnej tolerowanej dawce, jednak nie wyższej niż 1 500 mg/d dla metforminy i 4 mg/d dla glimepirydu.

W analizie uwzględniono jedynie dawkę 1,5 mg/tydzień dulaglutynu. Średnia dawka insuliny glargine stosowana w badaniu wynosiła 29,75 IU/d. W analizie nie uwzględniono kosztu metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, gdyż przyjęto, że nie różnicują one porównywanych interwencji.

W przypadku porównania dulaglutynu z insuliną NPH przyjęto skrajnie konserwatywne założenie takiej samej skuteczności insuliny NPH jak dla insuliny glargine (patrz *Analiza*

kliniczna^{3,†}). Podobnie w przypadku porównania dulaglutynu z długodziałającymi analogami insuliny przyjęto skuteczność i charakterystykę kohorty dla LAA jak dla insuliny glargine.

W analizie przyjęto intensyfikację leczenia po 2 latach stosowania dulaglutynu lub komparatora (w analizie wrażliwości: 1 rok i 5 lat). Intensyfikacja leczenia obejmuje podawanie długodziałających analogów insuliny w dawce 40 IU/d (terapia taka sama w każdym z analizowanych ramion). Drugi etap nie różnicuje porównywanych interwencji, co jest założeniem konserwatywnym, które przeszacowuje koszty w ramieniu dulaglutynu – po nieskuteczności dulaglutynu należałoby przyjąć początkowo koszty tańszej insuliny NPH. W ramach analizy wrażliwości przyjęto koszt insuliny NPH dla intensyfikacji terapii.

7.1.1 Struktura modelu

IMS CORE Diabetes Model jest aplikacją internetową powiązaną z matematycznym modelem obliczeniowym i bazą danych SQL (ang. *structured query language*) zlokalizowaną na serwerze centralnym. Struktura modelu jest oparta na czterech oddzielnych elementach:

- interfejs użytkownika;
- bazy danych wejściowych;
- procesor;
- bazy danych wyjściowych.

Szczegółową strukturę modelu przedstawiono w aneksie (Aneks 1. Struktura modelu CORE).

Interfejs użytkownika umożliwia zdefiniowanie porównywanych scenariuszy, horyzontu czasowego, liczby chorych oraz typu analizy.

Bazy danych wejściowych zawierają dane określone przez użytkownika lub dane pochodzące z domyślnych wartości modelu. Bazy danych wejściowych obejmują:

- dane epidemiologiczne kohorty;
- dane kliniczne;

† Zgodnie z pozytywną rekomendacją Prezesa AOTMiT dla insuliny glargine w cukrzycy typu 2, GLA charakteryzuje większa skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z insuliną NPH. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego dulaglutynu i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podnieś wiarygodności analizy i dlatego w *Analizie Klinicznej* wyniki porównania DUL z insulinoterapią przedstawiono dla bezpośredniego porównania dulaglutynu i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. Wyższość kliniczna dulaglutynu nad insuliną glargine będzie w skazywać na dominację również względem insuliny NPH. Dlatego w analizie ekonomicznej przyjęto skuteczność i charakterystykę kohorty dla insuliny NPH jak dla insuliny glargine (terapię różnią się więc jedynie kosztami).

- dane dotyczące stosowanych opcji terapeutycznych;
- dane ekonomiczne.

Dane epidemiologiczne kohorty (cohort)

W bazie danych dotyczących kohorty, pacjent jest określany pod względem czynników demograficznych, jak:

- wiek;
- płeć;
- czas trwania cukrzycy;
- grupa etniczna;

wyjściowych czynników ryzyka, jak:

- poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c});
- ciśnienie krwi;
- wskaźnik masy ciała (BMI);
- poziom lipidów;
- status palenia papierosów i spożywania alkoholu;

a także wyjściowych powikłań.^{B,17}

Do powikłań uwzględnionych w ramach charakterystyki kohorty pacjentów należą:

- powikłania sercowo-naczyniowe: zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*, MI), choroba wieńcowa, choroba naczyń obwodowych (ang. *peripheral vascular disease*, PVD), udar, niewydolność serca (ang. *heart failure*, HF), migotanie przedsionków i przerost lewej komory serca (ang. *left ventricular hypertrophy*, LVH);
- powikłania nefropatyczne: mikroalbuminuria (ang. *microalbuminuria*, MA), ciężka proteinuria (ang. *gross proteinuria*, GRP) i krańcowe stadium choroby nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD);
- powikłania retinopatyczne: retinopatia proliferacyjna (ang. *proliferative diabetic retinopathy*, PDR) lub nieproliferacyjna (ang. *background diabetic retinopathy*, BDR), utrata wzroku (ang. *severe vision loss*, SVL);
- obrzęk plamki żółtej (ang. *macular edema*, ME);
- zaćma;
- zespół stopy cukrzycowej (zakazone lub niezakazone owrzodzenie, wyleczone owrzodzenie, amputacja);
- neuropatia;
- depresja.¹⁷

Dane epidemiologiczne kohorty (patient-level data)

W modelu istnieje również możliwość uwzględnienia danych z poziomu pacjenta. W niniejszej analizie nie uwzględniono danych z poziomu pacjenta ze względu na brak danych.

Dane ekonomiczne (economics)

Baza danych ekonomicznych zawiera dane używane do opracowania analiz ekonomicznych, w tym m.in.:

- stopa dyskontowa;
- koszty leczenia powikłań:
 - koszty postępowania z pacjentem;
 - koszty powikłań sercowo-naczyniowych;
 - koszty powikłań związanych z nerkami;
 - koszty ostrych powikłań;
 - koszty powikłań związanych z narządem wzroku;
 - koszty neuropatii, owrzodzenia, amputacji.
- użyteczności stanów zdrowia;

Model umożliwia także uwzględnienie kosztów pośrednich oraz kosztów związanych z absencją chorobową. W niniejszej analizie nie analizowano kosztów związanych z absencją chorobową.

Koszty bezpośrednie wykorzystane w *IMS Core Diabetes Model* oszacowano w oparciu o Analizy weryfikacyjne AOTMI^T dla leków Lantus,¹² Levemir,¹³ Invokana.¹⁴ W modelu uwzględnione są agregaty oszacowanych kosztów leczenia powikłań cukrzycy (patrz rozdz. 7.2.4.1).

Wartości użyteczności przypisano m.in. na podstawie danych przedstawionych w przeglądzie systematycznym Beaudet 2014¹⁸ (patrz rozdz. 7.2.3). Dla każdego nagłego zdarzenia niepożądanego, które pojawia się w ciągu jednego roku symulacji, wartość utraty użyteczności zmniejsza całkowitą wartość użyteczności pacjenta. Utrata użyteczności określona jest wartościami z przedziału od -1 do 0, powodując zmniejszenie lub pozostawienie bez zmian użyteczności łącznej.

Dane kliniczne (treatment)

Moduł terapeutyczny (ang. *treatment*) obejmuje informacje dotyczące terapii i jej efektów, zmiany poszczególnych parametrów fizjologicznych jako konsekwencję terapii oraz kryteriów zmiany terapii.

Dane dotyczące stosowanych opcji terapeutycznych (treatment algorithm)

Baza danych dotyczących sposobu leczenia zawiera dane o ścieżkach terapeutycznych (terapiach stosowanych w przypadku zmiany analizowanej terapii i komparatorów).

Koszty leczenia (treatment cost group)

Koszty leczenia (stosowania badanej interwencji i komparatorów oraz insulinoterapii stosowanej w ramach intensyfikacji leczenia) zbierane są w bazie danych dotyczących leczenia (ang. *cost treatment group*), co również pozwala na uwzględnienie uwarunkowań lokalnych. Koszty leczenia w modelu również uwzględnione są w postaci agregatów (koszt roczny leczenia w pierwszym roku i w kolejnych latach łącznie, tj. „2+”; patrz rozdz. 7.2.4.1).

Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (*other management*)

Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (tzw. *other management*) wraz z leczeniem towarzyszącym obejmuje m.in. odsetki pacjentów poddawanych programom prewencyjnym, parametry dokładności testów diagnostycznych - czułość, swoistość - stosowanych z związku z powikłaniami cukrzycy. Dane dotyczące innego postępowania medycznego przyjęto m.in. w oparciu o nieopublikowane dane z badania DEPAC¹⁹ oraz badanie ACCORD. Uwzględnione w modelu wartości są w większości spójne z przedstawionymi w opublikowanej analizie ekonomicznej dla leku Levemir.²⁰ (patrz rozdz. 7.2.5).

Parametry kliniczne (*clinical*)

Parametry kliniczne stanowią ogólne dane opisujące naturalną progresję choroby w modelu, w tym związek czynników ryzyka z powikłaniami cukrzycy, długookresową progresję parametrów fizjologicznych, wpływ leczenia towarzyszącego na przebieg choroby oraz modelowanie umieralności. Parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z domyślnymi wartościami dla aktualnej wersji modelu CORE (*CORE Default v.9.0*), zmodyfikowanymi w odniesieniu do umieralności niezwiązanej z chorobą w oparciu o dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS).

Baza danych wyjściowych (*bootstrap simulations*)

Wyniki symulacji, dostępne poprzez interfejs użytkownika, gromadzone są w bazie danych wyjściowych. Wyniki prezentowane są w postaci:

- QALY, LYG, kosztów całkowitych,
- współczynnika ICUR (inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności) i ICER (inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności),
- liczby dodatkowych QALY i LYG,
- dodatkowych kosztów związanych z leczeniem - całkowitych kosztów,
- składowych kosztów bezpośrednich,
- skumulowanego występowania poszczególnych powikłań,
- długości przeżycia wolnego od powikłań,
- wykresów *scatterplot* (wykresy rozrzutu wyników na płaszczyźnie kosztów-użyteczności), krzywych akceptowalności.

Każdy pacjent jest określany zgodnie z ustawieniami wybranymi przez użytkownika i przechodzi symulację w modelu. Prawdopodobieństwo rozwoju powikłań, przejścia do

kolejnego poziomu zaawansowania choroby lub zgonu jest porównywane do przypadkowej liczby generowanej z rozkładem jednostajnym (pomiędzy 0 a 1). Jeżeli wygenerowana liczba nie jest większa od prawdopodobieństwa zdarzenia przyjmuje się, że to zdarzenie wystąpi. Czynniki określone dla kohorty wpływają na długoterminowe wyniki kliniczne i ekonomiczne. Podczas gdy podstawowa charakterystyka kohorty jest definiowana na początku symulacji, czynniki ryzyka i historia powikłań aktualizowane są poprzez symulację na koniec każdego cyklu, co odpowiadać ma naturalnej patofizjologicznej progresji i zmieniającemu się ryzyku powikłań (zazwyczaj rosnącemu) w okresie trwania cukrzycy.

Procesor

Informacje przechowywane w bazach danych stanowią podstawę wymaganą do uruchomienia każdej symulacji wykonywanej przez procesor. Procesor danych/silnik matematyczny został zaprogramowany w C++ (*Microsoft® Visual Studio 6.0, Enterprise Edition*). *IMS CORE Diabetes Model* wykorzystuje standardowe techniki analizy problemów decyzyjnych do przetwarzania danych. W modelu wykorzystano modele Markowa i symulacje Monte Carlo ze zmiennymi śledzącymi (ang. *tracker variables*), co pozwala na wychwycenie przewlekłego charakteru i progresywnej natury cukrzycy oraz jej powikłań. Modele Markowa idealnie nadają się do pokazywania procesów rekurencyjnych, serii zdarzeń lub postępującego w czasie zaostrzania stanów chorobowych.

Potencjalną wadą podejścia Markowa jest wymóg zdefiniowania odległych stanów chorobowych wzajemnie się wykluczających. W rzeczywistej sytuacji życiowej u pacjenta mogą wystąpić różne powikłania w wielu częściach ciała jednocześnie, a rozwój jednego powikłania może mieć wpływ na powstawanie innych. Z tego powodu w modelu wykorzystano analizę Monte Carlo ze zmiennymi śledzącymi, która pozwala na interakcje pomiędzy różnymi powikłaniami submodeli. Każdy z submodeli biegnie równocześnie i równolegle, umożliwiając pacjentom rozwój wielu powikłań w każdym cyklu Markowa w okresie symulacji. Progresja jednego lub większej ilości powikłań wpływa na prawdopodobieństwo przejść w submodelach.²¹

IMS CORE Diabetes Model wykorzystuje pierwszo- i drugorzędowe symulacje Monte Carlo z uwzględnieniem rozkładów parametrów wejściowych (czynniki ryzyka, prawdopodobieństwa przejść) lub bez. Do oceny niepewności oszacowania miar kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności wykorzystano nieparametryczną metodę bootstrapową. Wszystkie prawdopodobieństwa w modelu generowano wykorzystując symulację Monte Carlo pierwszego rzędu, aby uwzględnić niepewność związaną z próbą losową (ang. *sampling*). Wygenerowano 1000 prób bootstrapowych, każda obejmująca 1000 pacjentów. Na tej podstawie oszacowano rozkład średniej różnicy kosztów i efektów, a także obliczono prawdopodobieństwo kosztowej efektywności interwencji oraz krzywą akceptowalności.²¹

7.1.2 Submodele

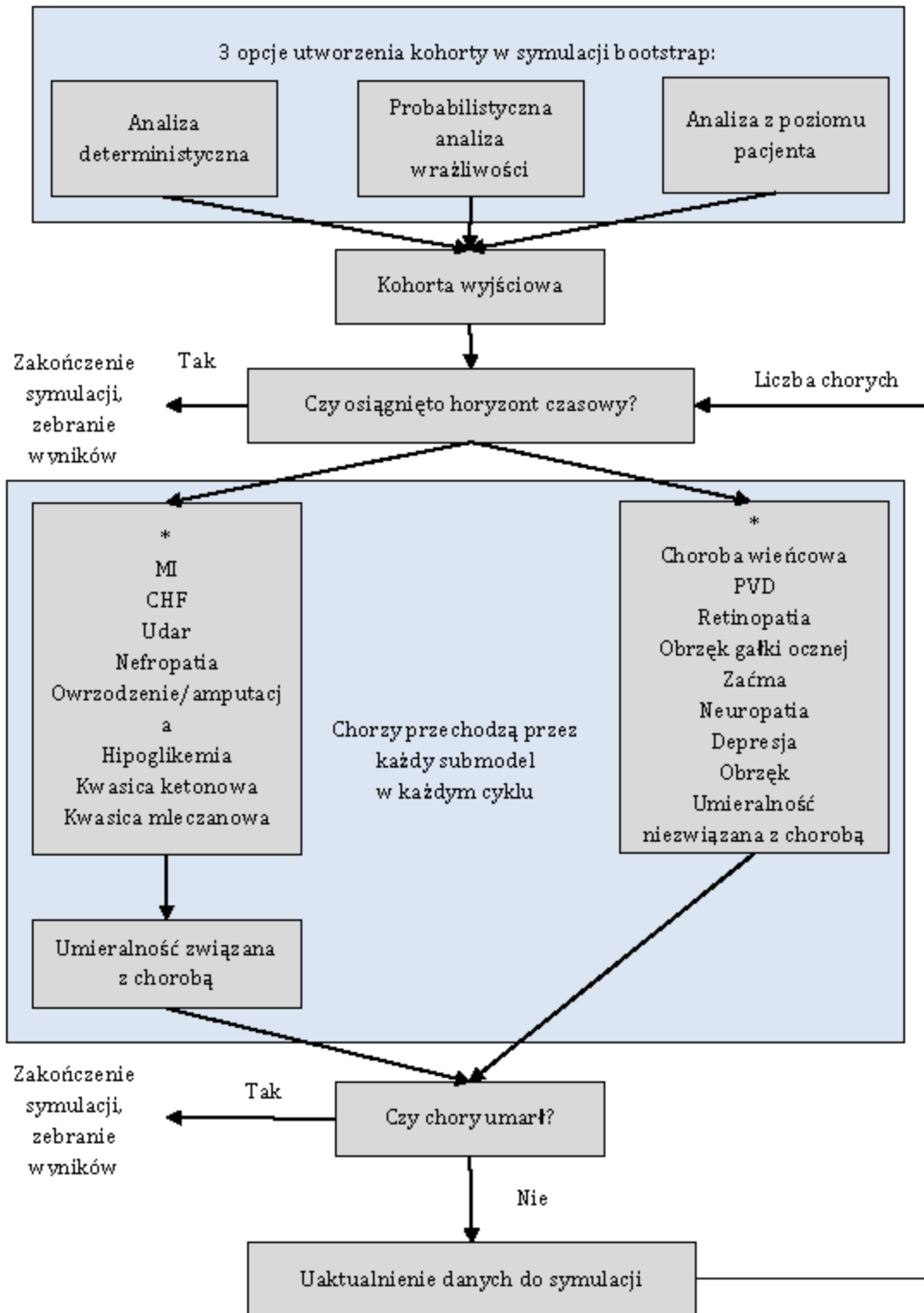
IMS CORE Diabetes Model składa się z 17 submodeli, które wykorzystują model Markowa ze zmiennymi śledzącymi i cyklami rocznymi. Submodele mają za zadanie symulację istotnych powikłań występujących w cukrzycy, do których należą: zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, udary, nefropatia, zespół stopy cukrzycowej i amputacje, hipoglikemia, kwasica ketonowa i mleczanowa, choroba wieńcowa, choroba naczyń obwodowych, retinopatia, obrzęk plamki żółtej, zaćma, neuropatia, depresja, obrzęki oraz umieralność z przyczyn niezwiązanych z powikłaniami cukrzycy.^{8,9}

Każdy submodel jest niezależnym modelem Markowa uwzględniającym czas, stan pacjenta, długość okresu przebywania w danym stanie oraz prawdopodobieństwo przejścia. Wykorzystanie symulacji Monte Carlo ze zmiennymi śledzącymi pozwala na interakcje pomiędzy submodelami w celu symulacji dokładnej zależności pomiędzy rozwojem i progresją wielu powikłań u poszczególnych pacjentów (np. wzrost ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych wraz ze wzrostem ciężkości choroby nerek). Jeżeli u pacjenta wprowadzonego do modelu wystąpi powikłanie, wartość zmiennej śledzącej dotyczącej tego powikłania u danego pacjenta zmienia się z 0 na 1. Zmienia się także ryzyko rozwoju innych powikłań u danego pacjenta, ryzyko zgonu oraz ryzyko przejścia do innych stanów choroby. W większości submodeli cykl wynosi 1 rok.⁹

Szczegółowy opis modelu, submodeli oraz parametrów modelu znajduje się w *The IMS CORE Diabetes Model User Guide*²² dostępnym po zalogowaniu.

Szczegółową strukturę modelu, z uwzględnieniem submodeli, przedstawiono na schemacie poniżej.

Ryc. 1. Struktura modelu CORE[®]



* wszystkie powikłania są modelowane indywidualnie w każdym cyklu
 MI – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*)
 CHF – niewydolność serca (ang. *congestive heart failure*)
 PVD – choroba naczyń obwodowych (ang. *peripheral vascular disease*)

7.2 Parametry

Wykorzystane w analizie parametry dotyczą (opis patrz rozdz. 7.1.1):

- charakterystyki populacji wejściowej;
- skuteczności terapii;
- wartości użyteczności stanów zdrowia;
- kosztów;
- inne postępowanie medyczne w cukrzycy;
- danych klinicznych dotyczących charakteru postępującego choroby.

Charakterystykę populacji przedstawiono na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego AWARD-2¹¹ odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego (patrz *Analiza kliniczna*³). Szczegółową charakterystykę populacji przyjętą w modelu przedstawiono w rozdz. 7.2.1.

Skuteczność i bezpieczeństwo dulaglutynu i komparatora oszacowano na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego AWARD-2. Wartości wykorzystane w modelu przedstawiono w rozdz. 7.2.2.

Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto m.in. na podstawie danych przedstawionych w przeglądzie systematycznym Beudet 2014.¹⁸ Przyjęte w modelu wartości zebrano w rozdz. 7.2.3. Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu (patrz rozdz. 7.4.2).

Zebrane dane kosztowe przedstawiono zbiorczo, zgodnie z kategoriami w modelu, w rozdz. 7.2.4.

Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (tzw. *other management*) przyjęto m.in. w oparciu o nieopublikowane dane z badania DEPAC¹⁹ oraz badanie ACCORD. Uwzględnione w modelu wartości są w większości spójne z przedstawionymi w opublikowanej analizie ekonomicznej dla leku Levemir.¹⁹

Parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z domyślnymi wartościami dla aktualnej wersji modelu CORE (*CORE Default v.9.0*), zmodyfikowanymi w odniesieniu do umieralności niezwiązanej z chorobą dla rasy białej (oddzielnie dla mężczyzn i kobiet) w oparciu o polskie tablice trwania życia na 2015 r. wg danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS).²³

7.2.1 Populacja

Populację wnioskowaną stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem w analizie wykorzystano dane dotyczące charakterystyki populacji wejściowej z badania AWARD-2,¹¹ przeprowadzonego

w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika (patrz *Analiza kliniczna*³; dane demograficzne, podstawowe czynniki ryzyka i rasy ludzkie). Mając na uwadze średnie wartości HbA1c (8,2%) oraz średnie BMI (31,5 kg/m²) populacji chorych włączonych do badania AWARD-2 można założyć, że populacja ITT jest zbliżona do wnioskowanej, a wyniki nie powinny zmieniać wnioskowania.

Dostępne dane dotyczące charakterystyki i powikłań sercowo-naczyniowych dla populacji chorych z badania AWARD-2 uzupełniono o dane dotyczące pozostałych powikłań na podstawie innych danych (patrz Aneks 2. Populacja – charakterystyka).

Charakterystykę populacji wejściowej przedstawiono w aneksie (patrz Aneks 2. Populacja – charakterystyka).

W przypadku porównania dulaglutytu z insuliną NPH i długodziałającymi analogami insuliny przyjęto charakterystykę populacji jak dla porównania dulaglutytu z insuliną glargine w badaniu AWARD-2 (wyjaśnienie patrz rozdz. 7.2.2).

7.2.2 Wyniki zdrowotne

W analizę przyjęto wyniki zdrowotne dla dulaglutytu i insuliny NPH (głównego komparatora) na podstawie badania AWARD-2. Konserwatywnie założono, że wyniki otrzymane w badaniu AWARD-2 dla ramienia insuliny glargine będą odpowiadać insulinie NPH (patrz niżej).

Wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii oszacowano w oparciu o wyniki przeprowadzonej *Analizy klinicznej*.³ Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w specyficznym zdefiniowanej populacji wnioskowanej, a zatem w analizie wykorzystano dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa z badania AWARD-2,¹¹ przeprowadzonego w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika (patrz *Analiza kliniczna*³).

W oparciu o wyniki włączonego do *Analizy klinicznej*³ randomizowanego badania klinicznego AWARD-2 w modelu wykorzystano następujące wyniki zdrowotne:

- ocena skuteczności:
 - zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}),
 - zmiana ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP),
 - zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP),
 - zmiana stężenia cholesterolu całkowitego (TC),
 - zmiana stężenia LDL,
 - zmiana stężenia HDL,
 - zmiana stężenia trójglicerydów (TG),
 - zmiana wskaźnik masy ciała (BMI);

- ocena bezpieczeństwa:
 - częstość nieciężkich zdarzeń hipoglikemii,
 - częstość ciężkich zdarzeń hipoglikemii,
 - częstość nocnych zdarzeń hipoglikemii.

Dla dulaglutytu 1,5 mg/tydzień i komparatora dane dotyczące wyników zdrowotnych przyjęto na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego AWARD-2.¹¹

Zgodnie z pozytywną rekomendacją Prezesa AOTMiT dla insuliny glargine w cukrzycy typu 2,²⁴ insulinę glargine charakteryzuje większa skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z insuliną NPH. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego dulaglutytu i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy i dlatego w *Analizie Klinicznej*³ wyniki porównania DUL z insulinoterapią przedstawiono dla bezpośredniego porównania dulaglutytu i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. W analizie ekonomicznej przyjęto skuteczność (i charakterystykę, patrz rozdz. 7.2.1) dla insuliny NPH jak dla insuliny glargine, a koszty jak dla insuliny NPH (terapię różni się więc jedynie kosztami), co jest założeniem bardzo konserwatywnym analizy.

Podobnie, mając na uwadze porównaną przez analityków skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine i detemir (patrz pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT dla insuliny glargine w cukrzycy typu 2²⁴), w przypadku porównania dulaglutytu z długodziałającymi analogami insuliny, przyjęto skuteczność (i charakterystykę, patrz rozdz. 7.2.1) dla LAA jak dla insuliny glargine.

W modelu uwzględniono utraty użyteczności związane ze wzrostem masy ciała i z nudnościami.

Zmiana leczenia następuje po 2 latach (w analizie wrażliwości: po 1 roku i po 5 latach), zgodnie z ogólnymi założeniami modelu (intensyfikacja insulinoterapii, patrz rozdz. 5). Po zakończeniu leczenia dulaglutylem BMI będzie wracało do poziomu początkowego. Pozostałe parametry skuteczności zostały wyzerowane (założenie upraszczające).

Dane wejściowe do modelu, dotyczące skuteczności terapii, określone na podstawie wyników klinicznych z randomizowanego badania klinicznego, zestawiono w poniższych tabelach.

Tab. 4. Wyniki porównania skuteczności dulaglutytu i insuliny glargine/insuliny NPH/długo działających analogów w insulin w całkowitej populacji chorych z badania AWARD-2.

Parametr	DUL 1,5 mg/tydz., średnia (SE)	GLA/NPH/LAA, średnia (SE)
Zmiana HbA1c, %		
Zmiana DBP, mmHg		
Zmiana SBP, mmHg		
Zmiana TC, mg/dl		

Parametr	DUL 1,5 mg/tydz., średnia (SE)	GLA/NPH/LAA, średnia (SE)
Zmiana LDL, mg/dl	██████████	██████████
Zmiana HDL, mg/dl	██████████	██████████
Zmiana TG, mg/dl	██████████	██████████
Zmiana BMI, kg/m ²	██████████	██████████
Częstość zdarzeń nudności/100 pacjentów/rok*	██████████	██████████
Częstość nieciężkich zdarzeń hipoglikemii/100 pacjentów/rok (NSHE)**	██████████	██████████
Częstość ciężkich zdarzeń hipoglikemii wymagających pomocy medycznej/100 pacjentów/rok (SHE 1)**	██████████	██████████
Częstość drugich ciężkich zdarzeń hipoglikemii wymagających pomocy medycznej/100 pacjentów/rok (SHE 2)**	██████████	██████████
Odsetek nocnych zdarzeń hipoglikemii (NSHE)	██████████	██████████
Odsetek nocnych ciężkich zdarzeń hipoglikemii SHE 1 wymagających pomocy medycznej	██████████	██████████
Odsetek nocnych ciężkich zdarzeń hipoglikemii SHE 2 wymagających pomocy medycznej	██████████	██████████

* częstość zmodyfikowana na podstawie częstości wystąpienia nudności w ciągu 12 miesięcy; ** udokumentowana objawowa i nieudokumentowana objawowa hipoglikemia; ** wyniki 95%CI uwzględnione w analizie wrażliwości.

7.2.3 Użyteczność stanów zdrowia

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) przygotowując analizę użyteczności kosztów, należy myśleć w kategoriach zestawów użyteczności (otrzymanych tą samą metodą, jeśli to tylko możliwe - pochodzących z jednego badania, dobrze dopasowanych do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu i charakterystyki analizowanej populacji). W ramach jednego modelu ekonomicznego nie należy zestawiać i porównywać użyteczności stanów zdrowia uzyskanych różnymi metodami.

Poszukując wartości użyteczności do modelu ekonomicznego, autorzy raportu HTA mogą przyjąć jedną z dwóch strategii:

- oparcie się na źródłach wtórnych;

- przeprowadzenie samodzielnie pierwotnego badania użyteczności stanów zdrowia.¹

Strategia oparta na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi stanowi preferowane podejście do wyszukiwania wartości użyteczności do modelu ekonomicznego.¹

Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.¹

W niniejszej analizie uwzględniono wartości użyteczności zgodnie z przeglądem systematycznym Beaudet 2014¹⁸ – patrz rozdz. 7.4.2.2.1. W przypadku nudności uwzględniono utratę użyteczności raportowaną w badaniu Matza 2007.²⁵ Badanie to zostało przeprowadzone u 129 chorych z cukrzycą typu 2 z Anglii i Szkocji. Roczną utratę użyteczności w badaniu oszacowano na -0,04. W modelu przyjęto, że utrata użyteczności związana z wystąpieniem nudności wystąpi jedynie w ciągu pierwszych 3 miesięcy. W analizie uwzględniono utratę użyteczności związaną ze wzrostem BMI powyżej 25 kg/m² raportowaną w badaniu Bagust 2005.²⁶

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w modelu wartości użyteczności. Wartości te są spójne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 7.4.2).

Tab. 5. Wejście w wartości użyteczności stanów zdrowotnych w modelu.

Zdarzenie/stan	Wartość (SE)*,##	Źródło
Cukrzyca typu 2 bez powikłań - <i>U T2 no complications</i>	0,785 (0,01)	Beaudet 2014 ¹⁸
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym roku - <i>DisU MI event</i>	-0,055 (0,01)	Beaudet 2014 ¹⁸
Zawał mięśnia sercowego w kolejnych latach - <i>U post MI</i>	0,730 (0,01)	Beaudet 2014 ¹⁸
Choroba wieńcowa - <i>U angina</i>	0,695 (0,01)	Beaudet 2014 ¹⁸
Niewydolność serca - <i>U CHF</i>	0,677 (0,01)	Beaudet 2014 ¹⁸
Udar w pierwszym roku - <i>DisU stroke event</i>	-0,164 (0,01)	Beaudet 2014 ¹⁸
Udar w kolejnych latach - <i>U post Stroke</i>	0,621 (0,01)	Beaudet 2014 ¹⁸
Choroba naczyń obwodowych - <i>U PVD</i>	0,724 (0,01)	Beaudet 2014 ¹⁸
Mikroalbuminuria - <i>U MA</i>	0,785 (0,01)	Beaudet 2014 ¹⁸
Ciężka proteinuria - <i>U GRP</i>	0,737 (0,01)	Beaudet 2014 ¹⁸
Hemodializa - <i>U HD</i>	0,621 (0,03)	Beaudet 2014 ¹⁸
Dializa otrzewnowa - <i>U PD</i>	0,581 (0,03)	Beaudet 2014 ¹⁸
Przeszczep nerki - <i>U RT</i>	0,762 (0,12)	Beaudet 2014 ¹⁸

Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²
- analiza ekonomiczna

Zdarzenie/stan	Wartość (SE)*,##	Źródło
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR) - <i>U BDR, U BDR wrongly treated</i>	0,745 (0,02)	Beaudet 2014 ¹³
Retinopatia proliferacyjna (PDR) - <i>U PDR laser treated, U PDR no Laser</i>	0,715 (0,02)	Beaudet 2014 ¹³
Obrzęk plamki żółtej - <i>U ME</i>	0,745 (0,02)	Beaudet 2014 ¹³
Utrata wzroku - <i>U SVL</i>	0,711 (0,01)	Beaudet 2014 ¹³
Zaćma - <i>U cataract</i>	0,769 (0,02)	Beaudet 2014 ¹³
Neuropatia - <i>U neuropathy</i>	0,701 (0,01)	Beaudet 2014 ¹³
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia - <i>U healed ulcer</i>	0,785 (0,01)	Beaudet 2014 ¹³
Owrzodzenie - <i>U active ulcer</i>	0,615 (0,01)	Beaudet 2014 ¹³
Amputacja kończyny w pierwszym roku - <i>DisU amp event</i>	-0,28 (0,01)	Beaudet 2014 ¹³
Amputacja kończyny w kolejnych latach - <i>U post amputation</i>	0,51 (0,01)	Beaudet 2014 ¹³
Nieciężka hipoglikemia dzienna - <i>DisU for NSHE (during daytime)</i>	-0,014 (0,00)#	Beaudet 2014 ¹³
Nieciężka hipoglikemia nocna - <i>DisU for NSHE (nocturnal)</i>	-0,014 (0,00)#	Beaudet 2014 ¹³
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy niemedycznej - <i>DisU for SHE 1 (during daytime)</i>	-0,047 (0,00)#	Beaudet 2014 ¹³
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy niemedycznej - <i>DisU for SHE 1 (nocturnal)</i>	-0,047 (0,00)#	Beaudet 2014 ¹³
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy medycznej - <i>DisU for SHE 2 (during daytime)</i>	-0,047 (0,00)#	Beaudet 2014 ¹³
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy medycznej - <i>DisU for SHE 2 (nocturnal)</i>	-0,047 (0,00)#	Beaudet 2014 ¹³
Nudności** - <i>Nausea</i>	-0,020 (0,01)	Matza 2007 ²⁵
Nudności w kolejnych latach - <i>Post Nausea</i>	0,785 (0,01)	Matza 2007 ²⁵
Wzrost BMI (każda jednostka powyżej 25 kg/m ²)	0,0061#	Bagust 2005 ²⁶

* wartości przedstawione jako utrata użyteczności w przypadku zawału mięśnia sercowego, udaru, amputacji, nudności i hipoglikemii; ** w wartości dostępne w badaniu dla okresu 3 m-cy przeliczono na skalę roczną; ## patrz rozdz. 7.4.2.2.1; # w analizie wrażliwości założono brak utraty użyteczności związanej z hipoglikemią/wzrostem BMI.

7.2.4 Parametry kosztowe

Poniżej zestawiono polskie dane kosztowe użyte w parametryzacji modelu.

7.2.4.1 Koszty terapii

Koszty terapii w modelu podawane są w postaci zagregowanej – dla pierwszego roku i kolejnych lat leczenia (tj. „2+”). W skład takiego agregatu poza kosztem zakupu analizowanego leku i komparatora wchodzi koszt igieł stosowanych w celu podania insuliny NPH lub długodziałających analogów insuliny oraz koszty pasków i lancetów potrzebnych do kontroli glikemii.

W analizie nie uwzględniono kosztu metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, gdyż przyjęto, że nie różnicują one porównywanych interwencji.

Koszt dulaglutytu oszacowano w oparciu o dane Wnioskodawcy. Koszty insuliny NPH i długodziałających analogów insulin przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r.⁵ jako średnią ważoną udziałem poszczególnych opakowań oszacowanym w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań w okresie styczeń-listopad 2016 (dane NFZ).²⁷ Koszty preparatów nierefundowanych oszacowano na podstawie danych z apteki internetowej <http://diabetyk24.pl/>. W przypadku więcej niż 1 preparatu nierefundowanego przyjęto medianę.

Zużycie pasków i lancetów wykorzystywanych w celu badania glukozy we krwi przyjęto w oparciu o średnie zużycie wskazane w wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2017 roku.²⁸ Koszt pasków przyjęto zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r.⁵ jako średnią ważoną udziałem poszczególnych opakowań oszacowanym w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań w okresie styczeń-listopad 2016 (dane NFZ).²⁷

Koszt lancetów (wykorzystywanych w celu badania glukozy we krwi) i igieł (stosowanych w celu podania insuliny NPH lub długodziałających analogów insuliny) oszacowano na podstawie danych z apteki internetowej <http://diabetyk24.pl/>.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2017 r. w przypadku chorych leczonych stałymi dawkami insuliny zalecane są 1-2 pomiary glikemii codziennie, raz w tygodniu skrócony profil glikemii (4 pomiary: na czczo i po głównych posiłkach) oraz raz w miesiącu pełny profil glikemii (8 pomiarów: na czczo, przed każdym głównym posiłkiem, 2 godziny po każdym głównym posiłku, przed snem). Chorzy stosujący analogi GLP-1 pomiary glikemii wykonują codziennie o różnych porach dnia oraz dodatkowo raz w tygodniu skrócony profil glikemii (4 pomiary: na czczo i po głównych posiłkach).²⁸

[Redacted content]

W poniższej tabeli przedstawiono koszt leków przeciwcukrzycowych i igieł oraz pasków i lancetów do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystanych w niniejszej analizie.

Tab. 6. Koszt leków przeciwcukrzycowych i igieł oraz pasków i lancetów do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystanych w niniejszej analizie (PLN).

Substancja	Dawka/ilość ć na dzień	Koszt NFZ, PLN/mg/IU/szt	Koszt NFZ i pacjenta, PLN/mg/IU/sz t	Koszt NFZ, PLN/rok	Koszt NFZ i pacjenta, PLN/rok
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
NPH	29,75 IU	0,06	0,07	678,04	726,36
LAA†	29,75 IU	0,08	0,13	906,96	1 447,76
INS - LAA*	40 IU	0,08	0,13	1 219,45	1 946,57
INS - NPH††	40 IU	0,06	0,07	911,65	976,62
igły - DUL**	0	0,00	0,00	0,00	0,00
igły - NPH/LAA	1	0,00	0,55	0,00	200,89
igły - INS*	1	0,00	0,55	0,00	200,89
paski - DUL	1,429	0,54	0,78	282,10	407,35
paski - NPH/LAA	1,989	0,54	0,78	392,69	567,02

Substancja	Dawka/ilość ć na dzień	Koszt NFZ, PLN/mg/IU/szt	Koszt NFZ i pacjenta, PLN/mg/IU/sz t	Koszt NFZ, PLN/rok	Koszt NFZ i pacjenta, PLN/rok
paski - INS*	1,989	0,54	0,78	392,69	567,02
lancety - DUL	1,429	0,00	0,31	0,00	159,80
lancety - NPH/LAA	1,989	0,00	0,31	0,00	222,44
lancety - INS*	1,989	0,00	0,31	0,00	222,44

† komparator w analizie wrażliwości; * intensywna insulinoterapia podawana po 2 latach leczenia dulaglutydem lub komparatorem (długodziałające analogi insuliny w analizie podstawowej, insulina NPH w analizie wrażliwości); †† koszt insuliny NPH w ramach analizy wrażliwości; ** wstrzykiwacz półautomatyczny, nie wymaga stosowania igły.

Koszty roczne dla dulaglutydu i pozostałych terapii (w tym dla długodziałających analogów insuliny stosowanych w ramach intensyfikacji terapii po 2 latach leczenia jedną z analizowanych terapii) uwzględnione w modelu (tj. łączne koszty zakupu leków, koszty pasków i nakłuwaczy) zebrano w poniższej tabeli. Koszty intensyfikacji terapii dla wszystkich analizowanych ramion są jednakowe (koszt długodziałających analogów insuliny stosowanych w dawce 40 IU na dzień zgodnie z DDD wg WHO, łącznie z kosztami pasków i nakłuwaczy).

Tab. 7. Roczny koszt dulaglutydu, komparatorów, intensywnej insulinoterapii wraz z leczeniem skojarzonym, igłami oraz paskami i lancetami do oznaczenia stężenia glukozy w we krwi (PLN).

Lek	Dodatkowe koszty	Koszt NFZ, PLN/rok	Koszt NFZ i pacjenta, PLN/rok
NPH 29,75 IU/d	+ igły, paski i lancety	1 029,70	1 672,77
LAA 29,75 IU/d	+ igły, paski i lancety	1 299,65	2 438,11
INS (LAA)* 40 IU/d	+ igły, paski i lancety	1 612,13	2 936,92
INS (NPH)* 40 IU/d	+ igły, paski i lancety	1 304,33	1 966,97

Koszt roczny leczenia w pierwszym roku i w kolejnych latach łącznie, tj. „2+”.

* intensywna insulinoterapia podawana po 2 latach leczenia dulaglutydem lub komparatorem, koszt taki sam dla każdego ramienia (długodziałające analogi insuliny w analizie podstawowej, insulina NPH w analizie wrażliwości).

7.2.4.2 Koszty leczenia powikłań

Koszty statyn i inhibitorów konwertazy angiotensyny przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r.⁵ jako średnią ważoną udziałem poszczególnych opakowań oszacowanym w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań w okresie styczeń-listopad 2016 (dane NFZ).²⁷

Koszt kwasu acetylosalicylowego (nierefundowany) oszacowano na podstawie Indeksu leków Medycyny Praktycznej²⁹ (<http://indeks.mp.pl/leki/subst.php.html?id=472>) jako średnia arytmetyczna kosztu opakowań zawierających tabletki 75 mg.

Koszty leczenia powikłań cukrzycowych i pozostałe koszty uwzględnione w modelu ekonomicznym oszacowano jako średnia arytmetyczna kosztów uwzględnionych w analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w cukrzycy typu 2, opartych na modelu CORE (na podstawie opublikowanych Analiz weryfikacyjnych AOTMiT dla leków Lantus,¹² Levemir,¹³ Invokana¹⁴).

W poniższej tabeli zebrano koszty leczenia powikłań cukrzycowych i pozostałe koszty, po uwzględnieniu rocznych wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego.³⁰ Przyjęte koszty testowano w ramach analizy wrażliwości (patrz rozdz. 7.5.1).

Tab. 8. Łączny koszt leczenia powikłań cukrzycowych.

Kategoria kosztu	Łączny koszt w PLN	
	NFZ	NFZ+pacjent
Koszty postępowania z pacjentem – koszty roczne		
Statyny - <i>Statins</i>	69,61	166,65
Aspiryna - <i>Aspirin</i>	0,00	95,41
Inhibitory konwertazy angiotensyny - <i>ACE inhibitors</i>	27,72	88,53
Badania przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii - <i>Screening for Microalbuminuria</i>	32,75	32,75
Badania przesiewowe w kierunku proteinurii - <i>Screening for Gross Proteinuria</i>	65,51	65,51
Przerwanie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensynowej z powodu DN - <i>Stopping ACEs due to SE's</i>	63,37	124,28
Badania przesiewowe w kierunku chorób oczu - <i>Eye screening</i>	32,75	32,75
Badania przesiewowe w kierunku stopy cukrzycowej - <i>Foot screening program</i>	32,75	32,75
Niestandardowe leczenie owrzodzenia - <i>Non-standard ulcer treat (eg. Regranex)</i>	0,00	0,00
Powikłania sercowo-naczyniowe - DIRECT COSTS CVD COMPLICATIONS		
Zawał w pierwszym roku - <i>c MI 1st year</i>	12 548,28	12 646,79
Zawał w kolejnych latach - <i>c MI 2nd+ years</i>	2 744,88	2 843,39
Choroba wieńcowa w pierwszym roku - <i>c angina 1st year</i>	1 198,15	1 245,76
Choroba wieńcowa w kolejnych latach - <i>c angina 2nd+ years</i>	1 198,15	1 245,76
Niewydolność serca w pierwszym roku - <i>c CHF 1st year</i>	6 942,08	6 953,00
Niewydolność serca w kolejnych latach - <i>c CHF 2nd+ years</i>	6 942,08	6 953,00
Udar w pierwszym roku - <i>c stroke 1st year</i>	14 735,93	14 750,98
Udar w kolejnych latach - <i>c stroke 2nd+ years</i>	569,89	584,94
Zgon w ciągu 30 dni od udaru - <i>c stroke death within 30 days</i>	3 786,87	3 786,87
Choroba naczyń obwodowych w pierwszym roku - <i>c PVD 1st year</i>	594,26	608,51
Choroba naczyń obwodowych w kolejnych latach - <i>c PVD 2nd+ years</i>	594,26	608,51
Powikłania związane z nerkami - DIRECT COSTS RENAL COMPLICATIONS		
Hemodializa w pierwszym roku - <i>HD costs 1st year</i>	70 308,46	70 308,46
Hemodializa w kolejnych latach - <i>annual costs HD 2+ years</i>	67 694,81	67 694,81
Dializa otrzewnowa w pierwszym roku - <i>PD costs 1st year</i>	85 481,36	85 481,36
Dializa otrzewnowa w kolejnych latach - <i>annual costs PD 2+ years</i>	82 867,71	82 867,71

Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²
- analiza ekonomiczna

Kategoria kosztu	Łączny koszt w PLN	
	NFZ	NFZ+pacjent
Przeszczep nerki w pierwszym roku - <i>RT costs 1st year</i>	59 534,71	59 812,93
Przeszczep nerki w kolejnych latach - <i>annual costs RT 2+ years</i>	13 453,30	13 747,47
Ostre powikłania - <i>DIRECT COSTS ACUTE EVENTS</i>	koszt epizodu	
Głęboka hipoglikemia - <i>c SHE</i>	350,24	353,35
Łagodna hipoglikemia - <i>c NSHE</i>	0,00	0,00
Kwasica ketonowa - <i>c keto event</i>	2 476,86	2 476,86
Kwasica mleczanowa - <i>c lactic acid event</i>	2 476,86	2 476,86
Powikłania związane z narządem wzroku - <i>DIRECT COSTS EYE DISEASE</i>		
Laseroterapia - <i>c laser treatment</i>	1 840,33	1 840,33
Operacja zaćmy - <i>c cataract operation</i>	2 881,35	2 884,83
Obserwacja po leczeniu zaćmy - <i>c following cataract operation</i>	65,51	65,51
Utrata wzroku w pierwszym roku - <i>c blindness - year of onset</i>	2 698,66	2 698,66
Utrata wzroku w kolejnych latach - <i>c blindness - following years</i>	173,86	173,86
Neuropatia, owrzodzenie, amputacja - <i>DIRECT COSTS NEUROP/FOOT ULCER/AMP</i>		
Neuropatia w pierwszym roku - <i>c neurop 1st year</i>	1 104,61	1 139,36
Neuropatia w kolejnych latach - <i>c neurop 2nd+ years</i>	683,43	718,16
Amputacja kończyny bez protezowania - <i>c amputation (event based)</i>	8 653,54	8 653,54
Amputacja kończyny z protezą - <i>c amputation Prosthesis (event based)</i>	11 853,61	11 853,61
Leczenie zgorzeli - <i>c gangrene treatment</i>	4 706,39	4 722,67
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia - <i>c after healed ulcer</i>	34,48	34,48
Leczenie zakażonego owrzodzenia - <i>c infected ulcer</i>	2 764,05	2 877,10
Leczenie niezakażonego owrzodzenia - <i>c standard uninfected ulcer</i>	83,73	83,73
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia i amputacji - <i>c healed ulcer history of amputation</i>	277,55	277,55

7.2.5 Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy

Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (tzw. *other management*) przyjęto m.in. w oparciu o nieopublikowane dane z badania DEPAC¹⁹ oraz badanie ACCORD. Uwzględnione w modelu wartości są w większości spójne z przedstawionymi w opublikowanej analizie ekonomicznej dla leku Levemir.¹⁹

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyte w modelu.

Tab. 9. Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (*other management*).

Kategoria parametrów	Wartość	Źródło
Leczenie towarzyszące		
Odsetek chorych stosujących kwas acetylosalicylowy w prewencji pierwotnej - <i>Prop 1° prevention ASP</i>	0,539	DEPAC ¹⁹
Odsetek chorych stosujących kwas acetylosalicylowy w prewencji wtórnej - <i>Prop 2° prevention ASP</i>	0,539	DEPAC ¹⁹
Odsetek chorych stosujących statyny w prewencji pierwotnej - <i>Prop 1° prevention Statins</i>	0,450	Minshall 2008 ²¹
Odsetek chorych stosujących statyny w prewencji wtórnej - <i>Prop 2° prevention Statins</i>	0,878	ACCORD 2008, CEA Levemir ¹⁹
Odsetek chorych stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny w prewencji pierwotnej - <i>Prop 1° prevention ACE-I</i>	0,500	Minshall 2008 ²¹
Odsetek chorych stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny w prewencji wtórnej - <i>Prop 2° prevention ACE-I</i>	0,708	ACCORD 2008, CEA Levemir ¹⁹
Diagnostyka		
Odsetek chorych uczestniczących w programie prewencji owrzodzenia stóp - <i>Prop on foot ulcer prevention program</i>	0,683	Saaddine 2006 ²²
Odsetek chorych poddawanych diagnostyce chorób oczu - <i>Prop screened eye disease</i>	1,000	Ismail-Beigi 2010 ²³
Odsetek chorych poddawanych diagnostyce nefropatii - <i>Prop screened for renal disease</i>	1,000	Ismail-Beigi 2010 ²³
Odsetek chorych otrzymujących intensywną insulinoterapię po zawale mięśnia sercowego - <i>Prop receiving intensive insulin after MI</i>	0,877	McMullin 2004 ²⁴
Odsetek chorych z dodatkowym leczeniem owrzodzenia - <i>Prop treated with extra ulcer treatment</i>	0,570	Lyon 2008 ²⁵
Inne parametry		
Zmniejszenie zachorowalności na owrzodzenia stop po zastosowaniu programu prewencji - <i>Reduction in incidence FU with Prev Program</i>	0,69	Malone 1989 ²⁶

Kategoria parametrów	Wartość	Źródło
Poprawa leczenia owrzodzeń po zastosowaniu dodatkowego leczenia - <i>Improvement in ulcer healing rate with extra ulcer treatment</i>	1,39	Kantor 2001 ³⁷
Zmniejszenie częstości amputacji po zastosowaniu programu prewencji - <i>Reduction in amputation rate with footcare</i>	0,67	Malone 1989 ³⁸
Czułość testu diagnostycznego retinopatii - <i>Sensitivity eye screening</i>	0,92	Lopez-Bastida 2007 ³⁸
Swoistość testu diagnostycznego retinopatii - <i>Specificity eye screening</i>	0,96	Lopez-Bastida 2007 ³⁸
Czułość testu diagnostycznego na obecność GRP - <i>Sensitivity GPR screening</i>	0,83	Cortes 2006 ³⁹
Czułość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii - <i>Sensitivity MAU screening</i>	0,83	Cortes 2006
Swoistość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii - <i>Specificity renal screening</i>	0,96	Cortes 2006

7.3 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”.²

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji,¹ 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.

Zróżnicowanie stopy dyskontowej dla kosztów i wyników zdrowotnych jest uzasadnione głównie ze względu na wzrastające oczekiwania społeczne odnośnie do pozostawania w dobrym zdrowiu oraz zmienną w czasie skłonność do płacenia za wyniki zdrowotne.¹

7.4 Walidacja modelu

IMS CORE Diabetes Model został poddany szerokiej walidacji zarówno w cukrzycy typu 1, jak i w cukrzycy typu 2. Walidacja jest ważną częścią wykazania wiarygodności modelu.

IMS CORE Diabetes Model jest szeroko stosowany do szacowania długoterminowych wyników zdrowotnych u chorych z cukrzycą. Model ten jest rutynowo wykorzystywany do podejmowania decyzji refundacyjnych oraz ustalania optymalnego sposobu postępowania w cukrzycy. Walidacja jest kluczowym elementem ciągłego rozwoju każdego modelu.

Model CORE został poddany szerokiej walidacji opisanej w publikacjach Palmer 2004,¹⁰ Foos 2012,⁴⁰ Mount Hood 2007,⁴¹ Palmer 2013⁴² i McEwan 2014.⁴³

Celem walidacji modelu CORE przedstawionej w publikacji McEwan 2014 było porównanie aktualnej wersji modelu (wersja 8.5) z wynikami długo- i krótkoterminowych badań klinicznych, ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W publikacji przedstawiono weryfikację (ocena czy model został wykonany zgodnie z przeznaczeniem i czy jest wolny od błędów) oraz walidację zewnętrzną modelu (ocena jak dobrze model prognozuje wyniki obserwowane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej). Walidację przeprowadzono przy wykorzystaniu następujących badań: DCCT⁴⁴ i DCCT/EDIC⁴⁵ dla cukrzycy typu 1 oraz UKPDS,⁴⁶ UKPDS 80,⁴⁷ ACCORD,^{48,49} ADVANCE,⁵⁰ ASPEN,⁵¹ VADT,⁵² ADDITION,⁵³ ASCOT⁵⁴ i CARDS⁵⁵ dla cukrzycy typu 2. Przeprowadzono 121 symulacji stratyfikowanych ze względu na długość okresu obserwacji w badaniach. Dla wyników długoterminowych (≥ 15 -letni okres obserwacji) charakterystyka kohorty odpowiadała charakterystyce chorych biorących udział w badaniach DCCT i UKPDS. Spójność wyników obserwowanych w badaniu i przewidywanych w modelu była oceniana przy pomocy współczynnika determinacji (R^2).

Wyniki otrzymane z przeprowadzonych symulacji były spójne z zaobserwowanymi w poszczególnych badaniach. Dla wszystkich symulacji wartość R^2 wynosiła 0,90. Dla walidacji na podstawie badań krótkoterminowych (<15-letni horyzont obserwacji) wartość R^2 wynosiła 0,90 w cukrzycy typu 1 i 0,88 w cukrzycy typu 2. Dla walidacji na podstawie badań długofalowych wartość R^2 wynosiła 0,72 w cukrzycy typu 1 (30-letni okres obserwacji) i 0,92 w cukrzycy typu 2 (20-letni okres obserwacji).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie uzyskanych współczynników R^2 w ramach przeprowadzonych walidacji na podstawie publikacji McEwan 2014.⁴³

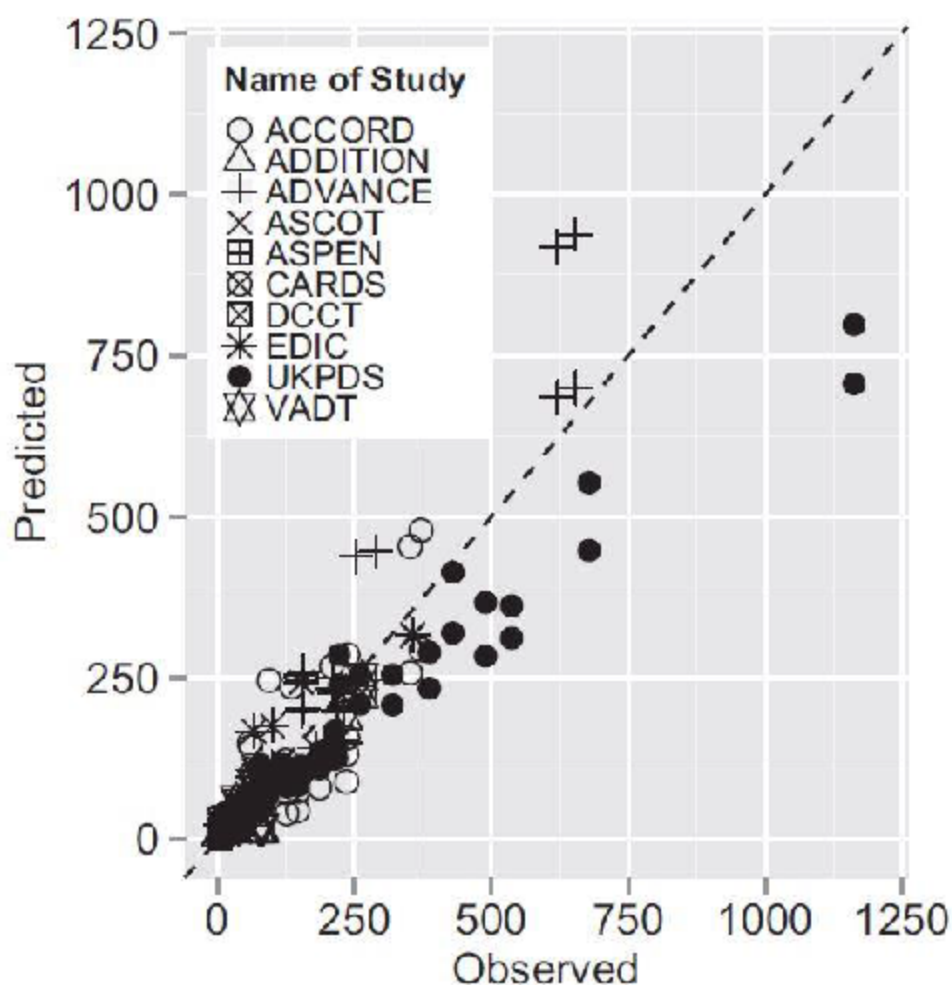
Tab. 10. Współczynniki R^2 w ramach przeprowadzonej walidacji na podstawie publikacji McEwan 2014.⁴³

Walidacja	Cukrzyca łącznie, R^2	Cukrzyca typu 1, R^2	Cukrzyca typu 2, R^2
112 symulacji			
Wszystkie walidacje	0,90		
Walidacje zewnętrzne < 15 lat		0,90	0,88
Walidacje zewnętrzne ≥ 15 lat		0,72	0,92

Walidacja modelu CORE wykazała, że jest on wiarygodnym narzędziem modelowania przebiegu cukrzycy, a tym samym stanowi odpowiednie narzędzie wspomagające decyzje dotyczące leczenia cukrzycy typu 1 i 2.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozrzut wyników obserwowanych i przewidywanych w modelu we wszystkich symulacjach dla poszczególnych badań.

Ryc. 2. Wykres scatterplot rozrzutu wyników obserwowanych i przewidywanych w modelu we wszystkich symulacjach dla poszczególnych badań.



W ramach walidacji modelu przeprowadzono przegląd analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego (patrz rozdz. 7.4.1).

7.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

7.4.1.1 Strategia wyszukiwania

Elektroniczne systemy baz danych (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, *Centre for Reviews and Dissemination*, *Cost-Effectiveness Analysis Registry*) przeszukiwano z datą odciążenia 21 marca 2017 r. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania dulaglutynu w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 przedstawiono w poniższych tabelach, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier), *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/Home.aspx>⁵⁶).

Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.⁵⁷

W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty, jednostki chorobowej czy języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (D.M., W.W.).

Do systematycznego przeglądu piśmiennictwa włączono analizy ekonomiczne, jeśli spełniały następujące kryteria włączenia:

- dotyczyły populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika;
- porównywały koszty i efekty zdrowotne dulaglutynu i insuliny NPH/długodziałających analogów insuliny;
- zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

Tab. 11. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania dulaglutynu w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 21.03.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	203 371
#2	Cost allocation [MH]	1 974
#3	Cost-benefit analysis [MH]	68 075
#4	Cost control [MH]	30 889
#5	Cost savings [MH]	10 101
#6	Cost of illness [MH]	21 433
#7	Cost sharing [MH]	3 992
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	203 371

Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²
 - analiza ekonomiczna

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#9	dulaglutide[Supplementary Concept]	64
#10	dulaglutide[TW]	144
#11	Trulicity[TW]	5
#12	"LY 2189265" [TW] OR LY-2189265 [TW] OR LY2189265 [TW]	12
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	144
#14	#8 AND #13	0

Tab. 12. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania dulaglutynu w systemie bazy EMBASE do dnia 21.03.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	72 671
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	121 572
#3	'Cost of illness'/exp	16 262
#4	'Cost control'/exp	58 006
#5	'Cost minimization analysis'/exp	2 935
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	246 489
#7	'dulaglutide'/exp	471
#8	dulaglutide	493
#9	Trulicity	45
#10	'LY 2189265' OR 'LY-2189265' OR 'LY2189265'	79
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	507
#12	#6 AND #11	13
#13	#12 AND [embase]/lim	13

Tab. 13. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania dulaglutynu w systemie bazy The Cochrane Library do dnia 21.03.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	25 219
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	16
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	18 229
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	1 284
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	1 009
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 315
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	42
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	25 219
#9	dulaglutide	92
#10	Trulicity	1

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#11	'LY 2189265' OR 'LY-2189265' OR 'LY2189265'	14
#12	#9 OR #10 OR #11	97
#13	#8 AND #12	0

Tab. 14. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania dulaglutynu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 21.03.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	dulaglutide	2
#2	Trulicity	0
#3	#1 OR #2	2

Tab. 15. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania dulaglutynu w systemie bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* do dnia 21.03.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	dulaglutide	0
#2	Trulicity	0
#3	#1 OR #2	0

7.4.1.2 Wyniki przeglądu

Poszukiwano badań (publikacji pełnotekstowych, raportów HTA), w których oceniono opłacalność leczenia dulaglutynem w porównaniu do insuliny NPH lub długodziałających analogów insuliny w leczeniu cukrzycy typu 2 po nieskuteczności leczenia metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Wykluczono badania dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych oraz w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

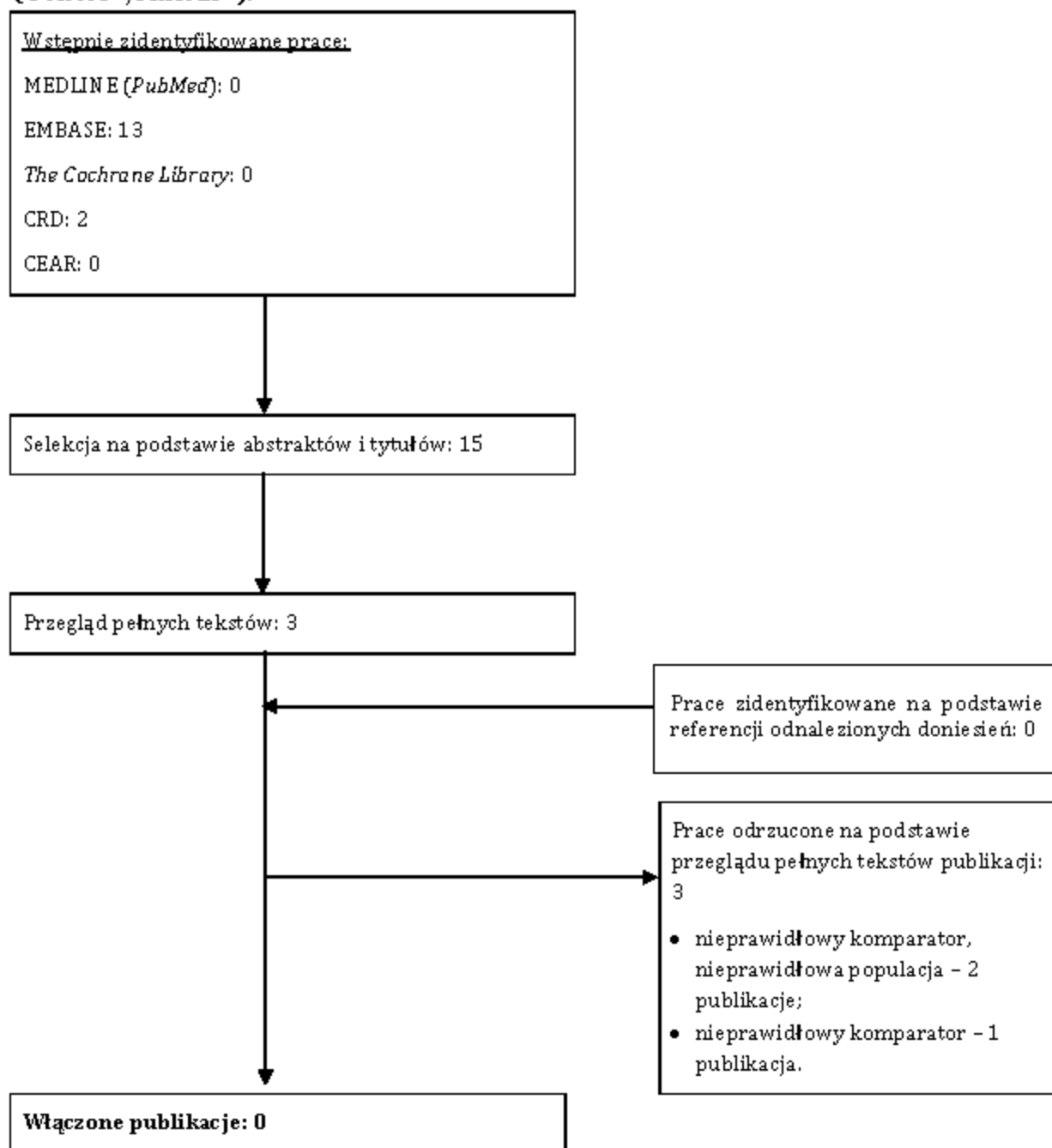
Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 3 publikacje, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych pełnotekstowo analiz ekonomicznych dla dulaglutynu stosowanego w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w porównaniu z insuliną NPH lub długodziałającymi analogami insuliny.

Diagram wg QUOROM⁵⁸/PRISMA,⁵⁹ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku.

Strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych przedstawiono w rozdz. 7.4.1.1, a listę publikacji wykluczonych z analizy (wraz z przyczynami wykluczenia) – w aneksie (Aneks 4. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – spis badań wykluczonych z analizy).

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dulaglutynu w porównaniu do insuliny NPH lub długodziałających analogów insuliny w leczeniu cukrzycy typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika – (diagram QUOROMSM/PRISMASM).



7.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

7.4.2.1 Strategia wyszukiwania

Elektroniczne systemy baz danych (MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*) przeszukiwano z datą odcięcia 22 marca 2017 r. Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby przedstawiono w poniższych tabelach, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier) oraz *The Cochrane Library*.

W strategiach wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty czy języka publikacji.

Do systematycznego przeglądu piśmiennictwa włączono publikacje, jeśli spełniały następujące kryteria:

- dotyczyły populacji chorych z cukrzycą typu 2;
- określały użyteczność podstawową w cukrzycy typu 2 lub użyteczności/utrata użyteczności związane z powikłaniami cukrzycy uwzględnionymi w modelu ekonomicznym;
- zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

Tab. 16. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów z drowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 22.03.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility [TIAB] OR disutility [TIAB] OR EQ5D [TIAB] OR SF36 [TIAB] OR QALY [TIAB]	158 131
#2	diabetes[TIAB] AND "type 2" [TIAB]	98 296
#3	"myocardial infarction" [TIAB] or angina [TIAB] or "ischaemic heart disease" [TIAB] or "coronary artery disease" [TIAB] or "congestive heart failure" [TIAB] or stroke [TIAB] or "peripheral vascular disease" [TIAB] or microalbuminuria [TIAB] or "gross proteinuria"[TIAB] or Hemodialysis [TIAB] or "Peritoneal Dialysis" [TIAB] or "Renal Transplant" [TIAB] OR "end stage renal disease" [TIAB] or "Background Diabetic Retinopathy"[TIAB] or "Proliferative Diabetic Retinopathy"[TIAB] or "macular edema" [TIAB] or "severe visual loss"[TIAB] or cataract [TIAB] OR blindness[TIAB] or neuropathy [TIAB] or ulcer [TIAB] or amputation [TIAB] or hypoglycaemia [TIAB] OR hypoglycaemia [TIAB] or ketoacidosis [TIAB] or "lactic acidosis" [TIAB] or edema [TIAB] or depression [TIAB] OR "body mass index" [TIAB]	1 258 291
#4	#1 AND #2 AND #3	304

Tab. 17. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE do dnia 22.03.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility:ab,ti OR disutility:ab,ti OR eq5d:ab,ti OR sf36:ab,ti OR qaly:ab,ti	211 260
#2	diabetes:ab,ti AND 'type 2':ab,ti	145 446
#3	'myocardial infarction':ab,ti or 'angina':ab,ti or 'ischaemic heart disease':ab,ti or 'coronary artery disease':ab,ti or 'congestive heart failure':ab,ti or 'stroke':ab,ti or 'peripheral vascular disease':ab,ti or 'microalbuminuria':ab,ti or 'gross proteinuria':ab,ti or 'Hemodialysis':ab,ti or 'Peritoneal Dialysis':ab,ti or 'Renal Transplant':ab,ti OR 'end stage renal disease':ab,ti or 'Background Diabetic Retinopathy':ab,ti or 'Proliferative Diabetic Retinopathy':ab,ti or 'macular edema':ab,ti or 'severe visual loss':ab,ti or 'cataract':ab,ti OR 'blindness':ab,ti or 'neuropathy':ab,ti or 'ulcer':ab,ti or 'amputation':ab,ti or 'hypoglycaemia':ab,ti OR 'hypoglycaemia':ab,ti or 'ketoacidosis':ab,ti or 'lactic acidosis':ab,ti or 'edema':ab,ti or 'depression':ab,ti OR 'body mass index':ab,ti	1 686 291
#4	#1 AND #2 AND #3	508
#5	#4 AND [embase]/lim	475

Tab. 18. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy The Cochrane Library do dnia 22.03.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utility:ti,ab,kw or disutility:ti,ab,kw or eq5d:ti,ab,kw or sf36:ti,ab,kw or qaly:ti,ab,kw	10 254
#2	diabetes:ti,ab,kw and 'type 2':ti,ab,kw	22 895
#3	'myocardial infarction':ti,ab,kw or 'angina':ti,ab,kw or 'ischaemic heart disease':ti,ab,kw or 'coronary artery disease':ti,ab,kw or 'congestive heart failure':ti,ab,kw or 'stroke':ti,ab,kw or 'peripheral vascular disease':ti,ab,kw or 'microalbuminuria':ti,ab,kw or 'gross proteinuria':ti,ab,kw or 'Hemodialysis':ti,ab,kw or 'Peritoneal Dialysis':ti,ab,kw or 'Renal Transplant':ti,ab,kw OR 'end stage renal disease':ti,ab,kw or 'Background Diabetic Retinopathy':ti,ab,kw or 'Proliferative Diabetic Retinopathy':ti,ab,kw or 'macular edema':ti,ab,kw or 'severe visual loss':ti,ab,kw or 'cataract':ti,ab,kw OR 'blindness':ti,ab,kw or 'neuropathy':ti,ab,kw or 'ulcer':ti,ab,kw or 'amputation':ti,ab,kw or 'hypoglycaemia':ti,ab,kw OR 'hypoglycaemia':ti,ab,kw or 'ketoacidosis':ti,ab,kw or 'lactic acidosis':ti,ab,kw or 'edema':ti,ab,kw or 'depression':ti,ab,kw OR 'body mass index':ti,ab,kw	176 242
#4	#1 AND #2 AND #3	102

7.4.2.2 Wyniki przeglądu

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono jedynie aktualizację opublikowanego przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 dla modelu CORE przedstawionego w ramach analizy ekonomicznej Aestimo dla insuliny detemir (CEA Levemir; dostępnej na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji¹⁹). Przegląd dla insuliny detemir został przeprowadzony w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane z datą odcięcia 3 czerwca 2014 roku.

Strategię i wyniki wyszukiwania przedstawiono w analizie ekonomicznej dla produktu Levemir w rozdz. 1.3.8.3.1 (zestawienie użyteczności raportowanych we włączonych badaniach patrz Tabela 19 na str. 59 raportu CEA Levemir).¹⁹

W ramach przeprowadzonego przeglądu włączono 53 analizy użyteczności stanów zdrowotnych. W większości odnalezionych publikacji użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z cukrzycą typu 2 oraz z towarzyszącymi progresji choroby powikłaniami zaczerpnięto z brytyjskiego badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Zakres użyteczności dla analizowanych parametrów wyniósł:

- cukrzyca bez powikłań: 0,503 (EQ5D, kobiety ≥ 65 r.ż.) do 0,94 (EQ5D);
- choroba niedokrwienna serca: -0,0021 (EQ5D, UK, pojedyncze zdarzenie) do -0,205 (model Tobit);
- zawał mięśnia sercowego: -0,0003 (EQ5D, Szwecja, kobiety) do -0,180 (opracowanie wtórne);
- niewydolność serca -0,018 (opracowanie wtórne, EQ5D, wartości dla kolejnych lat) do -0,41 (HUI-III);
- udar mózgu: -0,040 (opracowanie wtórne, EQ5D, wartości dla kolejnych lat) do -0,3 (SF-6D);
- amputacja: od -0,0631 (EQ5D) do -0,280 (opracowania wtórne);
- utrata wzroku: -0,043 (QWB-SA, dotyczy jednego oka) do -0,28 (opracowanie wtórne);
- schyłkowa niewydolność nerek: -0,04 (EQ5D) do -0,265 (opracowanie wtórne);
- hipoglikemia ciężka: -0,001503 (opracowanie wtórne) do -0,270 (bd);
- hipoglikemia objawowa (łagodna): $-4,767 \times 10^{-6}$ (opracowanie wtórne) do -0,070 (bd);
- zmiana BMI: -0,002 (EQ5D) do -0,29 (opracowanie wtórne).

W analizie ekonomicznej dla produktu Levemir w analizie podstawowej przyjęto wartości użyteczności określone domyślnie w ówczesnej wersji modelu CORE (ver. 8.5; tabela 21 w rozdz. 1.3.8.3.2).

W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach niniejszej analizy poszukiwano badań nieobjętych przeglądem systematycznym wykonanym w ramach analizy ekonomicznej dla produktu Levemir,¹⁹ w których przedstawiono użyteczność

podstawową w cukrzycy typu 2 lub wartości użyteczności/utruty użyteczności dla powikłań cukrzycy typu 2 uwzględnionych w modelu CORE.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (D.M., W.W.).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 22 publikacje dotyczące użyteczności stanów zdrowia spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

Diagram wg QUOROM⁵⁸/PRISMA,⁵⁹ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku.

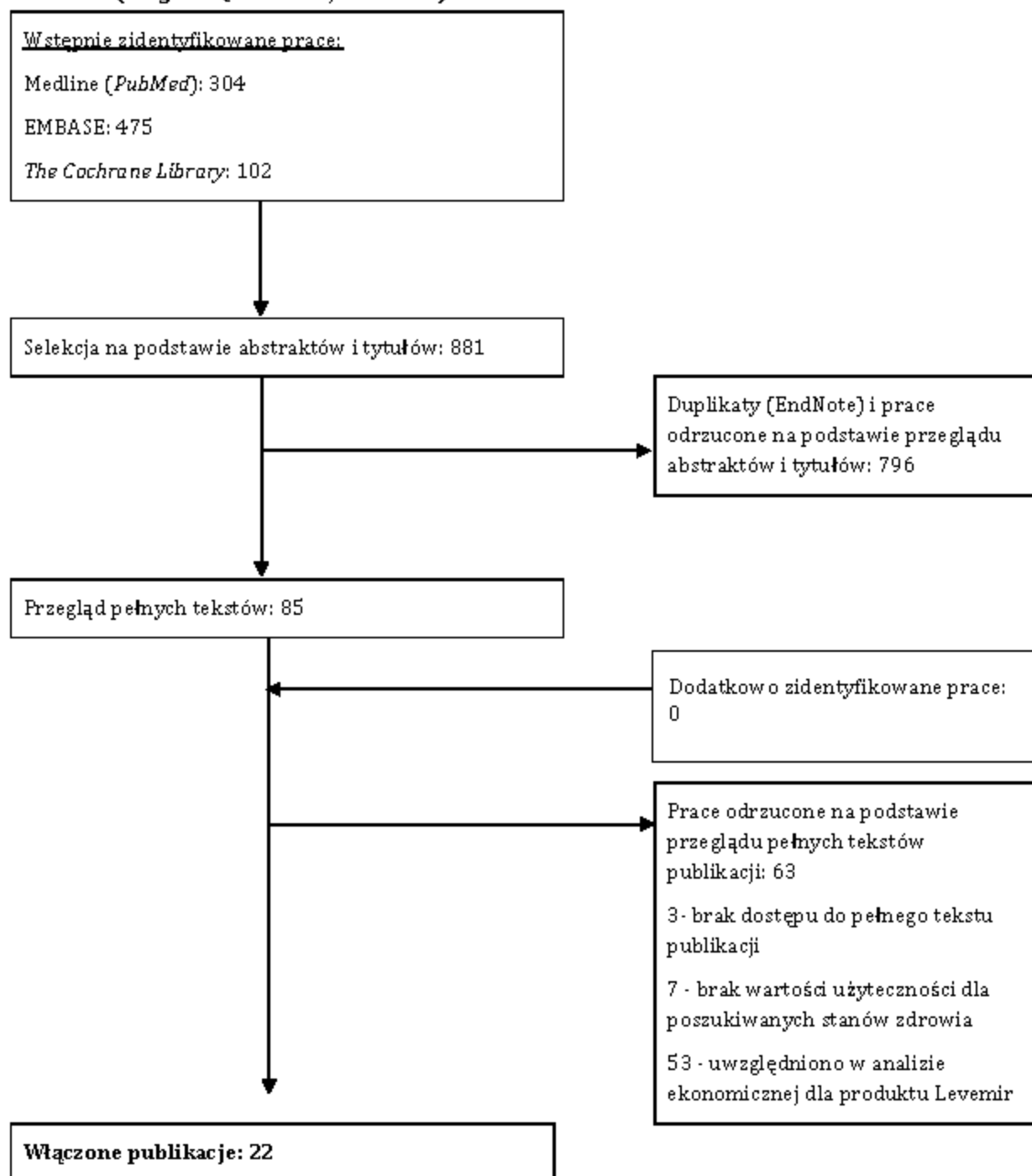
Strategię wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w rozdz. 7.4.2.1, a listę publikacji włączonych do analizy i wykluczonych z analizy (wraz z przyczynami wykluczenia) - w aneksie Aneks 5. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy).

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności dla cukrzycy typu 2 oraz dla zdarzeń uwzględnionych w modelu ekonomicznym.

Dane w odnalezionych badaniach klinicznych nie obejmują wartości użyteczności dla wszystkich stanów/działań niepożądanych rozpatrywanych w analizie. W części z publikacji dostępne są wartości jedynie dla kilku analizowanych stanów, a w niektórych dla większości. W odnalezionych badaniach pierwotnych stosowano różne metody oceny jakości życia/szacowania użyteczności (EQ-5D, EQ-5D-3L, TTO). Większość z odnalezionych publikacji stanowi opracowania wtórne, głównie analizy ekonomiczne.

W niniejszej analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu CORE (*CORE Default v.9.0*), jako najbardziej wiarygodne wyniki, dające możliwość pracy na jednolitym modelu dla różnych porównań. Domyślne wartości użyteczności w modelu CORE zostały wyznaczone na podstawie przeglądu opublikowanej literatury i są aktualizowane wraz z pojawieniem się nowych danych. Wartości te są w większości spójne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach wykonanego przeglądu systematycznego.

Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – (diagram QUOROM⁵⁸/PRISMA⁵⁹).



Tab. 19. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów z drowia.

Badanie	Arver 2014	Borisenko 2015	Brennan (SR) 2015	Campbell 2015	Charokopou 2015	Ericsson 2017	Evans 2014	Evans 2017
Źródło/metoda pomiaru	wtórne	wtórne (EQ-5D)	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne (TTO)	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-0,121	-	-	0,9	-	-	-	-
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku	-0,064/-0,032	-0,0626/ -0,0368**	-0,0110 (≤1 rok, EQ-5D)/-0,008 (rok 2+, EQ-5d) do -0,226 (HUI3)#	-	-0,055	-0,022	-	-
Choroba wieńcowa	-0,087/-0,044	-0,0854	-	0,8/0,92 (CHD)###	-0,090 (IHD)	-0,052	-	-
Niewydolność serca	-	-0,1167	-	-	-0,108	-0,082	-	-
Udar mózgu w pierwszym/kolejnym roku	-0,191/-0,181	-0,1171/ -0,0349**	-0,034 (EQ-5D) do -0,226 (HUI3) #	0,63/0,65###	-0,164	-0,111	-	-
Choroba naczyń obwodowych	-	-0,0409	-	-	-	-0,061	-	-
Mikroalbuminuria/ciężka proteinuria	-	-	-	-	-	0,000	-	-
Hemodializa/dializa otrzewnowa	-	-	-	-	-	-	-	-
Przeszczep nerki	-	-	-	-	-0,263 (ESRD)	-0,175 (choroba nerek)	-	-
Retinopatia nieproliferacyjna/proliferacyjna	-	-	-	-	-	-0,012/-0,012	-	-
Obrzęk płamki żółtej	-	-	-	-	-	-0,012	-	-
Utrata wzroku	-	-	-	-	-0,074	-0,057 (ciężkie)	-	-

Badanie	Arver 2014	Borisenko 2015	Brennan (SR)	2015	Campbell 2015	Charokopou 2015	Ericsson 2017	Evans 2014	Evans 2017
							zaburzenia widzenia}		
Zaćma	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuropatia	-	-	-	-	-	-	-0,084	-	-
Owzrodzenie aktywne/obserwacja po leczeniu owzrodzenia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-	-	-	-	-	-0,280	-0,272	-	-
Hipoglikemia ciężka	-	-	-	-	-	-	-	-0,0565	-0,0565
Hipoglikemia objawowa (tagodna}	-	-	-	-	-	-0,042	-	-0,0041/ -0,0067^	-0,0041 do - 0,0067
Po obrzęku	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Depresja nieleczona/leczona	-0,151*	-	-	-	-	-	-	-	-
BMI +1/-1	-	-	-	-	-	-0,0472/+0,0171	-0,006/-0,021	-	-

CHD/IHD - niedokrwienne choroby serca; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; SR - przegląd systematyczny (ang. *systematic review*); *ciężka depresja (w remisji); ** ostry stan/po wystąpieniu danego stanu; #w przypadku analiz ekonomicznych: dla MI w roku 1 od -0,040 (-0,012 dla CHD) do -0,129, w kolejnych latach od -0 do -0,078, bez podziału na lata od -0,050 do -0,180; dla udaru w roku 1 od -0,072 do -0,181, w kolejnych latach od -0 do -0,269, bez podziału na lata od -0,044 do -0,690; ##wystąpienie stanu/po wystąpieniu danego stanu; ^dzienna/nocna.

Tab. 20. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów z drowia cd.

Badanie	Haalen 2014	Hayes 2016	Kiadaliri 2014	Lane 2014	Morales 2015	Neumann 2014	Pan 2016	Perez 2015
Źródło/metoda pomiaru	wtórne	EQ-5D-3L	wtórne	TTO	wtórne	HUW	EQ-5D-5L	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	0,82	0,817	-	-	0,738	0,876 (również z powiktaniami)	0,814
Zawład mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku	-0,055/ -0,055	-0,026	-0,055/-0,055	-	-	-	-	-0,129/0,736 {-0,078*}
Choroba wieńcowa	-0,90/ -0,90 (IHD)	-0,01 {p=ns}	(IHD, -0,052 (IHD)	-	-	-	-	0,682 (- 0,132*)
Niewydolność serca	-0,108/ -0,108	-0,045	-0,042	-	-	-	-0,074 (choroby serca)	0,633 (- 0,181*)
Udar mózgu w pierwszym/kolejnym roku	-0,164/ -0,164	-0,099	-0,111/-0,111	-	-	-	-0,160 (choroba naczyń mózgowych)	-0,181/0,545 {-0,269*}
Choroba naczyń obwodowych	-	-	-0,061	-	-	-	-	0,57 (-0,244*)
Mikroalbuminuria/ciężka proteinuria	-	-	-0,048/-	-	-	-	-	0,814 (-0*)/ 0,814 (-0*)
Hemodializa/dializa otrzewnowa	-	-	-	-	-	-	-	0,490 (- 0,324*)/ 0,560 (- 0,254*)
Przeszczep nerki	-0,263 (ESRD)	-0,049 {niewydolność nerek}	-0,114 (ESRD)	-	-	-	-	0,762 (- 0,052*)
Retinopatia nieproliferacyjna/proliferacyjna	-	-	-	-	-	-	-0,016	0,814 (-0*)/ 0,794 (- 0,020*)
Obrzęk plamki żółtej	-	-	-	-	-	-	-	0,794 (- 0,020*)

Badanie	Haalen 2014	Hayes 2016	Kiadaliri 2014	Lane 2014	Morales 2015	Neumann 2014	Pan 2016	Perez 2015
Utrata wzroku	-0,074/ -0,074	-0,083	-0,057	-	-	-	-	0,734 [- 0,080*]
Zaćma	-	-	-	-	-	-	-	0,794 [- 0,020*]
Neuropatia	-	-	-0,084	-	-	-	-0,057	0,624 [- 0,190*]
Owrzodzenie aktywne/obserwacja po leczeniu owrzodzenia	-	-	-	-	-	-	-	0,600 [- 0,214*]/ 0,814 [-0*]**
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-0,280/ -0,280	-0,122	-0,272	-	-	-	-	-0,109/ 0,680 [- 0,134*]
Hipoglikemia ciężka	-0,047	-	-0,053	-	-	-	-	-
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-0,0142	-	-0,005	-	-0,0054	-	-	-
Po obrzęku	-	-	-	-	-	-	-	-
Depresja nieleczona/leczona	-	-	-	-	-	-	-	-
BMI +1/-1	-0,0472/+0,0171	-	-0,006	-0,0472/+0,0171	-0,0100	-	-	-0,0061

IHD - niedokrwienna choroba serca; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; HUW - wagi użyteczności zdrowia (ang. *health utility weights*); * wyliczona różnica między użytecznością podstawową, a użytecznością dla określonego stanu; ** owrzodzenie aktywne/wyleczone.

Tab. 21. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów z drowia cd2.

Badanie	Srisubat 2014	Steen 2014	Carlsson	Tao 2015	Valentine 2015	Viriato 2014	Wu 2017
Źródło/metoda pomiaru	EQ-5D	wtórne		wtórne	wtórne	wtórne	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	-		-0,220	-	0,780	-
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku	-	-0,028/-0,028		-0,055	-	-0,055	-
Choroba wieńcowa	-	-0,028		-0,090 (IHD)	-	-0,090 (IHD)	-
Niewydolność serca	-	-0,028		-0,108	-	-0,108	-
Udar mózgu w pierwszym/kolejnym roku	-	-0,115/-0,115		-0,164	-	-0,164	-
Choroba naczyń obwodowych	-	-0,061		-	-	-	-
Mikroalbuminuria/ciężka proteinuria	0,72/-	0/-		-	-	-	0,876
Hemodializa/dializa otrzewnowa	0,55/0,55	-		-	-	-	-
Przeszczep nerki	-	-0,175 (ESRD)		-0,263 (niewydolność nerek)	-	-0,379 (niewydolność nerek)	0,6 (ESRD)
Retinopatia nieproliferacyjna/proliferacyjna	-	0/0		-	-	-	-
Obrzęk płamki żółtej	-	0		-	-	-	-
Utrata wzroku	-	-0,507		-0,074	-	-0,074	-
Zaćma	-	-		-	-	-	-
Neuropatia	-	-0,084		-	-	-	-
Owrzodzenie aktywne/obserwacja po leczeniu owrzodzenia	-	-		-	-	-	-
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-	-0,272/-0,272		-0,280	-	-0,280	-
Hipoglikemia ciężka	-	-0,054		-	-	-0,047	-
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-0,003		-	-	-0,014	-

Badanie	Srisubat 2014	Steen 2014	Carlsson	Tao 2015	Valentine 2015	Viriato 2014	Wu 2017
Po obrzęku	-	-	-	-	-	-	-
Depresja nieleczona/leczona	-	-	-	-	-	-	-
BMI +1/-1	-	-0,006	-	-	-0,0061	-0,005	-

IHD - niedokrwienne choroba serca; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek

7.4.2.2.1 Beaudet 2014

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania analizie ekonomicznej dla produktu Levemir odnaleziono przegląd systematyczny **Beaudet 2014**,^{1B} mający na celu zidentyfikowanie analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z cukrzycą typu 2. W celu zidentyfikowania powikłań cukrzycy mających wpływ na użyteczność zapoznano się z opublikowanymi opisami pięciu modeli komputerowych symulujących długoterminowe wyniki w cukrzycy typu 2: *IMS CORE Diabetes Model*, *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model*, *the Cardiff Diabetes Model*, *the Sheffield Diabetes Model* i *the Centers for Disease Control and Prevention/Research Triangle Institute Type 2 Diabetes Model*. Stany zdrowotne użyte w modelach uznano za właściwe, jeżeli dotyczyły powikłań mikro- lub makronaczyniowych związanych z cukrzycą typu 2, bezpośrednich konsekwencji leczenia (jak hipoglikemia) lub były związane z nadmierną masą ciała. Należały do nich: choroba wieńcowa, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, udar, choroba naczyń obwodowych, neuropatia, stopa cukrzycowa, mikroalbuminuria/proteinuria, dializa nerek, przeszczep nerki, zaćma, retinopatia cukrzycowa, utrata wzroku, obrzęk plamki żółtej, hipoglikemia i nadwaga (definiowana jako obecność vs brak nadwagi lub wzrost BMI). Jeżeli były dostępne użyteczności dla cukrzycy typu 2 bez powikłań, również je ekstrahowano. Przeprowadzono przegląd systematyczny badań, w których raportowano użyteczności dla jednego lub większej liczby powikłań w następujących bazach: MEDLINE, *Medline In-Process*, Embase, EconLIT oraz *National Health Service Economic Evaluation Database*, włączając publikacje od najstarszej dostępnej do opublikowanych do maja 2012 roku. Poszukiwano publikacji w języku angielskim przeprowadzonych w populacji osób powyżej 18 roku życia. Do analizy włączono 21 badań.^{1B}

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) **jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.**¹

W niniejszej analizie uwzględniono wartości użyteczności zgodnie z przedstawionymi w przeglądzie systematycznym Beaudet 2014. Uwzględnione w analizie wartości użyteczności przedstawiono w rozdz. 7.2.3.

7.5 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.^{1,2}

Stabilność wyników scenariuszy analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *deterministic sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.5.1), i probabilistyczną analizę (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.5.2).

7.5.1 Determistyczne analizy wrażliwości

Analizy wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych modelu. Kluczowe dane wejściowe do modelu obejmowały:

- wyniki zdrowotne (dolny i górny przedział ufności dla zmiany HbA_{1c}, BMI i częstości hipoglikemii);
- brak utraty użyteczności związanej ze zmianą BMI i hipoglikemią;
- czas do intensyfikacji leczenia (1 rok, 5 lat);
- koszty leczenia powikłań cukrzycowych ($\pm 20\%$);
- horyzont czasowy (20 lat);
- wartość stopy dyskontowej (0% dla kosztów i efektów zdrowotnych);
- dawkę komparatora (40 IU i 18 IU);
- koszt komparatora (koszt długodziałających analogów insuliny);
- koszt insuliny stosowanej w ramach intensyfikacji leczenia (koszt insuliny NPH);
- zmiana BMI po zakończeniu leczenia dulaglutydem (zmiana BMI do poziomu obserwowanego dla komparatora).

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ przyjętych wyników zdrowotnych obserwowanych w populacji całkowitej (dolny i górny przedział ufności dla zmiany HbA_{1c}, BMI i częstości hipoglikemii) na wyniki końcowe analizy.

W modelu uwzględniono roczną utratę użyteczności związaną ze zmianą BMI i hipoglikemią. Ze względu na niepewną wartość tych parametrów, w analizie wrażliwości założono brak występowania rocznej utraty użyteczności związanej ze zmianą BMI i hipoglikemią.

W ramach analizy wrażliwości testowano 20-letni horyzont czasowy (tj. dwukrotnie krótszy niż w analizie podstawowej).

W ramach analizy wrażliwości przyjęto koszt długodziałających analogów insuliny zamiast kosztu insuliny NPH w ramieniu komparatora.

Analizie wrażliwości poddano dawkę komparatora (29,75 IU/d w analizie podstawowej, 40IU/d i 18IU/d w analizie wrażliwości) oraz czas do intensyfikacji leczenia (2 lata w analizie podstawowej, 1 rok i 5 lat w analizie wrażliwości).

Intensyfikacja leczenia w analizie podstawowej obejmuje podawanie długodziałających analogów insuliny w dawce 40 IU/d (terapia taka sama w każdym z analizowanych ramion). W analizie wrażliwości w ramach intensyfikacji leczenia przyjęto koszt insuliny NPH w dawce 40 IU/d (skuteczność jak dla insuliny glargine).

Koszty leczenia powikłań cukrzycowych (patrz rozdz. 7.2.4.2) odchyłono o \pm 20% w ramach testowanych analiz wrażliwości (arbitralne założenie analizy), w celu pokrycia zakresu możliwych wartości. Należy zaznaczyć, że koszty te w niewielkim stopniu wpływają na wyniki analizy, zgodnie z wynikami deterministycznej analizy wrażliwości (patrz rozdz. 8). Koszty leczenia powikłań cukrzycy przyjęte w ramach analiz wrażliwości zestawiono w tabeli poniżej.

W ramach analizy wrażliwości przyjęto zmianę BMI po zakończeniu leczenia dulaglutydem do poziomu obserwowanego dla komparatora.

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

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w aneksie (Aneks 6. Deterministyczna analiza wrażliwości - scenariusze), pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej (patrz rozdz. 7.2).

Tab. 22. Koszty leczenia powikłań cukrzycowych – analiza wrażliwości.

Kategoria kosztu	NFZ			NFZ+pacjent		
	BC	+20%	-20%	BC	+20%	-20%
Koszty postępowania z pacjentem – koszty roczne						
Statyny - <i>Statins</i>	69,61	83,53	55,68	166,65	199,98	133,32
Aspiryna - <i>Aspirin</i>	0,00	0,00	0,00	95,41	114,49	76,33
Inhibitory konwertazy angiotensyny - <i>ACE inhibitors</i>	27,72	33,26	22,18	88,53	106,23	70,82
Badania przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii - <i>Screening for Microalbuminuria</i>	32,75	39,30	26,20	32,75	39,30	26,20
Badania przesiewowe w kierunku proteinurii - <i>Screening for Gross Proteinuria</i>	65,51	78,61	52,40	65,51	78,61	52,40
Przerwanie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensynowej z powodu DN - <i>Stopping ACEs due to SE's</i>	63,37	76,04	50,69	124,28	149,14	99,42
Badania przesiewowe w kierunku chorób oczu - <i>Eye screening</i>	32,75	39,30	26,20	32,75	39,30	26,20
Badania przesiewowe w kierunku stopy cukrzycowej - <i>Foot screening program</i>	32,75	39,30	26,20	32,75	39,30	26,20
Niestandardowe leczenie owrzodzenia - <i>Non-standard ulcer treat (eg. Regranex)</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Powikłania sercowo-naczyniowe - DIRECT COSTS CVD COMPLICATIONS						
Zawał w pierwszym roku - <i>c MI 1st year</i>	12 548,28	15 057,94	10 038,63	12 646,79	15 176,15	10 117,43
Zawał w kolejnych latach - <i>c MI 2nd+ years</i>	2 744,88	3 293,86	2 195,91	2 843,39	3 412,07	2 274,72
Choroba wieńcowa w pierwszym roku - <i>c angina 1st year</i>	1 198,15	1 437,77	958,52	1 245,76	1 494,91	996,61
Choroba wieńcowa w kolejnych latach - <i>c angina 2nd+ years</i>	1 198,15	1 437,77	958,52	1 245,76	1 494,91	996,61
Niewydolność serca w pierwszym roku - <i>c CHF 1st year</i>	6 942,08	8 330,50	5 553,66	6 953,00	8 343,60	5 562,40
Niewydolność serca w kolejnych latach - <i>c CHF 2nd+ years</i>	6 942,08	8 330,50	5 553,66	6 953,00	8 343,60	5 562,40

Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²
- analiza ekonomiczna

Kategoria kosztu	NFZ			NFZ+pacjent		
	BC	+20%	-20%	BC	+20%	-20%
Udar w pierwszym roku - <i>c stroke 1st year</i>	14 735,93	17 683,11	11 788,74	14 750,98	17 701,17	11 800,78
Udar w kolejnych latach - <i>c stroke 2nd+ years</i>	569,89	683,87	455,91	584,94	701,93	467,95
Zgon w ciągu 30 dni od udaru - <i>c stroke death within 30 days</i>	3 786,87	4 544,25	3 029,50	3 786,87	4 544,25	3 029,50
Choroba naczyń obwodowych w pierwszym roku - <i>c PVD 1st year</i>	594,26	713,12	475,41	608,51	730,21	486,81
Choroba naczyń obwodowych w kolejnych latach - <i>c PVD 2nd+ years</i>	594,26	713,12	475,41	608,51	730,21	486,81
Powikłania związane z nerkami - DIRECT COSTS RENAL COMPLICATIONS						
Hemodializa w pierwszym roku - <i>HD costs 1st year</i>	70 308,46	84 370,15	56 246,77	70 308,46	84 370,15	56 246,77
Hemodializa w kolejnych latach - <i>annual costs HD 2+ years</i>	67 694,81	81 233,77	54 155,85	67 694,81	81 233,77	54 155,85
Dializa otrzewnowa w pierwszym roku - <i>PD costs 1st year</i>	85 481,36	102 577,63	68 385,09	85 481,36	102 577,63	68 385,09
Dializa otrzewnowa w kolejnych latach - <i>annual costs PD 2+ years</i>	82 867,71	99 441,25	66 294,17	82 867,71	99 441,25	66 294,17
Przeszczep nerki w pierwszym roku - <i>RT costs 1st year</i>	59 534,71	71 441,65	47 627,77	59 812,93	71 775,52	47 850,35
Przeszczep nerki w kolejnych latach - <i>annual costs RT 2+ years</i>	13 453,30	16 143,96	10 762,64	13 747,47	16 496,96	10 997,98
Ostre powikłania - DIRECT COSTS ACUTE EVENTS						
	koszt epizodu					
Ciężka hipoglikemia - <i>c SHE</i>	350,24	420,29	280,19	353,35	424,02	282,68
Łagodna hipoglikemia - <i>c NSHE</i>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Kwasica ketonowa - <i>c keto event</i>	2 476,86	2 972,23	1 981,49	2 476,86	2 972,23	1 981,49
Kwasica mleczanowa - <i>c lactic acid event</i>	2 476,86	2 972,23	1 981,49	2 476,86	2 972,23	1 981,49
Powikłania związane z narządem wzroku - DIRECT COSTS EYE DISEASE						

Kategoria kosztu	NFZ			NFZ+pacjent		
	BC	+20%	-20%	BC	+20%	-20%
Laseroterapia - <i>c laser treatment</i>	1 840,33	2 208,39	1 472,26	1 840,33	2 208,39	1 472,26
Operacja zaćmy - <i>c cataract operation</i>	2 881,35	3 457,62	2 305,08	2 884,83	3 461,80	2 307,87
Obserwacja po leczeniu zaćmy - <i>c following cataract operation</i>	65,51	78,61	52,40	65,51	78,61	52,40
Utrata wzroku w pierwszym roku - <i>c blindness - year of onset</i>	2 698,66	3 238,40	2 158,93	2 698,66	3 238,40	2 158,93
Utrata wzroku w kolejnych latach - <i>c blindness - following years</i>	173,86	208,63	139,09	173,86	208,63	139,09
Neuropatia, owrzodzenie, amputacja - DIRECT COSTS NEUROP/FOOT ULCER/AMP						
Neuropatia w pierwszym roku - <i>c neurop 1st year</i>	1 104,61	1 325,54	883,69	1 139,36	1 367,23	911,49
Neuropatia w kolejnych latach - <i>c neurop 2nd+ years</i>	683,43	820,11	546,74	718,16	861,80	574,53
Amputacja kończyny bez protezowania - <i>c amputation (event based)</i>	8 653,54	10 384,25	6 922,83	8 653,54	10 384,25	6 922,83
Amputacja kończyny z protezą - <i>c amputation Prosthesis (event based)</i>	11 853,61	14 224,34	9 482,89	11 853,61	14 224,34	9 482,89
Leczenie zgorzeli - <i>c gangrene treatment</i>	4 706,39	5 647,67	3 765,11	4 722,67	5 667,20	3 778,14
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia - <i>c after healed ulcer</i>	34,48	41,37	27,58	34,48	41,37	27,58
Leczenie zakażonego owrzodzenia - <i>c infected ulcer</i>	2 764,05	3 316,86	2 211,24	2 877,10	3 452,52	2 301,68
Leczenie niezakażonego owrzodzenia - <i>c standard uninfected ulcer</i>	83,73	100,48	66,98	83,73	100,48	66,98
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia i amputacji - <i>c healed ulcer history of amputation</i>	277,55	333,06	222,04	277,55	333,06	222,04

7.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (tj. przeprowadzono 1 000 symulacji z parametrami modelu wybranymi losowo z ich rozkładów) dla analizy podstawowej.

Probabilistyczna analiza wrażliwości w modelu CORE przeprowadzana jest w ramach symulacji Monte Carlo przy użyciu nieparametrycznej metody *bootstrap*, polegającej na wielokrotnym, iteracyjnym powtórzeniu procesu mikrosymulacji i pobieraniu próbek z wyników otrzymanych w poszczególnych symulacjach Monte Carlo.

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

Wyniki analizy przedstawiono w postaci graficznej za pomocą:

- wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników symulacji Monte Carlo na płaszczyźnie kosztów-żyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach;
- krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC; na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma).

7.6 Analiza progowa

Analiza progowa (analiza graniczna, 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,² w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, [REDACTED], przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy.

Mając na uwadze najnowsze obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 opublikowane w dniu 31 października 2016 r.,⁶⁰ zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 w Polsce określona została na kwotę 43 334 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **130 002 PLN/QALY (3 x 43 334 PLN)**.

Ze względu na długi czas potrzebny do wykonania analizy przez model CORE oraz 80 scenariuszy łącznie dla analizy podstawowej i analiz wrażliwości przeprowadzono uproszczoną analizę progową.

W tym celu przyjęto, iż wszystkie koszty w ramieniu dulaglutydu, poza kosztami zakupu samego leku, są stałe. Oszacowano roczne koszty zakupu leku (patrz rozdz. 7.2.4.1) i przemnożono przez 2 ze względu na 2-letni okres leczenia analizowaną interwencją w modelu. Następnie od wyników otrzymanej analizy w modelu CORE w postaci kosztów interwencji odjęto oszacowane koszty 2-letniej terapii i przyjęto, iż pozostała część kosztów jest stała. Na koniec oszacowano koszty zmienne dulaglutydu (zależne od ceny zbytu netto leku) przy założeniu kosztów całkowitych dla komparatora i wartości QALY w oparciu o wyniki modelu dla analizy progowej. Wtórnie oszacowane ceny progowe (tj. ceny zbytu netto za opakowanie dulaglutydu) zebrano w postaci tabelarycznej w rozdz. 8.

	Dulaglutyd 1,5 mg/tydz., PLN	Insulina NPH, PLN	Różnica, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	Dulaglutyd 1,5 mg/tydzień	Insulina NPH	Różnica
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted content]

Scenariusz	Koszty całkowite, PLN			QALY			ICUR, PLN/QALY
	DUL	NPH/LAA	Różnica	DUL	NPH/LAA	Różnica	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²
 - analiza ekonomiczna

Scenariusz	Koszty całkowite, PLN			QALY			ICUR, PLN/QALY
	DUL	NPH/LAA	Różnica	DUL	NPH/LAA	Różnica	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²
- analiza ekonomiczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	Dulaglutyd 1,5 mg/tydzień	Insulina NPH	Różnica
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

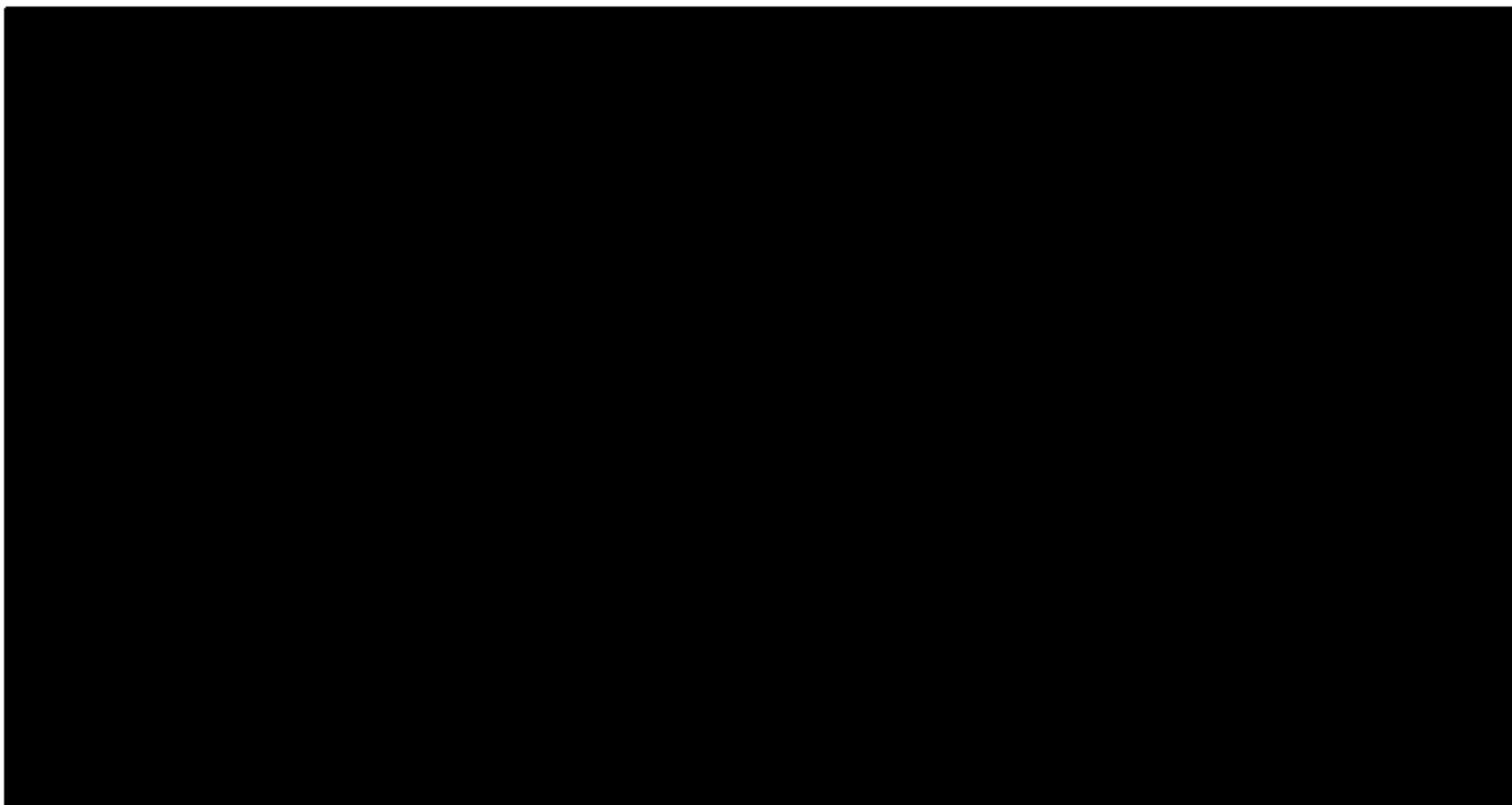
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Scenariusz	Koszty całkowite, PLN			QALY			ICUR, PLN/QALY
	DUL	NPH/LAA	Różnica	DUL	NPH/LAA	Różnica	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²
 - analiza ekonomiczna

Scenariusz	Koszty całkowite, PLN			QALY			ICUR, PLN/QALY
	DUL	NPH/LAA	Różnica	DUL	NPH/LAA	Różnica	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa*, PLN	Różnica, PLN	Różnica, %
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²
- analiza ekonomiczna

[Redacted text]

[Redacted text]

	Dulaglutyd 1,5 mg/tydzień	Insulina NPH	Różnica
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Scenariusz	Koszty całkowite, PLN			QALY			ICUR, PLN/QALY
	DUL	NPH/LAA	Różnica	DUL	NPH/LAA	Różnica	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²
 - analiza ekonomiczna

Scenariusz	Koszty całkowite, PLN			QALY			ICUR, PLN/QALY
	DUL	NPH/LAA	Różnica	DUL	NPH/LAA	Różnica	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

Scenariusz	Cena zbytu netto pierwotna, PLN/opak.	Cena progowa*, PLN	Różnica, PLN	Różnica, %
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	Dulaglutyd 1,5 mg/tydz., PLN	Insulina NPH, PLN	Różnica, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	Dulaglutyd 1,5 mg/tydzień	Insulina NPH	Różnica
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Scenariusz	Koszty całkowite, PLN			QALY			ICUR, PLN/QALY
	DUL	NPH/LAA	Różnica	DUL	NPH/LAA	Różnica	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²
 - analiza ekonomiczna

Scenariusz	Koszty całkowite, PLN			QALY			ICUR, PLN/QALY
	DUL	NPH/LAA	Różnica	DUL	NPH/LAA	Różnica	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9 Ograniczenia

Populację wnioskowaną stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika z poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz BMI ≥ 35 kg/m². Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem do oszacowania współczynnika kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące charakterystyki kohorty i skuteczności klinicznej z badania AWARD-2, przeprowadzonego w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Dane z opublikowanego badania klinicznego uzupełniono o dane dostarczone przez Wnioskodawcę. Mając na uwadze średnie wartości HbA1c (8,2%) oraz średnie BMI (31,5 kg/m²) populacji chorych włączonych do badania AWARD-2 można założyć, że populacja ITT jest zbliżona do wnioskowanej, a wyniki nie powinny zmieniać wnioskowania.

Ze względu na specyfikę systemu ochrony zdrowia oraz warunki refundacyjne nie jest możliwe rozpoczęcie terapii preparatami z grupy długodziałających analogów insuliny, bez wcześniejszego leczenia insuliną NPH. Z tego względu w analizie podstawowej jako komparator dla dulaglutytu przyjęto insulinę NPH. Porównanie z długodziałającymi analogami insuliny przedstawiono w ramach analizy wrażliwości. W warunkach polskich, ze względu na brak refundacji leków z grupy analogów GLP-1 pomimo pozytywnej rekomendacji Prezesa oraz zasadnicze różnice w cenach i ich zmienność w sprzedaży aptecznej leków nie objętych refundacją, nie jest możliwe porównanie cenowe z innym lekami z grupy. Stąd ewentualne porównanie dulaglutytu 1,5 mg z liraglutylem 1,8 mg, tj. dawek dla których wykazano zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo (patrz *Analiza kliniczna*³), nie jest możliwe do wiarygodnego przedstawienia i interpretacji.

Zgodnie z pozytywną rekomendacją Prezesa AOTMiT dla insuliny glargine w cukrzycy typu 2,²⁴ glarginę charakteryzuje większa skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z insuliną NPH. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego dulaglutytu i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy i dlatego w *Analizie Klinicznej*³ wyniki porównania dulaglutytu z insulinoterapią przedstawiono dla bezpośredniego porównania dulaglutytu i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. Wyższość kliniczna dulaglutytu nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację rówież względem insuliny NPH. Z powodu dostępności badania *head-to-head* z insuliną glargine i mając na uwadze powyższe stanowisko, w analizie ekonomicznej przyjęto skuteczność i charakterystykę kohorty dla insuliny NPH jak dla insuliny glargine (terapię różni się więc jedynie kosztami). Przyjęte założenie ma charakter konserwatywny i wydaje się przeszacowywać wyniki zdrowotne dla NPH.

Podobnie, mając na uwadze porównaną przez analityków skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine i detemir,²⁴ w przypadku porównania dulaglutytu z długodziałającymi analogami insuliny, przyjęto skuteczność i charakterystykę kohorty dla LAA jak dla insuliny glargine.

Podstawowym założeniem analizy jest przyjęcie podejścia tzw. zintensyfikowanego leczenia, które imituje ścieżkę terapeutyczną bardziej realistycznie niż dożywotnie stosowanie jakiejkolwiek innej niż insulina opcji terapeutycznej. Przyjęte założenie jest zgodne z naturalną historią choroby i polega na początkowym stosowaniu analizowanej technologii medycznej, a następnie zamianie na intensywną insulinoterapię. W analizie przyjęto intensyfikację leczenia po 2 latach stosowania dulaglutynu lub komparatora. W ramach analizy wrażliwości przyjęto intensyfikację leczenia po 1 roku i po 5 latach.

W niniejszej analizie uwzględniono wartości użyteczności zgodnie z przeglądem systematycznym Beudet 2014¹⁸ (w przypadku nudności uwzględniono utratę użyteczności raportowaną w badaniu Matza 2007²⁵; uwzględniono także utratę użyteczności związaną ze wzrostem BMI powyżej 25 kg/m² raportowaną w badaniu Bagust 2005²⁶), gdyż zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) „jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.”¹ Wartości te są spójne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 7.4.2).

Niniejsza analiza odpowiada stanowi na marzec-kwiecień 2017 r., co stanowi ograniczenie analizy. Należy zwrócić uwagę, że w wyniku zmian Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz aktualizacji wykazu leków refundowanych (co 2 m-ce) koszty i wyceny technologii oraz procedur mogą się zmieniać. Ze względu na ograniczenia techniczne i czas potrzebny do wykonania analiz przez IMS Health, w analizie uwzględniono udział leków na podstawie danych NFZ za styczeń-listopad 2016.²⁷

Koszty leczenia powikłań cukrzycowych i pozostałe koszty uwzględnione w modelu ekonomicznym oszacowano jako średnia arytmetyczna kosztów uwzględnionych w analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w cukrzycy typu 2, opartych na modelu CORE (na podstawie opublikowanych Analiz weryfikacyjnych AOTMiT dla leków Lantus,¹² Levemir,¹³ Invokana¹⁴), po uwzględnieniu rocznych wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego.⁶¹

Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (tzw. *other management*) przyjęto m.in. w oparciu o nieopublikowane dane z badania DEPAC¹⁹ oraz badanie ACCORD. Uwzględnione w modelu wartości są w większości spójne z przedstawionymi w opublikowanej analizie ekonomicznej dla leku Levemir.¹⁹

W celu oszacowania niepewności kluczowych parametrów użytych w modelu przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

Ze względu na długi czas potrzebny do wykonania analizy przez zewnętrzny model CORE oraz 80 scenariuszy łącznie dla analizy podstawowej i analiz wrażliwości, oraz brak

możliwości ingerencji w strukturę modelu przeprowadzono analizę progową akceptując konieczność przyjęcia upraszczających założeń (patrz rozdz. 7.6). Oszacowane ceny mogą być nieznacznie (<1%) odchyłone od cen trafiających dokładnie w obowiązujący próg opłacalności, przy czym ze względu na otrzymane wyniki znacznie poniżej poziomu opłacalności ograniczenie takiego podejścia przestaje mieć znaczenie.

Założenia metodyczne modelu CORE są jawne i dostępne poprzez stronę internetową modelu. Wykorzystany model CORE jest dobrze rozwiniętym, wielokrotnie walidowanym (patrz rozdz. 7.4) i powszechnie akceptowanym (w tym również przez AOTMiT) modelem wykorzystywanym w cukrzycy.

Ograniczenie analizy stanowi brak analiz ekonomicznych dla dulaglutynu stosowanego w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w porównaniu z insuliną NPH lub długodziałającymi analogami insuliny. Z tego względu niemożliwe było odniesienie wyników otrzymanych w ramach niniejszej analizy do założeń, metodyki i wyników pozostałych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.

10 Dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności stosowania dulaglutylu (Trulicity®, Eli Lilly) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika, z poziomem HbA_{1c} ≥ 8% oraz z BMI ≥ 35 kg/m², w porównaniu z insuliną NPH.

Ze względu na specyfikę systemu ochrony zdrowia oraz warunki refundacyjne nie jest możliwe rozpoczęcie terapii preparatami z grupy długodziałających analogów insuliny, bez wcześniejszego leczenia insuliną NPH. Z tego względu w analizie podstawowej jako komparator dla dulaglutylu przyjęto insulinę NPH, przy skrajnie konserwatywnym założeniu takiej samej skuteczności jak dla insuliny glargine. Porównanie z długodziałającymi analogami insuliny przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

W analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano dostępny za pośrednictwem Internetu model - *IMS Core Diabetes Model*, który jest wiarygodnym, powszechnie stosowanym narzędziem modelowania przebiegu cukrzycy, a tym samym stanowi odpowiednie narzędzie wspomagające decyzje dotyczące leczenia cukrzycy. Model pozwala na oszacowanie m.in. dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oraz dodatkowego roku życia.

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz w zakresie charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z badania klinicznego AWARD-2 dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*. Część parametrów, w tym parametrów klinicznych, została przyjęta zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika i pacjenta.

Populację wnioskowaną stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika z poziomem HbA_{1c} ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m². Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem do oszacowania współczynnika kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące charakterystyki kohorty i skuteczności klinicznej z badania AWARD-2, przeprowadzonego w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Mając na uwadze średnie wartości HbA_{1c} (8,2%) oraz średnie BMI (31,5 kg/m²) populacji chorych włączonych do badania AWARD-2 można założyć, że populacja ITT jest zbliżona do wnioskowanej, a wyniki nie powinny zmieniać wnioskowania.

W analizie przyjęto 40-letni horyzont czasowy (tj. odpowiadający horyzontowi dożywotniemu). W analizowanym horyzoncie czasowym wyróżniono 2 etapy. W pierwszym, 2-letnim etapie przyjęto stosowanie dulaglutynu lub komparatora u pacjentów z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych dwoma doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. W drugim etapie, ze względu na postępujący charakter choroby, przyjęto intensyfikację terapii zdefiniowaną jako dożywotnie stosowanie długodziałających analogów insuliny w dawce 40 IU/d. To założenie jest konserwatywne i przeszacowuje koszty w ramieniu interwencji - po nieskuteczności dulaglutynu należałoby przyjąć początkowo koszty tańszej insuliny NPH.

Parametry dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte m.in. zgodnie z przeglądem systematycznym Beaudet 2014.¹⁸ Parametry kosztowe oszacowano specyficznie dla polskiego systemu ochrony zdrowia. Koszty leczenia powikłań cukrzycowych i pozostałe koszty uwzględnione w modelu ekonomicznym oszacowano jako średnia arytmetyczna kosztów uwzględnionych w analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w cukrzycy typu 2, opartych na modelu CORE (na podstawie opublikowanych Analiz weryfikacyjnych AOTMiT dla leków Lantus,¹² Levemir,¹³ Invokana¹⁴), które stanowią wiarygodne źródło dotyczące kosztów leczenia powikłań cukrzycowych w warunkach polskich i zostały zweryfikowane przez AOTMiT.

[Redacted content]

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Dodatkowo dla analizy podstawowej zaprezentowano wyniki dla kosztu dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

[Redacted text block]

W celu oszacowania niepewności parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla dulaglutylu stosowanego w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika, w porównaniu z insuliną NPH lub długodziałającymi analogami insuliny. Z tego względu niemożliwe było odniesienie wyników otrzymanych w ramach niniejszej analizy do założeń, metodyki i wyników pozostałych analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego. Brak analiz ekonomicznych może wynikać ze stosunkowo późnej rejestracji dulaglutylu (tj. po rejestracji m.in. liraglutylu i eksenatylu) i braku konieczności wykazywania kosztowej efektywności względem insuliny, a jedynie odniesieniu się do cen innych leków z grupy analogów GLP-1.

W warunkach polskich, ze względu na brak refundacji leków z grupy analogów GLP-1 pomimo pozytywnej rekomendacji Prezesa oraz zasadnicze różnice w cenach i ich zmienność w sprzedaży aptecznej leków nie objętych refundacją, nie jest możliwe porównanie cenowe z innym lekami z grupy. Stąd ewentualne porównanie dulaglutynu 1,5 mg z liraglutylem 1,8 mg tj, dawek dla których wykazano zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo (patrz *Analiza kliniczna*³), nie jest możliwe do wiarygodnego przedstawienia i interpretacji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12 Podsumowanie i wnioski

W analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano dostępny za pośrednictwem Internetu model – *IMS Core Diabetes Model*. Jest to model ekonomiczny wykorzystujący modele Markowa (symulacja Monte Carlo ze zmiennymi śledzącymi) z cyklami rocznymi, symulujący długoterminowe wyniki kliniczne i koszty w populacji chorych z cukrzycą.

Zastosowany model jest wiarygodnym, powszechnie stosowanym narzędziem modelowania przebiegu cukrzycy, a tym samym stanowi odpowiednie narzędzie wspomagające decyzje dotyczące leczenia cukrzycy.

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz w zakresie charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z badania klinicznego AWARD-2 dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*. Część parametrów, w tym parametrów klinicznych, została przyjęta zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, tj. NFZ i pacjenta.

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika i pacjenta.

Populację wnioskowaną stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m². Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem do oszacowania współczynnika kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące charakterystyki kohorty i skuteczności klinicznej z badania AWARD-2, przeprowadzonego w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Mając na uwadze średnie wartości HbA1c (8,2%) oraz średnie BMI (31,5 kg/m²) populacji chorych włączonych do badania AWARD-2 można założyć, że populacja ITT jest zbliżona do wnioskowanej, a wyniki nie powinny zmieniać wnioskowania.

Ze względu na specyfikę systemu ochrony zdrowia oraz warunki refundacyjne nie jest możliwe rozpoczęcie terapii preparatami z grupy długodziałających analogów insuliny, bez wcześniejszego leczenia insuliną NPH. Z tego względu w analizie podstawowej jako komparator dla dulaglutydę przyjęto insulinę NPH, przy skrajnie konserwatywnym założeniu takiej samej skuteczności jak dla insuliny glargine.

W analizie przyjęto 40-letni horyzont czasowy (tj. odpowiadający horyzontowi dożywnotniemu). W analizowanym horyzoncie czasowym wyróżniono 2 etapy. W pierwszym, 2-letnim etapie przyjęto stosowanie dulaglutynu lub komparatora u pacjentów z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych dwoma doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. W drugim etapie, ze względu na postępujący charakter choroby, przyjęto intensyfikację terapii zdefiniowaną jako dożywnotnie stosowanie długodziałających analogów insuliny w dawce 40 IU/d, co jest założeniem konserwatywnym, które przeszacowuje koszty w ramieniu dulaglutynu - po nieskuteczności dulaglutynu należałoby przyjąć początkowo koszty tańszej insuliny NPH.

Parametry dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte zgodnie z przeglądem systematycznym Beaudet 2014¹⁸ (w przypadku nudności uwzględniono utratę użyteczności raportowaną w badaniu Matza 2007²⁵; uwzględniono także utratę użyteczności związaną ze wzrostem BMI powyżej 25 kg/m² raportowaną w badaniu Bagust 2005²⁶). Parametry kosztowe oszacowano specyficjnie dla polskiego systemu ochrony zdrowia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wariant analizy	ICUR, PLN/QALY
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

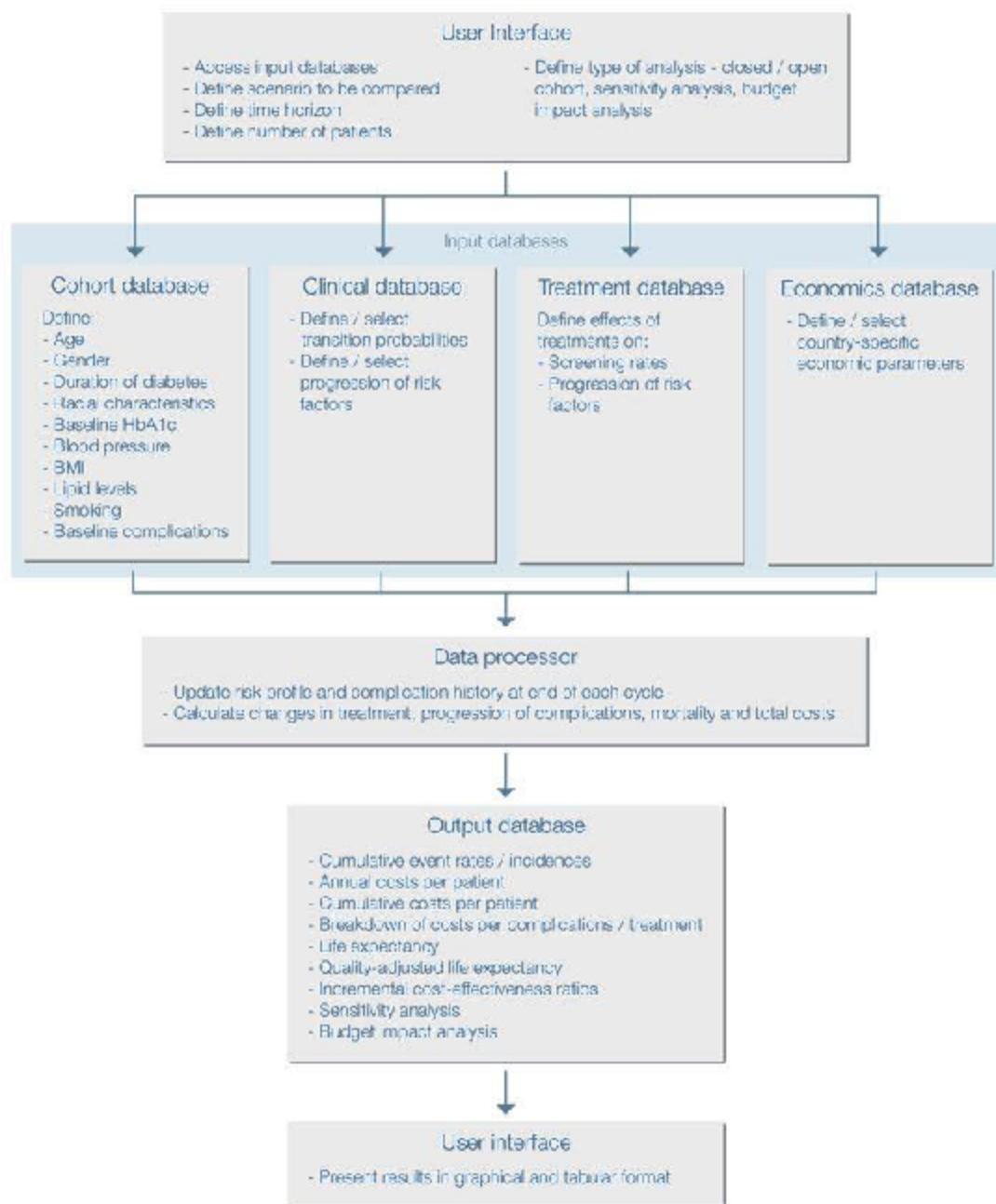
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Aneksy

Aneks 1. Struktura modelu CORE

Ryc. 15. Struktura modelu CORE.



Źródło: IMS CORE Diabetes Model <http://www.core-diabetes.com/about-the-ims-cdm.html> [dostęp 16.03.2017 r.]

Aneks 2. Populacja - charakterystyka

Tab. 40. Charakterystyka populacji chorych uwzględnionych w modelu.

Charakterystyka	Średnie wartości	SD	Źródło
Dane demograficzne pacjentów			
Wiek początkowy, lata	████	████	AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
Okres trwania cukrzycy, lata	████	████	AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
Stosunek mężczyzn do kobiet	████		AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
Podstawowe czynniki ryzyka			
HbA1c, %	████	████	AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
SBP, mmHg	████	████	AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
TC, mg/dl	████	████	AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
HDL, mg/dl	████	████	AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
LDL, mg/dl	████	████	AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
TG, mg/dl	████	████	AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
BMI, kg/m ²	████	████	AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
Stosunek palaczy do niepalących	0,268		<i>World Health Organization 2015</i> ⁶²
Liczba papierosów na dzień	3,822		<i>World Lung Foundation 2014</i> ⁶³
Spożycie alkoholu, Oz/tydzień	8,431		<i>World Health Organization 2015</i> ⁶⁴
Rasa			
Kaukaska	████		AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
Pochodzenia afrykańskiego	████		AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)

Charakterystyka	Średnie wartości	SD	Źródło
Hiszpańska	■		AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
Rodowici Amerykanie	■		AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
Azjaci/mieszkańcy wysp Pacyfiku	■		AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
Powikłania sercowo-naczyniowe			
Odsetek pacjentów z zawałem mięśnia sercowego	■		AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
Odsetek pacjentów z chorobą wieńcową	■		AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
Odsetek pacjentów z chorobą naczyń obwodowych	■		AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
Odsetek pacjentów z udarem	■		AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
Odsetek pacjentów z niewydolnością serca	■		AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
Odsetek pacjentów z migotaniem przedsionków	■		AWARD-2 całkowita populacja (dane Wnioskodawcy)
Powikłania nefropatyczne			
Odsetek pacjentów z przerostem lewej komory	0,000		Założenie
Odsetek pacjentów z mikroalbuminurią	0,006		Parving 2006 ⁶⁵
Odsetek pacjentów z ciężką proteinurią	0,001		Parving 2006 ⁶⁵
Odsetek pacjentów z krańcowym stadium choroby nerek	0,000		Założenie
Powikłania retinopatyczne			
Odsetek pacjentów z retinopatią nieproliferacyjną (BDR)	0,069		Ambrosius 2010 ⁶⁶
Odsetek pacjentów z retinopatią proliferacyjną (PDR)	0,002		Ambrosius 2010 ⁶⁶
Odsetek pacjentów, którzy utracili wzrok (SVL)	0,030		Założenie na podstawie badania ACCORD, Ismail-Beigi 2010 ³³
Obrzęk plamki żółtej			
Odsetek pacjentów z obrzękiem plamki żółtej	0,041		Ambrosius 2010 ⁶⁶
Zaćma			
Odsetek pacjentów z zaćmą	0,109		Założenie na podstawie badania ACCORD, Chew 2014 ⁶⁷

Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²
 - analiza ekonomiczna

Charakterystyka	Średnie wartości	SD	Źródło
Stopa cukrzycowa			
Odsetek pacjentów z niezakażonym owrzodzeniem	0,000		Założenie
Odsetek pacjentów z zakażonym owrzodzeniem	0,000		Założenie
Odsetek pacjentów z wyleczonym owrzodzeniem	0,042		Założenie na podstawie badania ACCORD, Ambrosius 2010 ⁶⁶
Odsetek pacjentów po amputacji	0,021		Założenie na podstawie badania ACCORD, Ambrosius 2010 ⁶⁶
Neuropatia			
Odsetek pacjentów z neuropatią	0,424		Założenie na podstawie badania ACCORD, Ismail-Beigi 2010 ³³

Aneks 4. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – spis badań wykluczonych z analizy

Tab. 41. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Dilla T, Alexiou D, Chatzitheofilou I, Ayyub R, Lowin J, Norrbacka K. The cost-effectiveness of dulaglutide versus dulaglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Spain in patients with BMI ≥ 30 kg/m ² . J Med Econ. 2017 Jan 13:1-10. doi: 10.1080/13696998.2016.1275651. [Epub ahead of print]	nieprawidłowy komparator, nieprawidłowa populacja
2	Chuang LH, Verheggen BG, Charokopou M, Gibson D, Grandy S, Kartman B. Cost-effectiveness analysis of exenatide once-weekly versus dulaglutide, dulaglutide, and lixisenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: an analysis from the UK NHS perspective. J Med Econ. 2016 Dec;19(12):1127-1134.	nieprawidłowy komparator, nieprawidłowa populacja
3	IQWiG-Berichte - Nr. 299. Dulaglutid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Version 1.0. 29.04.2015	nieprawidłowy komparator

Aneks 5. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy

Tab. 42. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Arver 2014	Arver S, Luong B, Frascchke A, Ghatnekar O, Stanisic S, Gulytey D, Müller E. Is testosterone replacement therapy in males with hypogonadism cost-effective? An analysis in Sweden. <i>J Sex Med.</i> 2014 Jan;11(1):262-72.
2	Borisenko 2015	Borisenko O, Adam D, Funch-Jensen P, Ahmed AR, Zhang R, Colpan Z, Hedenbro J. Bariatric Surgery can Lead to Net Cost Savings to Health Care Systems: Results from a Comprehensive European Decision Analytic Model. <i>Obes Surg.</i> 2015 Sep;25(9):1559-68.
3	Brennan 2015 (SR)	Brennan VK, Mauskopf J, Colosia AD, Copley-Merriman C, Hass B, Palencia R. Utility estimates for patients with Type 2 diabetes mellitus after experiencing a myocardial infarction or stroke: a systematic review. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2015 Feb;15(1):111-23.
4	Campbell 2015	Campbell F, Holmes M, Everson-Hock E, Davis S, Buckley Woods H, Anokye N, Tappenden P, Kaltenthaler E. A systematic review and economic evaluation of exercise referral schemes in primary care: a short report. <i>Health Technol Assess.</i> 2015 Jul;19(60):1-110.
5	Charokopou 2015	Charokopou M, McEwan P, Lister S, Callan L, Bergenheim K, Tolley K, Postema R, Townsend R, Roudaut M. The cost-effectiveness of dapagliflozin versus sulfonylurea as an add-on to metformin in the treatment of Type 2 diabetes mellitus. <i>Diabet Med.</i> 2015 Jul;32(7):890-8.
6	Ericsson 2017	Ericsson Å, Lundqvist A. Cost Effectiveness of Insulin Degludec Plus Liraglutide (IDegLira) in a Fixed Combination for Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus in Sweden. <i>Appl Health Econ Health Policy.</i> 2017 Apr;15(2):237-248.
7	Evans 2014	Evans M, Wolden M, Gundgaard J, Chubb B, Christensen T. 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 Obes Metab.</i> 2014 Apr;16(4):366-75.
8	Evans 2017	Evans M, Chubb B, Gundgaard J. Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Diabetes Ther.</i> 2017 Feb 16. doi: 10.1007/s13300-017-0236-9. [Epub ahead of print]
9	Haalen 2014	van Haalen HG, Pompen M, Bergenheim K, McEwan P, Townsend R, Roudaut M. Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. <i>Clin Drug Investig.</i> 2014 Feb;34(2):135-46.
10	Hayes 2016	Hayes A, Arima H, Woodward M, Chalmers J, Poulter N, Hamet P, Clarke P. Changes in Quality of Life Associated with Complications of Diabetes: Results from the ADVANCE Study. <i>Value in Health</i> 2016;19:36-41.
11	Kiadaliri 2014	Kiadaliri AA, Gerdttham UG, Eliasson B, Carlsson KS. Cost-utility analysis of glucagon-like Peptide-1 agonists compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors or neutral protamine hage dorn Basal insulin as add-on to metformin in type 2 diabetes in Sweden. <i>Diabetes Ther.</i> 2014 Dec;5(2):591-607.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
12	Lane 2014	Lane S, Levy AR, Mukherjee J, Sambrook J, Tildesley H. The impact on utilities of differences in body weight among Canadian patients with type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2014 Jul;30(7):1267-73.
13	Morales 2015	Morales C, de Luis D, de Arellano AR, Ferrario MG, Lizán L. Cost-Effectiveness Analysis of Insulin Detemir Compared to Neutral Protamine Hagedorn (NPH) in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Spain. <i>Diabetes Ther.</i> 2015 Dec;6(4):593-610.
14	Neumann 2014	Neumann A, Schoffer O, Norström F, Norberg M, Klug SJ, Lindholm L. Health-related quality of life for pre-diabetic states and type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study in Västerbotten Sweden. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2014 Oct 24;12:150.
15	Pan 2016	Pan CW, Sun HP, Zhou HJ, Ma Q, Xu Y, Luo N, Wang P. Valuing Health-Related Quality of Life in Type 2 Diabetes Patients in China. <i>Med Decis Making.</i> 2016 Feb;36(2):234-41.
16	Perez 2015	Pérez A, Mezquita Raya P, Ramírez de Arellano A, Briones T, Hunt B, Valentine WJ. Cost-Effectiveness Analysis of Incretin Therapy for Type 2 Diabetes in Spain: 1.8 mg Liraglutide Versus Sitagliptin. <i>Diabetes Ther.</i> 2015 Mar;6(1):61-74.
17	Srisubat 2014	Srisubat A, Sriratanaban J, Ngamkiatphaisan S, Tungsanga K. Cost-effectiveness of annual microalbuminuria screening in Thai diabetics. <i>Asian Biomedicine</i> 2014;8(3):371-9.
18	Steen Carlsson 2014	Steen Carlsson K, Persson U. Cost-effectiveness of add-on treatments to metformin in a Swedish setting: dulaglutide vs sulphonylurea or sitagliptin. <i>J Med Econ.</i> 2014 Sep;17(9):658-69.
19	Tao 2015	Tao L, Wilson EC, Wareham NJ, Sandbaek A, Rutten GE, Lauritzen T, Khunti K, Davies MJ, Borch-Johnsen K, Griffin SJ, Simmons RK. Cost-effectiveness of intensive multifactorial treatment compared with routine care for individuals with screen-detected Type 2 diabetes: analysis of the ADDITION-UK cluster-randomized controlled trial. <i>Diabet Med.</i> 2015 Jul;32(7):907-19.
20	Valentine 2015	Valentine WJ, Curtis BH, Pollock RF, Van Brunt K, Paczkowski R, Brändle M, Boye KS, Kendall DM. Is the current standard of care leading to cost-effective outcomes for patients with type 2 diabetes requiring insulin? A long-term health economic analysis for the UK. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2015 Jul;109(1):95-103.
21	Viriato 2014	Viriato D, Calado F, Gruenberger JB, Ong SH, Carvalho D, Silva-Nunes J, Johal S, Viana R. Cost-effectiveness of metformin plus vildagliptin compared with metformin plus sulphonylurea for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: a Portuguese healthcare system perspective. <i>J Med Econ.</i> 2014 Jul;17(7):499-507.
22	Wu 2017	Wu B, Zhang S, Lin H1, Mou S. Prevention of renal failure in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. <i>J Diabetes Investig.</i> 2017 Mar 10. doi: 10.1111/jdi.12653. [Epub ahead of print]

Tab. 43. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Davies MJ, Glah D, Chubb B, Konidaris G, McEwan P. Cost Effectiveness of IDegLira vs. Alternative Basal Insulin Intensification Therapies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Uncontrolled on Basal Insulin in a UK Setting. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2016 Sep;34(9):953-66.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
2	Haig J, Barbeau M, Ferreira A. Cost-effectiveness of ranibizumab in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema. <i>J Med Econ</i> . 2016 Mar 2;1-9.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
3	Johnson JA, Lier DA, Soprovich A, Al Sayah F, Qiu W, Majumdar SR. Cost-Effectiveness Evaluation of Collaborative Care for Diabetes and Depression in Primary Care. <i>Am J Prev Med</i> . 2016 Mar 2. pii: S0749-3797(16)00036-2.	Brak dostępu do pełnego tekstu
4	Meads DM, Hulme CT, Hall P, Hill AJ. The cost-effectiveness of primary care referral to a UK commercial weight loss programme. <i>Clin Obes</i> . 2014 Dec;4(6):324-32.	Brak dostępu do pełnego tekstu
5	Sánchez-Covisa J, Franch J, Mauricio D, López-Martínez N, Chuang L-H, Capel M. Cost-effectiveness analysis of saxagliptin as oral triple therapy (with metformin and a sulfonylurea) in the management of type 2 diabetes in Spain. <i>Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles</i> 2016 13:1 (25-35).	Brak dostępu do pełnego tekstu
6	Shafie AA, Ng CH, Tan YP, Chaiyakunapruk N. Systematic Review of the Cost Effectiveness of Insulin Analogues in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2017 Feb;35(2):141-162.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
7	Tang Q, Sun Z, Zhang N, Xu G, Song P, Xu L, Tang W. Cost-Effectiveness of Bariatric Surgery for Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial in China. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2016 May;95(20):e3522.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
8	Tzanetakos C, Tentolouris N, Kourlaba G, Maniadas N. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin as Add-On to Metformin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Greece. <i>Clin Drug Investig</i> . 2016 Aug;36(8):649-59.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
9	Zhang Y, McCoy RG, Mason JE, Smith SA, Shah ND, Denton BT. Second-line agents for glycemic control for type 2 diabetes: are newer agents better? <i>Diabetes Care</i> . 2014;37(5):1338-45.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
10	Zhang X, Liu S, Li Y, Wang Y, Tian M, Liu G. Long-Term Effectiveness and Cost-Effectiveness of Metformin Combined with Liraglutide or Exenatide for Type 2 Diabetes Mellitus Based on the CORE Diabetes Model Study. <i>PLoS One</i> . 2016 Jun 15;11(6):e0156393.	brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia

Prace uwzględnione w analizie ekonomicznej dla produktu Levemir – patrz rozdz. 1.3.8.3
Użyteczności stanów zdrowia w analizie ekonomicznej dla produktu Levemir.¹⁹

Aneks 6. Determinityczna analiza wrażliwości - scenariusze

Tab. 44. Scenariusze analizy wrażliwości

Scenariusz	Horyzont czasowy	Komparator	Wyniki zdrowotne	Utrata użytej czności związana z hipoglikemią i zmianą BMI	Intensyfikacja terapii	Zmiana BMI po zakończeniu leczenia DUL	Koszty leczenia powikłań	Dyskontowanie wyników zdr./kosztów
Analiza podstawowa (BC)	40 lat	Koszt: NPH Dawka: 29,75 IU/d	HbA _{1c} średnia BMI: średnia Hipoglikemia: średnia	Zgodnie z rozdz. 7.2.3	Czas do intensyfikacji: 2 lata Interwencja: LAA	Do poziomu początkowego	Zgodnie z rozdz. 7.2.4.2	3,5%/5%
Górny przedział ufności dla zmiany HbA _{1c} (SA1)	40 lat	Koszt: NPH Dawka: 29,75 IU/d	HbA _{1c} górny CI BMI: średnia Hipoglikemia: średnia	Zgodnie z rozdz. 7.2.3	Czas do intensyfikacji: 2 lata Interwencja: LAA	Do poziomu początkowego	Zgodnie z rozdz. 7.2.4.2	3,5%/5%
Dolny przedział ufności dla zmiany HbA _{1c} (SA2)	40 lat	Koszt: NPH Dawka: 29,75 IU/d	HbA _{1c} dolny CI BMI: średnia Hipoglikemia: średnia	Zgodnie z rozdz. 7.2.3	Czas do intensyfikacji: 2 lata Interwencja: LAA	Do poziomu początkowego	Zgodnie z rozdz. 7.2.4.2	3,5%/5%
Górny przedział ufności dla zmiany BMI (SA3)	40 lat	Koszt: NPH Dawka: 29,75 IU/d	HbA _{1c} średnia BMI: górny CI Hipoglikemia: średnia	Zgodnie z rozdz. 7.2.3	Czas do intensyfikacji: 2 lata Interwencja: LAA	Do poziomu początkowego	Zgodnie z rozdz. 7.2.4.2	3,5%/5%
Dolny przedział ufności dla zmiany BMI (SA4)	40 lat	Koszt: NPH Dawka: 29,75 IU/d	HbA _{1c} średnia BMI: dolny CI Hipoglikemia: średnia	Zgodnie z rozdz. 7.2.3	Czas do intensyfikacji: 2 lata Interwencja: LAA	Do poziomu początkowego	Zgodnie z rozdz. 7.2.4.2	3,5%/5%

Scenariusz	Horyzont czasowy	Komparator	Wyniki zdrowotne	Utrata użyteczności związana z hipoglikemią i zmianą BMI	Intensyfikacja terapii	Zmiana BMI po zakończeniu leczenia DUL	Koszty leczenia powikłań	Dyskontowanie wyników zdr./kosztów
Górny przedział ufności dla częstości hipoglikemii (SA5)	40 lat	Koszt: NPH Dawka: 29,75 IU/d	HbA _{1c} średnia BMI: średnia Hipoglikemia: górny CI	Zgodnie z rozdz. 7.2.3	Czas do intensyfikacji: 2 lata Interwencja: LAA	Do poziomu początkowego	Zgodnie z rozdz. 7.2.4.2	3,5%/5%
Dolny przedział ufności dla częstości hipoglikemii (SA6)	40 lat	Koszt: NPH Dawka: 29,75 IU/d	HbA _{1c} średnia BMI: średnia Hipoglikemia: dolny CI	Zgodnie z rozdz. 7.2.3	Czas do intensyfikacji: 2 lata Interwencja: LAA	Do poziomu początkowego	Zgodnie z rozdz. 7.2.4.2	3,5%/5%
Czas do intensyfikacji 1 rok (SA7)	40 lat	Koszt: NPH Dawka: 29,75 IU/d	HbA _{1c} średnia BMI: średnia Hipoglikemia: średnia	Zgodnie z rozdz. 7.2.3	Czas do intensyfikacji: 1 rok Interwencja: LAA	Do poziomu początkowego	Zgodnie z rozdz. 7.2.4.2	3,5%/5%
Czas do intensyfikacji 5 lat (SA8)	40 lat	Koszt: NPH Dawka: 29,75 IU/d	HbA _{1c} średnia BMI: średnia Hipoglikemia: średnia	Zgodnie z rozdz. 7.2.3	Czas do intensyfikacji: 5 lat Interwencja: LAA	Do poziomu początkowego	Zgodnie z rozdz. 7.2.4.2	3,5%/5%
Horyzont czasowy 20 lat (SA9)	20 lat	Koszt: NPH Dawka: 29,75 IU/d	HbA _{1c} średnia BMI: średnia Hipoglikemia: średnia	Zgodnie z rozdz. 7.2.3	Czas do intensyfikacji: 2 lata Interwencja: LAA	Do poziomu początkowego	Zgodnie z rozdz. 7.2.4.2	3,5%/5%
Brak utraty użyteczności związanej z hipoglikemią (SA10)	40 lat	Koszt: NPH Dawka: 29,75 IU/d	HbA _{1c} średnia BMI: średnia Hipoglikemia: średnia	Hipoglikemia: brak utraty użyteczności BMI: zgodnie z rozdz. 7.2.3	Czas do intensyfikacji: 2 lata Interwencja: LAA	Do poziomu początkowego	Zgodnie z rozdz. 7.2.4.2	3,5%/5%

Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²
 - analiza ekonomiczna

Scenariusz	Horyzont czasowy	Komparator	Wyniki zdrowotne	Utrata użyte czności związana z hipoglikemią i zmianą BMI	Intensyfikacja terapii	Zmiana BMI po zakończeniu leczenia DUL	Koszty leczenia powikłań	Dyskontowanie wyników zdr./kosztów
Brak utraty użyte czności związanej ze zmianą BMI (SA11)	40 lat	Koszt: NPH Dawka: 29,75 IU/d	HbA _{1c} średnia BMI: średnia Hipoglikemia: średnia	Hipoglikemia: zgodnie z rozdz. 7.2.3 BMI: brak utraty użyte czności	Czas do intensyfikacji: 2 lata Interwencja: LAA	Do poziomu początkowego	Zgodnie z rozdz. 7.2.4.2	3,5%/5%
Dawka komparatora 40 IU/d (SA12)	40 lat	Koszt: NPH Dawka: 40 IU/d	HbA _{1c} średnia BMI: średnia Hipoglikemia: średnia	Zgodnie z rozdz. 7.2.3	Czas do intensyfikacji: 2 lata Interwencja: LAA	Do poziomu początkowego	Zgodnie z rozdz. 7.2.4.2	3,5%/5%
Dawka komparatora 18 IU/d (SA13)	40 lat	Koszt: NPH Dawka: 18 IU/d	HbA _{1c} średnia BMI: średnia Hipoglikemia: średnia	Zgodnie z rozdz. 7.2.3	Czas do intensyfikacji: 2 lata Interwencja: LAA	Do poziomu początkowego	Zgodnie z rozdz. 7.2.4.2	3,5%/5%
Koszt LAA w ramieniu komparatora (SA14)	40 lat	Koszt: LAA Dawka: 29,75 IU/d	HbA _{1c} średnia BMI: średnia Hipoglikemia: średnia	Zgodnie z rozdz. 7.2.3	Czas do intensyfikacji: 2 lata Interwencja: LAA	Do poziomu początkowego	Zgodnie z rozdz. 7.2.4.2	3,5%/5%
Koszt NPH jako intensyfikacja (SA15)	40 lat	Koszt: NPH Dawka: 29,75 IU/d	HbA _{1c} średnia BMI: średnia Hipoglikemia: średnia	Zgodnie z rozdz. 7.2.3	Czas do intensyfikacji: 2 lata Interwencja: NPH	Do poziomu początkowego	Zgodnie z rozdz. 7.2.4.2	3,5%/5%
Dyskontowanie 0%/0% (SA16)	40 lat	Koszt: NPH Dawka: 29,75 IU/d	HbA _{1c} średnia BMI: średnia Hipoglikemia: średnia	Zgodnie z rozdz. 7.2.3	Czas do intensyfikacji: 2 lata Interwencja: LAA	Do poziomu początkowego	Zgodnie z rozdz. 7.2.4.2	0%/0%

Scenariusz	Horyzont czasowy	Komparator	Wyniki zdrowotne	Utrata użyteczności związana z hipoglikemią i zmianą BMI	Intensyfikacja terapii	Zmiana BMI po zakończeniu leczenia DUL	Koszty leczenia powikłań	Dyskontowanie wyników zdr./kosztów
Koszty leczenia powikłań +20% (SA17)	40 lat	Koszt: NPH Dawka: 29,75 IU/d	HbA _{1c} średnia BMI: średnia Hipoglikemia: średnia	Zgodnie z rozdz. 7.2.3	Czas do intensyfikacji: 2 lata Interwencja: LAA	Do poziomu początkowego	Zgodnie z rozdz. 7.5.1	3,5%/5%
Koszty leczenia powikłań -20% (SA18)	40 lat	Koszt: NPH Dawka: 29,75 IU/d	HbA _{1c} średnia BMI: średnia Hipoglikemia: średnia	Zgodnie z rozdz. 7.2.3	Czas do intensyfikacji: 2 lata Interwencja: LAA	Do poziomu początkowego	Zgodnie z rozdz. 7.5.1	3,5%/5%
Zmiana BMI do poziomu obserwowanego dla komparatora (SA19)	40 lat	Koszt: NPH Dawka: 29,75 IU/d	HbA _{1c} średnia BMI: średnia Hipoglikemia: średnia	Zgodnie z rozdz. 7.2.3	Czas do intensyfikacji: 2 lata Interwencja: LAA	Do poziomu obserwowanego dla komparatora	Zgodnie z rozdz. 7.2.4.2	3,5%/5%

Aneks 7. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ²

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	[REDAKTOWANE]	tak
	b) analizę wrażliwości,	[REDAKTOWANE]	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 w wskazana we wniosku?	7.4.1, Aneks 4. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych - spis badań wykluczonych z analizy	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:	8	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8	tak

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8	tak
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 prognozy.	8	tak
zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	Aneks 2. Populacja - charakterystyka (populacja), 7.2.2 (wyniki zdrowotne), 7.2.3 (użyteczności), 7.2.4 (parametry kosztowe), 7.2.5 (inne postępowanie medyczne), 7.5 i Aneks 6. Deterministyczna analiza wrażliwości - scenariusze (analiza wrażliwości)	tak; parametry skuteczności przedstawiono oddzielnie w różnych tabelach ze względu na ich zróżnicowanie
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4 (perspektywa), 5 (horyzont czasowy), 7.1 (ogólne), 7.2.1 (populacja), 7.2.2 i 7.2.3 (parametry kliniczne - wyniki zdrowotne i użyteczność), 7.2.4 (parametry kosztowe), 7.3 (dyskontowanie), 7.5 (analiza wrażliwości), 7.6 (analiza prognozy)	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?	-	nie dotyczy
4 Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy

Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²
 - analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
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: <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%; margin-top: 5px;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%; margin-top: 5px;"></div>	
6	<p>Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urządowa 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.</p> <p>Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:</p> <p>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,</p> <p>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;</p> <p>kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której w współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?</p>	<p>nie dotyczy</p> <p>nie dotyczy</p> <p>nie dotyczy</p>
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?	7.3, 8 tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
8	Czy jeżeli w 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?	7.4.2, Aneks 5. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.5, Aneks 6. Deterministyczna analiza wrażliwości - scenariusze	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.5, Aneks 6. Deterministyczna analiza wrażliwości - scenariusze	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?		tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 8.1.1, 8.2.1	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 8.1.2, 8.2.2	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 kwereń przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby donieśń naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	7.4.1.1, 7.4.1.2, 7.4.2.1, 7.4.2.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		

Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA1c \geq 8% oraz BMI \geq 35 kg/m²
 - analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji.	Piśmiennictwo	
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	













SA - deterministyczna analiza wrażliwości; PSA - probabilistyczna analiza wrażliwości.

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.	16
.....	19
.....	20
Tab. 4. Wyniki porównania skuteczności dulaglutynu i insuliny glargine/insuliny NPH/długodziałających analogów insulin w całkowitej populacji chorych z badania AWARD-2.....	36
Tab. 5. Wejściowe wartości użyteczności stanów zdrowotnych w modelu.	38
Tab. 6. Koszt leków przeciwcukrzycowych i igieł oraz pasków i lancetów do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystanych w niniejszej analizie (PLN).....	41
Tab. 7. Roczny koszt dulaglutynu, komparatorów, intensywnej insulinoterapii wraz z leczeniem skojarzonym, igłami oraz paskami i lancetami do oznaczania stężenia glukozy we krwi (PLN).....	42
Tab. 8. Łączny koszt leczenia powikłań cukrzycowych.....	44
Tab. 9. Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (<i>other management</i>).....	46
Tab. 10. Współczynniki R ² w ramach przeprowadzonej walidacji na podstawie publikacji McEwan 2014. ⁴³	48
Tab. 11. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania dulaglutynu w systemie bazy MEDLINE (<i>PubMed</i>) do dnia 21.03.2017 r.....	50
Tab. 12. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania dulaglutynu w systemie bazy EMBASE do dnia 21.03.2017 r.....	51
Tab. 13. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania dulaglutynu w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 21.03.2017 r.	51
Tab. 14. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania dulaglutynu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 21.03.2017 r.	52
Tab. 15. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania dulaglutynu w systemie bazy <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> do dnia 21.03.2017 r.....	52
Tab. 16. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (<i>PubMed</i>) do dnia 22.03.2017 r.....	54
Tab. 17. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE do dnia 22.03.2017 r.....	55
Tab. 18. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 22.03.2017 r.....	55
Tab. 19. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	59
Tab. 20. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia cd.	61
Tab. 21. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia cd2.	63
Tab. 22. Koszty leczenia powikłań cukrzycowych – analiza wrażliwości.	68
.....	73
.....	74
.....	76

.....	81
.....	82
.....	83
.....	84
.....	88
.....	90
.....	91
.....	92
.....	96
.....	98
.....	99
.....	100
.....	104
.....	117
Tab. 40. Charakterystyka populacji chorych uwzględnionych w modelu.....	119
Tab. 41. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.....	122
Tab. 42. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	123
Tab. 43. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	125
Tab. 44. Scenariusze analizy wrażliwości.....	127

Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu CORE. ⁹	33
Ryc. 2. Wykres scatterplot rozrzutu wyników obserwowanych i przewidywanych w modelu we wszystkich symulacjach dla poszczególnych badań.	49
	78
	79
	80
	86
	87
	88
	94
	95
	96
	102
	103
	104
Ryc. 15. Struktura modelu CORE.	118

Piśmiennictwo

¹ Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf [dostęp 15.03.2017 r.]

² Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf [dostęp 15.03.2017 r.]

³ ██████████ Dulaglutyd (Trulicity®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika z poziomem HbA_{1c} ≥ 8% oraz BMI ≥ 35 kg/m². Analiza kliniczna. Warszawa, kwiecień 2017.

⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego: Trulicity®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002825/WC500179470.pdf [dostęp 06.03.2017 r.]

⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne-1/obwieszczenie-z-dnia-23-lutego-2017-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2017-r/> [dostęp 26.02.2017 r.]

⁶ 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. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 24.03.2017 r.]

⁷ Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. Warszawa, dnia 9 września 2016 r. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20160001456&min=1> [dostęp 04.01.2017 r.]

⁸ IMS CORE Diabetes Model. <http://www.core-diabetes.com/Index.aspx?Page=About> [dostęp 20.03.2017 r.]

⁹ Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM. The CORE Diabetes Model: Projecting Long-term Clinical Outcomes, Costs and Costeffectiveness of Interventions in Diabetes Mellitus (Types 1 and 2) to Support Clinical and Reimbursement Decision-making. *Curr Med Res Opin* 2004;20:5-26.

- ¹⁰ Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lammert M, Spinas GA. Validation of the CORE Diabetes Model. *Curr Med Res Opin* 2004;20(Suppl 1):27-40.
- ¹¹ Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care*. 2015 Dec;38(12):2241-9.
- ¹² AOTMiT. Lantus. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Sierpień 2014. 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 16.03.2017 r.]
- ¹³ AOTMiT. Levemir. Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir (insulina detemir) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Wrzesień 2014. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AWA/176_AWA_OT_4350_28_Levemir_isulina_detemir_cukrzyca_2_BIP.pdf [dostęp 16.03.2017 r.]
- ¹⁴ AOTMiT. Invokana. Analiza weryfikacyjna. Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Invokana (kanagliflozyna) w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2. Sierpień 2014. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/156/AWA/156_AWA_OT-4350_27_INVOKANA_\[kanagliflozyna\]_cukrzyca_typu_2_2014.08.29.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/156/AWA/156_AWA_OT-4350_27_INVOKANA_[kanagliflozyna]_cukrzyca_typu_2_2014.08.29.pdf) [dostęp 16.03.2017 r.]
- ¹⁵ Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia. Przeciętne dalsze trwania życia w latach 1950-2015. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [dostęp 20.03.2017 r.]
- ¹⁶ ATC/DDD Index 2017. WHO. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp 20.03.2017 r.]
- ¹⁷ IMS CORE Diabetes Model. <http://www.core-diabetes.com/login.asp> [dostęp 20.03.2017 r.]
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ Andel M, Grzeszczak W, Michalek J, Medvescek M, Norkus A, Rasa I, Niewada M, Kamiński B, Kraml P, Madacsy L; DEPAC Group. A multinational, multi-centre, observational, cross-sectional survey assessing diabetes secondary care in Central and Eastern Europe (DEPAC Survey). *Diabet Med*. 2008 Oct;25(10):1195-203.
- ²⁰ Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.1. Kraków 2014. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AW/AW_3_AE_Levemir_2014.09.05.pdf [dostęp 21.03.2017 r.]
- ²¹ Savage S. The CORE Diabetes Model: Projecting Long-Term Clinical Outcomes, Costs and Cost-Effectiveness of Interventions in Diabetes Mellitus (Types 1 and 2) to Support Clinical and Reimbursement Decision- Making. http://www.redorbit.com/news/health/101759/the_core_diabetes_model_projecting_longterm_clinical_outcomes_costs_and/ [dostęp 21.03.2017 r.]

²² The IMS CORE Diabetes Model User Guide. A Guide to Preparing and Performing Analyses Using the IMS CORE Diabetes Model. Version Number: 2.0. http://www.core-diabetes.com:8080/help/cdm_user_guide_v85.pdf [dostęp 20.03.2017 r.]

²³ Główny Urząd Statystyczny. Obszary tematyczne. Ludność. Trwanie życia. Tablice trwania życia 1990-2015. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [dostęp 01.02.2017 r.]

²⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 212/2014 z dnia 8 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Lantus (insulin glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml oraz Lantus (insulin glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2.

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/REK/RP_212_2014_Lantus.pdf [dostęp 24.03.2017 r.]

²⁵ Matza L.S, Boye K.S, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr J.M., et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Quality of life research* 2007;16(7):1251-65.

²⁶ Bagust A, McEwan P. Guidelines for Computer Modeling of Diabetes and Its Complications Response to American Diabetes Association Consensus Panel. *Diabetes care* 2005;28(2):500.

²⁷ Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-listopad 2016). <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp 26.02.2017 r.]

²⁸ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia kliniczna* 2017, tom 3, Suplement A.

²⁹ Indeks leków Medycyny Praktycznej. Kwas acetylosalicylowy. <http://indeks.mp.pl/leki/subst.php.html?id=472> [dostęp 01.02.2017 r.]

³⁰ Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsu-mpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsu-mpcyjnych-w-latach-1950-2014/> [dostęp 16.03.2017 r.]

³¹ Minshall ME, Oglesby AK, Wintle ME, Valentine WJ, Roze Sp, Palmer AJ. Estimating the long-term cost-effectiveness of exenatide in the United States: an adjunctive treatment for type 2 diabetes mellitus. *Value in Health* 2008;11(1):22-33.

³² Saaddine JB, Cadwell B, Gregg EW, Engelgau MM, Vinicor F, Imperatore G, et al. Improvements in diabetes processes of care and intermediate outcomes: United States, 1988-2002. *Annals of Internal Medicine* 2006;144(7):465-74.

³³ Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *The Lancet* 2010;376(9739):419-30.

- ³⁴ McMullin J et al. Glycemic control in the ICU: a multicenter survey. *Intensive Care Med.* 2004;30(5):798-803.
- ³⁵ Lyon KC. The Case for Evidence in Wound Care: Investigating Advanced Treatment Modalities in Healing Chronic Diabetic Lower Extremity Wounds. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2008;35(6):585-590.
- ³⁶ Malone JM, Snyder M, Anderson G, Bernhard VM, Holloway GA, Bunt TJ. Prevention of amputation by diabetic education. *The American journal of surgery* 1989;158(6):520-4.
- ³⁷ Kantor J, Margolis DJ: Treatment options for diabetic neuropathic foot ulcers: a cost-effectiveness analysis. *Dermatol Surg* 2001, 27(4):347-351
- ³⁸ Lopez-Bastida J, Cabrera-Lopez F, Serrano-Aguilar P. Sensitivity and specificity of digital retinal imaging for screening diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2007 Apr;24(4):403-7.
- ³⁹ Cortes S.L, Martinez R.H, Hernandez J.L, et al. Utility of the Dipstick Micraltest II in the screening of microalbuminuria of diabetes mellitus type 2 and essential hypertension. *Revista de Investigacion Clinica* 2006;58(3):190-7.
- ⁴⁰ Foos V, Palmer JL, Grant D, i in. Long-Term Validation of the IMS CORE Diabetes Model in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Value in Health.* 2012; 15(7):A470-A470.
- ⁴¹ Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabetes care.* 2007; 30(6):1638-1646.
- ⁴² Palmer AJ, The Mount Hood 5 Modeling Group. Computer Modeling of Diabetes and Its Complications: A Report on the Fifth Mount Hood Challenge Meeting. *Value in Health.* 2013; 16(4):670-685.
- ⁴³ McEwan P, Foos V, Palmer JL, Lamotte M, Lloyd A, Grant D. Validation of the IMS CORE Diabetes Model. *Value Health.* 2014 Sep;17(6):714-24.
- ⁴⁴ Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
- ⁴⁵ Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009;169(14):1307-16.
- ⁴⁶ Turner RC, Holman RR, Cull CA, et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- ⁴⁷ Holman RR, Paul SK, M Bethel A, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89.
- ⁴⁸ Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Gerstein HC, Miller ME, et al., Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.

- ⁴⁹ Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1575.
- ⁵⁰ Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- ⁵¹ Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular endpoints in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.
- ⁵² Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-39.
- ⁵³ Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;378(9786):156-67.
- ⁵⁴ Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial-blood pressure lowering arm (ASCOT-bpla): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
- ⁵⁵ Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685-96.
- ⁵⁶ Cost-Effectiveness Analysis Registry. CEAR.
<http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/Home.aspx> [dostęp 21.03.2017 r.]
- ⁵⁷ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters.
<http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [dostęp 20.03.2017 r.]
- ⁵⁸ 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.
- ⁵⁹ 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).
- ⁶⁰ Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html> [dostęp 24.03.2017 r.]
- ⁶¹ Główny Urząd Statystyczny. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsu-mpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsu-mpcyjnych-w-latach-1950-2014/> [dostęp 16.03.2017 r.]
-

⁶² World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2015; Poland. World Health Organization 2015.
http://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/pol.pdf [dostęp 18.04.2017 r.]

⁶³ World Lung Foundation. The Tobacco Atlas. World Lung Foundation 2014 [2017 Feb 1].
<http://www.tobaccoatlas.org/topic/cigarette-use-globally/> [dostęp 18.04.2017 r.]

⁶⁴ World Health Organization. Global Alcohol Report: Poland. World Health Organization 2014 [2017 Jan 25].
http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/pol.pdf [dostęp 18.04.2017 r.]

⁶⁵ Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int* 2006 Jun;69(11):2057-63.

⁶⁶ Ambrosius WT, Danis RP, Goff DC, Greven CM, Gerstein HC, Cohen RM, et al. Lack of association between thiazolidinediones and macular edema in type 2 diabetes: the ACCORD eye substudy. *Archives of ophthalmology* 2010;128(3):312-8.

⁶⁷ Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014;121(12):2443-51.