



# Semaglutyd (Ozempic<sup>®</sup>) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2019

**Autorzy**

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

**Dane kontaktowe**

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

**Konflikt interesów**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

**Zamawiający**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>8</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....</b>	<b>10</b>
<b>3 Strategia analityczna.....</b>	<b>13</b>
<b>4 Perspektywa .....</b>	<b>14</b>
<b>5 Horyzont czasowy .....</b>	<b>15</b>
<b>6 Technika analityczna .....</b>	<b>16</b>
<b>7 Model CORE .....</b>	<b>17</b>
7.1 Opis modelu .....	17
7.1.1 Struktura modelu.....	19
7.1.2 Submodele .....	23
7.2 Parametry.....	25
7.2.1 Populacja .....	25
7.2.2 Wyniki zdrowotne.....	26
7.2.3 Użyteczność stanów zdrowia .....	30
7.2.4 Parametry kosztowe.....	32
7.2.4.1 Koszty terapii.....	32
7.2.4.2 Koszty leczenia powikłań .....	35
7.2.5 Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy.....	38
7.3 Dyskontowanie .....	40
7.4 Walidacja modelu .....	40
7.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	42
7.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia .....	43
7.4.2.1 Przegląd Beaudet 2014 .....	58
7.5 Analiza wrażliwości .....	60
7.5.1 Deterministyczne analizy wrażliwości .....	60
7.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	64
7.6 Analiza progowa .....	64
<b>8 Wyniki analizy .....</b>	<b>66</b>
8.1 Semaglutyd 1 mg.....	66
8.1.1 Analiza podstawowa.....	66
8.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości .....	69
8.1.3 Analiza progowa .....	71

---

8.2	Semaglutyd 0,5 mg .....	72
8.2.1	Analiza podstawowa .....	72
8.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	76
8.2.3	Analiza progowa .....	78
<b>9</b>	<b>Wyniki analizy</b> .....	<b>80</b>
9.1	Semaglutyd 1 mg .....	80
9.1.1	Analiza podstawowa .....	80
9.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	83
9.1.3	Analiza progowa .....	85
9.2	Semaglutyd 0,5 mg .....	86
9.2.1	Analiza podstawowa .....	86
9.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	90
9.2.3	Analiza progowa .....	92
<b>10</b>	<b>Ograniczenia</b> .....	<b>94</b>
<b>11</b>	<b>Dyskusja</b> .....	<b>97</b>
<b>12</b>	<b>Wyniki końcowe</b> .....	<b>99</b>
<b>13</b>	<b>Podsumowanie i wnioski</b> .....	<b>101</b>
<b>Aneksy</b> .....		<b>104</b>
Aneks 1.	Struktura modelu CORE .....	104
Aneks 2.	Populacja - charakterystyka .....	105
Aneks 3.	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	108
Aneks 4.	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia .....	112
Aneks 5.	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ <sup>12</sup> .....	121
<b>Spis rysunków</b> .....		<b>124</b>
<b>Spis tabel</b> .....		<b>126</b>
<b>Piśmiennictwo</b> .....		<b>128</b>

---

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BC</b>	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i> )
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
<b>BDR</b>	retinopatia nieproliferacyjna (ang. <i>background diabetic retinopathy</i> )
<b>CDM</b>	CORE Diabetes Model
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CTR</b>	Clinical Trial Report
<b>DCCT</b>	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
<b>DDD</b>	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily doses</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz grupy EuroQol (ang. <i>European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire</i> )
<b>GLA</b>	insulina glargine
<b>GLP-1</b>	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i> )
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	hemoglobina glikowana
<b>HDL</b>	frakcje lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<b>IU</b>	jednostka międzynarodowa (ang. <i>International Unit</i> )
<b>LAA</b>	długodziałające analogi insuliny (ang. <i>long acting insulin analogues</i> )
<b>LDL</b>	frakcje lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i> )
<b>LYG</b>	rok życia (ang. <i>life-year</i> )
<b>MET</b>	metformina
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NPH</b>	insulina izofanowa (ang. <i>neutral protamine Hagedorn</i> )
<b>OAD</b>	doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral anti-diabetic drugs</i> )
<b>PDD</b>	przepisana dawka dobową (ang. <i>prescribed daily dose</i> )
<b>PDR</b>	retinopatia proliferacyjna (ang. <i>proliferative diabetic retinopathy</i> )
<b>PSA</b>	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analyses</i> )
<b>PVD</b>	schorzenia naczyń obwodowych (ang. <i>proliferal vascular disease</i> )
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
<b>SA</b>	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i> )
<b>SBP</b>	skurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SEM</b>	semaglutyd
<b>SUL</b>	pochodna sulfonylomocznika
<b>TC/T-CHOL</b>	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i> )
<b>UKPDS</b>	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania semaglutylidu (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z HbA<sub>1c</sub> ≥8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥35 kg/m<sup>2</sup> oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa, lub choroba naczyń obwodowych, lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).

Komparatorem dla semaglutylidu jest insulinoterapia prosta z zastosowaniem insuliny bazowej, tj. insuliny NPH (przy skrajnie konserwatywnym założeniu takiej samej skuteczności jak dla insuliny glargine). W ramach analizy wrażliwości przedstawiono także porównanie z długodziałającymi analogami insuliny (insulina glargine, insulina detemir).

### Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model udostępniony przez ██████████ - *IMS Core Diabetes Model*. Model został opracowany przez *CORE Center for Outcomes Research GmbH* (IMS Health, Bazylea, Szwajcaria) i jest platformą analityczną wykorzystywaną do modelowania długoterminowych wyników klinicznych, kosztów oraz współczynników kosztów-użyteczności stosowanych terapii w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2. Zastosowany model (zwalidowany i opublikowany) uwzględnia wyjściową charakterystykę kohort pacjentów, historię powikłań, obecne i przyszłe postępowanie w leczeniu cukrzycy wraz z leczeniem towarzyszącym, badania przesiewowe oraz zmiany w parametrach fizjologicznych zachodzące w czasie. Pozwala na oszacowanie rozwoju powikłań, średniej długości życia, QALY i całkowitych kosztów leczenia populacji.

### Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Analizowaną populację stanowili dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z HbA<sub>1c</sub> ≥8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy, z BMI ≥35 kg/m<sup>2</sup> oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Z uwagi na ograniczenia danych dotyczących charakterystyki i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej populacji chorych, populację podstawową analizy stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 włączeni do badania SUSTAIN 4, jako populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej. W analizie przyjęto dożywni (50-letni) horyzont czasowy. Semaglutyd porównywano z 2 komparatorami: insuliną NPH (analiza podstawowa) i długodziałającymi analogami insuliny (analiza wrażliwości). Analizowane leki stosowane były przez okres 3 lat. Po tym okresie u wszystkich chorych następowała intensyfikacja terapii (insulinoterapia w dawce 40 IU/d). Charakterystyka populacji wejściowej oraz wskaźniki skuteczności zostały przyjęte z badania klinicznego SUSTAIN 4. W porównaniu semaglutylidu z insuliną NPH i długodziałającymi analogami insuliny przyjęto skrajnie konserwatywne założenie o takiej samej skuteczności insuliny NPH i insuliny glargine oraz insuliny detemir i insuliny glargine. Parametry dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu CORE. Parametry kosztowe oszacowano specyficznie dla polskiego systemu ochrony zdrowia. Wyniki analizy przedstawiono dla ██████████

[Redacted text block]

Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

**Wyniki**

Poniżej zestawiono wyniki analizy [Redacted text block]

**Wyniki dla semaglutylu (SEM) 1 mg w porównaniu z insuliną NPH:**

[Redacted text block]

**Wyniki dla semaglutylu (SEM) 0,5 mg w porównaniu z insuliną NPH:**

[Redacted text block]

## Wnioski

Dla warunków określonych w modelu semaglutyd jest lekiem, który przynosi pacjentowi korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość. Otrzymany koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wskazuje, [REDACTED]

Aktualnie leczenie semaglutydem nie jest finansowane w Polsce. Finansowanie semaglutydu w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, jako najnowszego leku z grupy analogów GPL-1 umożliwi dostęp do nowoczesnej i rekomendowanej klinicznie oraz refundacyjnie grupy leków (m.in. pozytywne oceny leków z tej grupy przez Agencję Oceny Technologii Medycznych). Dostęp do terapii semaglutydem będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez chorych alternatywę dla aktualnie dostępnego leczenia codziennymi wstrzyknięciami insuliny. [REDACTED]



## 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania semaglutylu (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z HbA1c  $\geq$  8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).

Komparatorem dla semaglutylu jest insulinoterapia prosta (przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej, tj. insuliny NPH). Podstawowy komparator dla semaglutylu stanowi insulina NPH (przy skrajnie konserwatywnym założeniu takiej samej skuteczności jak dla insuliny glargine, patrz *Analiza kliniczna*<sup>1</sup>), ze względu na refundację długodziałających analogów insuliny w cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq$  8% oraz w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (tj. „druga linia leczenia”).

Szczegółowy opis wyboru komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce i skutecznością leków przedstawiono w rozdz. 3.3 *Analizy Problemu Decyzyjnego*.<sup>2</sup>

W Tab. 1 poniżej 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 oraz pochodnej sulfonilomocznika, z HbA1c $\geq 8\%$ potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).
interwencja (I)*	semaglutyd (Ozempic®, ██████████)
komparator (C)*	<ul style="list-style-type: none"> <li>insulina NPH**</li> </ul>
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> <li>płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>perspektywa wspólna płatnika publicznego i chorego</li> </ul>
horyzont czasowy	dożywotni horyzont analizy (50 lat)
parametry	skuteczność i bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>na podstawie badań klinicznych (patrz Analiza kliniczna<sup>1</sup>);</li> </ul> koszty: <ul style="list-style-type: none"> <li>bezpośrednie koszty medyczne</li> </ul>
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)</li> <li>koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)</li> </ul>

LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); \* w leczeniu zintensyfikowanym w skojarzeniu z OAD; przez nową ścieżkę zintensyfikowanego leczenia rozumiane jest 3-letnie leczenie semaglutydem lub komparatorem, po czym leczenie pacjenta intensyfikowane jest poprzez zmianę dotychczasowej terapii na leczenie insuliną w dawce 40 IU/d; \*\* zgodnie z opisem w tekście.

## 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Ozempic® ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z poziomem HbA1c  $\geq 8\%$  potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA), dla 3 dostępnych prezentacji leku:

[Redacted text block]

We wnioskowanym wskazaniu obecnie nie ma leków refundowanych o tej samej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do semaglutynu (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.<sup>3,4</sup>

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do semaglutynu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

W Analizie klinicznej wykazano dodatkowe efekty zdrowotne semaglutynu w porównaniu do dotychczas refundowanych terapii insuliną głargine (i pośrednio insuliną NPH) - spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy dające podstawy do utworzenia nowej grupy limitowej.

Semaglutyd jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.

**W związku z powyższym, wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej.**

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.<sup>4</sup>

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 11 września 2018 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2019 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2019 roku ustalono na 2 250 PLN.<sup>5</sup>

Koszt miesięcznej terapii lekiem Ozempic®

[Redacted content]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia re-fundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”<sup>4</sup>

**Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości semaglutylu nad technologiami alternatywnymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (patrz. Analiza kliniczna<sup>1</sup>), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.**

### 3 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model udostępniony przez producenta leku - *IMS Core Diabetes Model* (CDM). Model został opracowany przez *CORE Center for Outcomes Research GmbH* (IMS Health, Bazylea, Szwajcaria) i 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.<sup>6,7,8,9,10</sup>

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi oraz charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z badania klinicznego SUSTAIN 4<sup>11</sup> dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*.<sup>1</sup> 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.

## 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,<sup>12</sup> 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.

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).<sup>13</sup>

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

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

## 5 Horyzont czasowy

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.”<sup>8</sup>

W celu włączenia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w modelu założono 50-letni horyzont czasowy (tj. odpowiadający horyzontowi dożywotniemu). Ze względu na niepewny charakter parametru, w ramach analizy wrażliwości testowano skrócenie horyzontu czasowego analizy o połowę, zgodnie z analizą ekonomiczną dla liraglutynu.<sup>14</sup>

Zgodnie z danymi GUS na 2017 rok przeciętny czas trwania życia mężczyzn i kobiet w Polsce wynosi odpowiednio 74 lata i 82 lata.<sup>15</sup> Biorąc pod uwagę fakt, że chorzy wchodzi do modelu w wieku 56,5 lat (populacja całkowita) zgodnie z badaniem SUSTAIN 4, uznano 50-letni horyzont czasowy za wystarczający w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych (tj. odpowiadający horyzontowi dożywotniemu). Założono, że jest to okres wystarczający do uchwycenia pozostałego czasu życia pacjentów z cukrzycą typu 2.

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 zostały wyróżnione 2 etapy. Pierwszy, 3-letni etap obserwacji jest związany z podawaniem semaglutynu lub komparatora u pacjentów z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych dwoma doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Ze względu na postępujący charakter choroby, przyjęto, że po 3 latach leczenia semaglutynem lub komparatorem, zostanie on zastąpiony insuliną (różne insuliny - przyjęto średnią ważoną udziałem NFZ<sup>16</sup> dla preparatów refundowanych w Polsce) w dawce 40 IU/d (zdefiniowana dawka dobową, ang. *defined daily doses*, DDD, zgodnie ze Światową Organizacją Zdrowia, ang. *World Health Organization*, WHO<sup>17</sup>) stosowaną dożywotnio (bez skojarzenia z OAD; drugi etap). W analizie wrażliwości przyjęto zmianę leczenia po 5 latach (zgodnie z analizą ekonomiczną dla liraglutynu).<sup>14</sup>



## 6 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności oraz analiza kosztów-efektywności.

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

## 7 Model CORE

Cukrzyca i jej powikłania, ze względu na dużą zachorowalność i śmiertelność, stanowią ogromne obciążenie dla systemu ochrony zdrowia. Powikłania cukrzycy wynikające z niedostatecznej kontroli glikemii ujawniają się dopiero w późniejszej fazie choroby, stanowiąc bezpośrednią przyczynę śmierci i generując znaczną część kosztów. Stąd istotnym problemem jest właściwe podejście do leczenia cukrzycy, które zmniejszy liczbę powikłań lub odsunie w czasie ich pojawienie się (tj. prewencja pierwotna, interwencje wtórne w celu zapobiegania rozwojowi powikłań mikronaczyniowych, neuropatycznych i sercowo-naczyniowych, interwencje trzeciorzędowe u pacjentów z wcześniejszymi powikłaniami, w celu zapobiegania ich dalszemu rozwojowi).

Przeprowadzono jedynie kilka istotnych badań epidemiologicznych lub prób klinicznych, których celem było zbadanie historii naturalnej choroby oraz wpływu zastosowanych interwencji na koszty, jakość życia i wyniki zdrowotne. W dwóch głównych badaniach dotyczących odległych w czasie wyników w leczeniu cukrzycy (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*, UKPDS,<sup>18</sup> stanowiące podstawę modelowania w rozpatrywanym modelu, i *Diabetes Control and Complications Trial*, DCCT<sup>19</sup>) użyto zastępczych punktów końcowych do oszacowania tych wyników. Badania te dostarczają silnych dowodów dotyczących powiązania surogatów (takich jak poziom hemoglobiny glikowanej oraz skurczowe ciśnienie tętnicze) z rozwojem odległych w czasie powikłań cukrzycowych. Ze względu na brak dostępnych danych z randomizowanych badań klinicznych dotyczących odległych w czasie wyników, badania obserwacyjne stanowią punkt wyjścia do konstrukcji modelu symulacji wyników zdrowotnych i danych ekonomicznych. 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. *CORE Diabetes Model* stanowi wielopłaszczyznową internetową aplikację stworzoną do modelowego ujęcia kluczowych aspektów cukrzycy typu 2, wykorzystującą modele Markowa (symulację Monte Carlo ze zmiennymi śledzącymi) z cyklami rocznymi.

### 7.1 Opis modelu

Modelem zastosowanym w analizie jest *CORE Diabetes Model* (CDM).<sup>8</sup> Jest to wielokrotnie zwalidowana, interaktywna symulacja używana do przewidywania długoterminowych wyników zdrowotnych, kosztów oraz opłacalności kosztowej terapii. Uwzględnia ona wyjściową charakterystykę kohorty pacjentów, historię powikłań, obecne i przyszłe postępowanie w leczeniu cukrzycy (tzw. *management*) wraz z leczeniem towarzyszącym, badania przesiewowe oraz zmiany w parametrach fizjologicznych zachodzące w czasie. Pozwala na oszacowanie rozwoju powikłań, średniej długości życia, QALY i całkowitych kosztów leczenia populacji.

*CORE Diabetes Model* stanowi wielopłaszczyznową internetową aplikację połączoną z obliczeniowym modelem matematycznym i bazą danych w języku SQL (ang. *structured query language*), umieszczoną na serwerze centralnym. Aby mieć dostęp online do modelu, należy wykupić licencję w *Center for Outcomes Research* (CORE), które odpowiada za jego

stworzenie. Na strukturę modelu (patrz Aneks 1. Struktura modelu CORE) składają się: interfejs użytkownika, baza danych wejściowych, procesor oraz baza danych wyjściowych.

Poprzez zaprogramowany w języku HTML (ang. *hypertext markup language*) interfejs użytkownika można wprowadzić zgodne ze specyfikacją ustawienia, aby określić typ analizy (m.in. mikrosymulacja lub analiza typu *bootstrap*, z zamkniętą kohortą lub z zamkniętą kohortą z danymi z poziomu pacjenta, analiza wrażliwości) oraz zaobserwować wyniki analizy. Użytkownik może zdefiniować charakterystykę kohorty (lub użyć już istniejącej w modelu), określić terapie i specyficzne, w zależności od uwarunkowań lokalnych, ścieżki terapeutyczne, jak również koszty i dane kliniczne. Użytkownik wybiera także właściwy silnik ryzyka (*the United Kingdom Prevention of Diabetes Study*, UKPDS lub *Framingham* dla powikłań sercowo-naczyniowych) i sposób prezentacji danych (tabelaryczny, graficzny).

Podstawowym założeniem analizy jest przyjęcie podejścia tzw. zintensyfikowanego leczenia, które imituje ścieżkę terapeutyczną bardziej realistycznie niż dożywnie stosowanie jakiegokolwiek 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.

Do oszacowania współczynnika kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej z badania odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego (patrz *Analiza kliniczna*<sup>1</sup>). Zgodnie z wynikami przeglądu do dnia 10 grudnia 2018 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne SUSTAIN 4 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania semaglutynu w bezpośrednim porównaniu z insuliną glargine (GLA) w docelowej populacji chorych.<sup>11</sup> Charakterystykę badania oraz ocenę skuteczności i bezpieczeństwa semaglutynu i insuliny glargine w oparciu o to badanie przedstawiono odpowiednio w rozdz. 4, 5 i 6 w *Analizie klinicznej*.<sup>1</sup> Algorytm leczenia w badaniu zebrano w Tab. 4 poniżej.

Włączone badanie było prospektywnym kontrolowanym badaniem randomizowanym bez zaślepienia, w którym populację stanowili chorzy z cukrzycą typu 2, którzy wcześniej nie byli leczeni insuliną i którzy 90 dni przed wizytą przesiewową przyjmowali stałą dawkę metforminy w monoterapii lub w połączeniu z sulfonylomocznikiem. W badaniu semaglutyd i insulinę glargine stosowano jako lek dodany do metforminy (48%) lub metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika (52%).

**Tab. 4. Schematy stosowane w badaniu SUSTAIN 4.**

Badanie	Dawka SEM, mg	Leki, do których do dawano terapie (dawki dobowe)	Komparator, dawka dobową
SUSTAIN 4	0,5 mg	MET ( $\geq 1,5$ g/d) z lub bez SUL ( $\geq$ połowa dawki maksymalnej)	GLA, 29,2 IU (średnia*)
SUSTAIN 4	1 mg	MET ( $\geq 1,5$ g/d) z lub bez SUL ( $\geq$ połowa dawki maksymalnej)	GLA, 29,2 IU (średnia*)

SUL - pochodna sulfonylomocznika; \* dawkowanie zgodnie z protokołem badania SUSTAIN 4.<sup>11</sup>

### 7.1.1 Struktura modelu

W strukturze modelu CORE można wyróżnić: interfejs użytkownika, bazę danych wejściowych, procesor oraz bazę danych wyjściowych.

Baza danych wejściowych zawiera dane określone przez użytkownika, jak również te już istniejące, pochodzące z domyślnych wartości modelu. Składają się na nią, wykorzystywane później w obliczeniach w każdej symulacji, dane epidemiologiczne kohorty, dane kliniczne, dane dotyczące stosowanych opcji terapeutycznych oraz dane ekonomiczne.

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

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

wyjściowych czynników ryzyka, jak:

- poziom hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>),
- skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *systolic blood pressure*, SBP),
- cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*, TC lub T-CHOL),
- frakcje lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*, HDL),
- frakcje lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*, LDL),
- poziom triglicerydów (TG lub TRIG),
- wskaźnik masy ciała (BMI),
- liczba papierosów wypalonych na dzień (oraz odsetek osób palących papierosy),
- spożycie alkoholu,

a także wyjściowych powikłań. Do powikłań tych należą:<sup>1</sup>

- powikłania sercowo-naczyniowe: zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*, MI), choroba wieńcowa, schorzenia 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),
- dysfunkcje nerek: mikroalbuminuria (ang. *microalbuminuria*, MA), białkomocz ogólny (ang. *gross proteinuria*, GRP) i krańcowe stadium choroby nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD),
- retinopatia: proliferacyjna (ang. *proliferative diabetic retinopathy*, PDR) lub nieproliferacyjna (ang. *background diabetic retinopathy*, BDR) i utrata wzroku (ang. *severe vision loss*, SVL),
- obrzęk plamki żółtej (ang. *macular edema*, ME),
- zaćma,
- zespół stopy cukrzycowej (zakażone lub niezakażone owrzodzenie, zgorzel, owrzodzenie i stan po jego leczeniu i amputacji),

---

<sup>1</sup> W modelu istnieje dodatkowo możliwość uwzględnienia depresji.

- powikłania neuropatyczne.

W modelu istnieje również możliwość uwzględnienia danych z poziomu pacjenta (ang. *patient-level data*) - moduł niewykorzystywany w niniejszej analizie ze względu na brak dostępności charakterystyk wyjściowych dla poszczególnych pacjentów.

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

Baza danych dotyczących sposobu leczenia zawiera dane o ścieżkach terapeutycznych, efektach leczenia i zmianach w każdym parametrze fizjologicznym w symulacji w następstwie leczenia i/lub postępowania z pacjentem. Progresja parametrów fizjologicznych określana jest w modelu na podstawie równań lub danych z opublikowanych źródeł aktualizowanych i gromadzonych przez autorów modelu.

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).

Postępowanie w leczeniu cukrzycy (tzw. *management*) wraz z leczeniem towarzyszącym obejmują m.in. odsetki pacjentów poddawanych programom prewencyjnym, parametry dokładności testów diagnostycznych - czułość, swoistość - stosowanych z związku z powikłaniami cukrzycy. Przyjęto je zgodnie z domyślnymi wartościami modelu CORE (*'CORE Default v.9.0'*; wartości spójne z przyjętymi w analizie ekonomicznej dla dulaglutynu<sup>20</sup>).

Baza danych ekonomicznych (ang. *economics*) zawiera dane używane do opracowania analiz ekonomicznych. Dotyczą one kosztów bezpośrednich (kosztów leczenia powikłań oraz kosztów postępowania w cukrzycy, w tym stosowanych leków) oraz pośrednich (opartych na metodzie kapitału ludzkiego - dane nieuwzględnione w analizie ze względu na brak danych), stóp dyskontowych (oddzielnie dla wyników kosztowych i klinicznych) i danych związanych z jakością życia (użyteczność/utrata użyteczności towarzysząca stanom chorobowym i nagłym zdarzeniom niepożądanym).

Koszty bezpośrednie wykorzystane w *IMS Core Diabetes Model* przyjęto zgodnie z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej dla liraglutynu<sup>14</sup> (Victoza; patrz rozdz. 7.2.4.2). W modelu uwzględnione są agregaty oszacowanych kosztów leczenia powikłań cukrzycy.

---

Koszty powikłań choroby zostały podzielone na koszty nagłych zdarzeń niepożądanych pojawiające się tylko raz w rocznym cyklu, tj. na koniec roku, w którym nastąpiło zdarzenie, i koszty powikłań przewlekłych, które ujawniają się co roku aż do śmierci lub ustąpienia danego powikłania.

Koszty leczenia (stosowania badanej interwencji i komparatora 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).

Wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, tj. 9.0. Łączne wartości użyteczności (liczbowej prezentacji jakości życia) dla poszczególnych pacjentów są kumulowane w rocznych okresach. Utrata użyteczności jest związana ze zdarzeniami niepożądanymi. Dla każdego nagłego zdarzenia niepożądanego, które pojawi 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.

Procesor danych/silnik matematyczny został zaprogramowany w C++ (*Microsoft® Visual Studio 6.0, Enterprise Edition*). Model CORE wykorzystuje standardowe techniki analizy problemów decyzyjnych do przetwarzania danych, tj. modele Markowa wykorzystujące symulację Monte Carlo ze zmiennymi śledzącymi (ang. *tracker variables*). Połączenie tych metod 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. Jednakże potencjalną wadą podejścia Markowa jest wymóg zdefiniowania odległych stanów chorobowych wzajemnie się wykluczających. W rzeczywistej sytuacji życiowej pacjent może cierpieć na różne powikłania równocześnie, a rozwój jednego powikłania może mieć wpływ na powstawanie innych. Z tego powodu wykorzystano w modelu analizę Monte Carlo ze zmiennymi śledzącymi. Pozwala to na interakcję pomiędzy różnymi powikłaniami submodeli. Każdy z submodeli biegnie równocześnie i równolegle, umożliwiając pacjentom rozwój różnorodnych powikłań w każdym cyklu Markowa w okresie symulacji. Progresja jednego lub więcej powikłań wpływa na prawdopodobieństwo przejść w submodelach. W modelu wykorzystano symulacje Monte Carlo pierwszego i drugiego rzędu, uwzględniające lub nie rozkłady parametrów wejściowych, takich jak czynniki ryzyka lub prawdopodobieństwo przejść. Do oceny niepewności oszacowania miar kosztów-użyteczności 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 1 000 prób bootstrapowych, każda obejmująca 1 000 pacjentów. Na podstawie tych prób oszacowano rozkład średniej różnicy kosztów i efektów, a także obliczono prawdopodobieństwo kosztowej efektywności interwencji oraz krzywą akceptowalności.

Zarówno zamknięte kohorty, jak i zamknięte kohorty z uwzględnieniem danych z poziomu pacjenta mogą podlegać symulacji w modelu CORE. W niniejszej analizie w modelu

---

symulowano wyniki na podstawie zamkniętej kohorty pacjentów. Do symulacji kohorty zamkniętej wymagane jest zdefiniowanie kohorty poprzez określoną charakterystykę podstawową, która podlega symulacji aż do osiągnięcia horyzontu czasowego określonego przez użytkownika lub do momentu, w którym wszyscy pacjenci w kohorcie umrą.

Moduł terapeutyczny (ang. *treatment*) obejmuje informacje dotyczące terapii i jej efektów oraz zmiany poszczególnych parametrów fizjologicznych jako konsekwencję terapii. Po pierwszym roku model określa progresję każdego parametru w czasie na podstawie danych z opublikowanych badań (skuteczność leczenia patrz rozdz. 7.2.2) lub jako ustalony inkrementalny współczynnik uwzględniany rok po roku (w wypadku braku publikacji odpowiednich danych). Schemat progresji skojarzony z terapią może być modyfikowany przez użytkownika. Dla cukrzycy typu 2 każda terapia skojarzona jest związaną z coroczną możliwością niepowodzenia leczenia lub/i wystąpieniem działań niepożądanych. Użytkownik może określić ryzyko hipoglikemii i kwasicy mleczanowej oraz obrzęku zgodnie ze schematem leczenia. Może również ustawić długofalowy wpływ leczenia na HBA<sub>1c</sub>, SBP, cholesterol całkowity, LDL, HDL, trójglicerydy, BMI, opierając się na aktualnym poziomie HBA<sub>1c</sub> związanego z leczeniem.

Całkowite koszty i średnia wartość QALY szacowane są jako funkcje stanów związanych z powikłaniami cukrzycy i zdarzeń niepożądanych, które mogą pojawić się podczas każdego cyklu. Koszty nagłych zdarzeń niepożądanych i utraty użyteczności szacowane są w momencie wystąpienia. Koszty znajdowania się w stanie chorobowym i użyteczności obliczane są niezależnie w każdym cyklu i są kumulowane. Aby dostarczyć ustawień domyślnych, użyteczności stanów zdrowia w modelu CORE zostały wyznaczone na podstawie przeglądu opublikowanej literatury i są na bieżąco aktualizowane wraz z pojawieniem się nowych danych (przyjęte wartości i źródła zgodnie z aktualną wersją modelu CORE, patrz rozdz. 7.2.3). Wartości te są spójne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 7.4.2).

QALY obliczane jest jako funkcja stanów powikłań cukrzycy osiąganych w ciągu roku symulacji, pomniejszona o nagłe zdarzenia niepożądane, które mogą wydarzyć się w ciągu tego roku. Jeżeli pacjent cierpi na więcej niż jedno powikłanie, model wykorzystuje najniższą wartość przypisaną im użyteczności.

W niniejszej analizie wybrano metodę szacowania QALY opisaną jako „*CORE default (minimum approach)*” (rozdział 4.3 Podręcznik *CORE IMS Health*).<sup>21</sup>

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.

## 7.1.2 Submodele

CDM składa się z kilkunastu submodeli, które mają za zadanie symulację istotnych powikłań występujących w cukrzycy. Należą do nich: zawał mięśnia sercowego, choroba wieńcowa, niewydolność serca, choroba naczyń obwodowych, obrzęk płamki żółtej, zaćma, hipoglikemia, nefropatia, neuropatia, retinopatia, zespół stopy cukrzycowej i amputacje, udary, kwasica ketonowa i mleczanowa, obrzęki, depresja oraz umieralność z przyczyn niezwiązanych z powikłaniami cukrzycy.

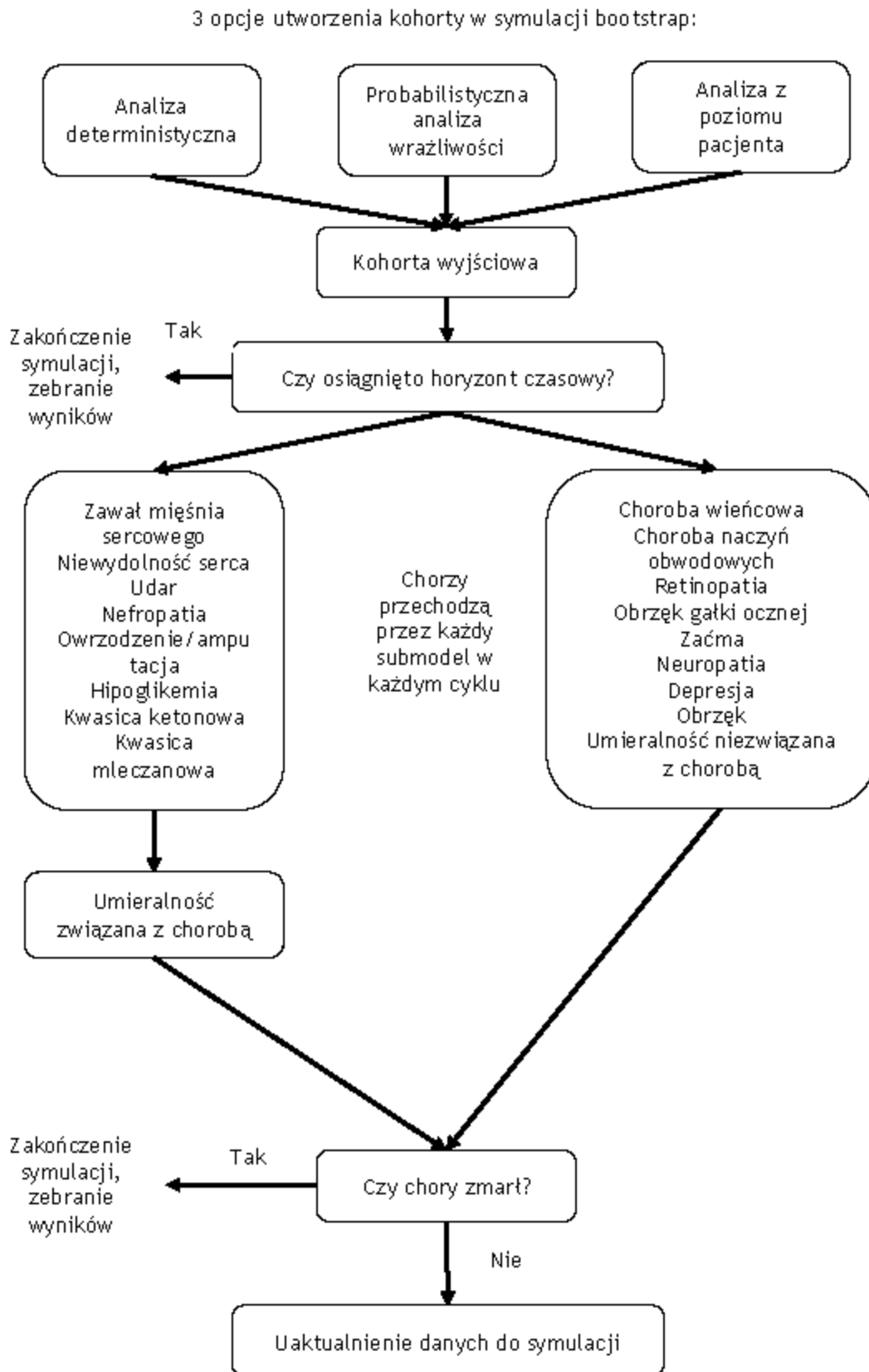
Submodele są niezależnymi modelami Markowa, wykorzystującymi symulację Monte Carlo ze zmiennymi śledzącymi. Modele uwzględniają czas, stan pacjenta, długość okresu przebywania w danym stanie oraz prawdopodobieństwo przejścia. Wszystkie wykorzystane parametry określono na podstawie publikacji. W każdym cyklu kolejność submodeli zmienia się losowo. Użycie symulacji Monte Carlo ze zmiennymi śledzącymi pozwala na interakcje pomiędzy submodelami oraz właściwą symulację powiązań między rozwojem i progresją różnych powikłań u indywidualnego pacjenta. 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 również odpowiednio ryzyko rozwoju innych powikłań u takiego pacjenta. W większości submodeli cykl wynosi 1 rok. Wyjątkiem jest długość cyklu w modelu dotyczącym stopy cukrzycowej i hipoglikemii, gdzie wynosi on odpowiednio 1 i 3 miesiące.

**Szczegółowy opis modelu, submodeli oraz parametrów modelu znajduje się w *IMS Core Diabetes Model Reference Manual*<sup>1</sup> dostępnym za pośrednictwem Novo Nordisk Pharma.**

Strukturę modelu w oparciu o stronę *CORE Diabetes Model* przedstawiono poniżej.<sup>6</sup>



Ryc. 1. Struktura modelu CORE.



## 7.2 Parametry

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

- charakterystyki populacji wejściowej,
- skuteczności terapii,
- wartości użyteczności zdrowia,
- kosztów,
- postępowania w cukrzycy,
- danych klinicznych dotyczących charakteru postępującego choroby,

Parametry odnoszące się do charakterystyki populacji pacjentów odpowiadają wynikom z randomizowanego badania klinicznego SUSTAIN 4<sup>11</sup> odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego (patrz *Analiza kliniczna*<sup>1</sup>). Badanie to przedstawiono w Tab. 4 w rozdz. 7.1. Szczegółową charakterystykę populacji przyjętą w modelu przedstawiono w rozdz. 7.2.1.

Wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii oszacowano również w oparciu o wyniki przeprowadzonej *Analizy klinicznej*.<sup>1</sup> Użyte w modelu wartości zebrano w rozdz. 7.2.2.

Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto w modelu na podstawie opublikowanych badań, zgodnie z aktualną wersją modelu (tj. 9.0). Użyte 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). Odnalezionych w ramach wykonanego przeglądu wartości nie wykorzystano w modelu ze względu na to, iż najbardziej wiarygodne wyniki, dające możliwość pracy na jednolitym modelu dla różnych porównań stanowią dane domyślne z aktualnej wersji (domyślne wartości użyteczności w modelu CORE zostały wyznaczone na podstawie przeglądu opublikowanej literatury i są aktualizowane wraz z pojawieniem się nowych danych), i są one spójne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

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

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 2017 r. wg danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS).<sup>15</sup>

Postępowanie w leczeniu cukrzycy (tzw. *management*) przyjęto zgodnie z domyślnymi wartościami modelu CORE (*'CORE Default v.9.0'*; wartości spójne z przyjętymi w analizie ekonomicznej dla dulaglutynu<sup>20</sup>).

### 7.2.1 Populacja

Charakterystykę populacji wejściowej określonej w oparciu o badanie kliniczne SUSTAIN 4<sup>11</sup> włączone do *Analizy klinicznej* (dane demograficzne, podstawowe czynniki ryzyka i rasy ludzkie) uzupełniono o dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę dla poszczególnych powikłań oraz przedstawiono w tabelach w aneksie (patrz Aneks 2. Populacja - charakterystyk).

Z uwagi na ograniczenia danych dotyczących charakterystyki i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej populacji chorych z  $HbA_{1c} \geq 8\%$  potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy, z  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA), populację podstawową analizy stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 włączeni do badania SUSTAIN 4, jako populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej.

W przypadku porównania semaglutynu z insuliną NPH przyjęto charakterystykę populacji jak dla porównania semaglutynu z insuliną glargine w badaniu SUSTAIN 4 (wyjaśnienie, patrz rozdz. 7.2.2).

## 7.2.2 Wyniki zdrowotne

Wartości parametrów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii oszacowano w oparciu o wyniki przeprowadzonej *Analizy klinicznej*.<sup>1</sup>

W oparciu o wyniki włączonego do *Analizy klinicznej*<sup>1</sup> randomizowanego badania klinicznego w modelu wykorzystano następujące wyniki zdrowotne:

- ocena skuteczności:
  - zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ),
  - zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP),
  - zmiana ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP),
  - zmiana stężenia cholesterolu całkowitego (TC),
  - zmiana stężenia LDL,
  - zmiana stężenia HDL,
  - zmiana stężenia trójglicerydów (TG),
  - zmiana wskaźnika masy ciała (BMI),
  - zmiana wskaźnika przesączenia kłębuszkowego (eGFR).
- ocena bezpieczeństwa:
  - częstość ciężkich hipoglikemii,
  - częstość łagodnych hipoglikemii,
  - częstość nocnych hipoglikemii.

Podstawowy komparator dla semaglutynu stanowi insulina NPH, jednak w ramach analizy wrażliwości przedstawiono także porównanie z długodziałającymi analogami insuliny (insulina glargine, insulina detemir; LAA).

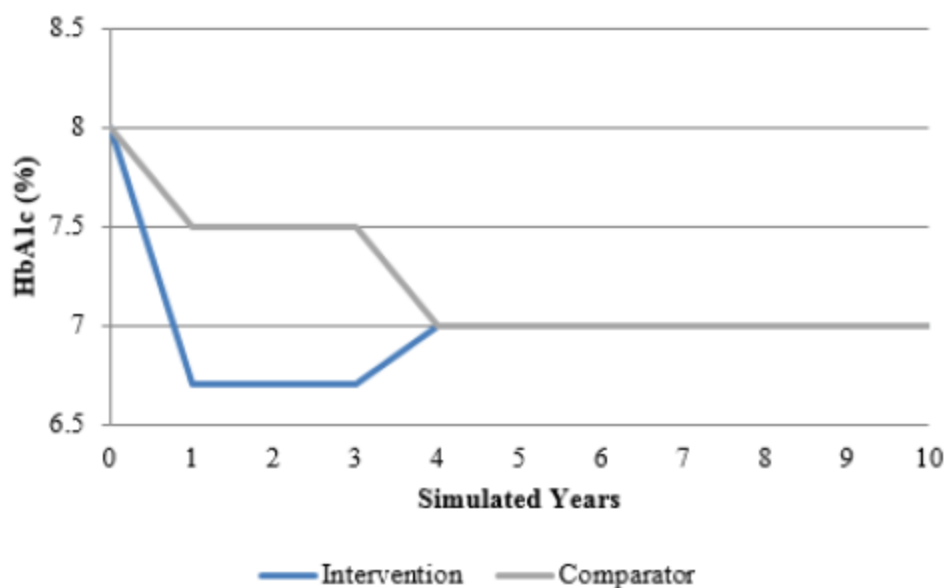
Zgodnie z pozytywną rekomendacją Prezesa AOTMiT dla insuliny glargine w cukrzycy typu 2,<sup>22</sup> GLA charakteryzuje większa skuteczność i zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu z insuliną NPH. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego semaglutynu i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy i dlatego w *Analizie Klinicznej*<sup>1</sup> wyniki porównania SEM z insulinoterapią przedstawiono dla bezpośredniego porównania semaglutynu i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. Dlatego 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 konserwatywnym.

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 2<sup>22</sup>), w przypadku porównania semaglutylu z długodziałającymi analogami insuliny, przyjęto skuteczność (i charakterystykę, patrz rozdz. 7.2.1) dla LAA jak dla insuliny glargine.

### **Intensyfikacja terapii**

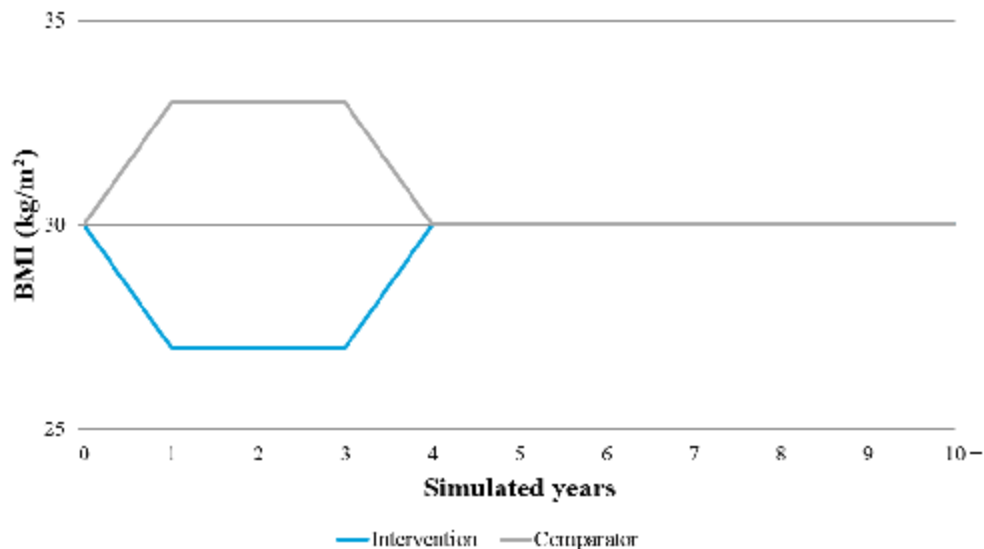
Założono liniową zmianę HbA<sub>1c</sub> do momentu intensyfikacji leczenia. Zmiana leczenia następuje po 3 latach, zgodnie z ogólnymi założeniami modelu (intensyfikacja insulinoterapii, patrz rozdz. 5). Przyjęto HbA<sub>1c</sub> na poziomie 7% po zmianie leczenia, zgodnie z poniższym schematem.

**Ryc 1. Zmiana HbA<sub>1c</sub> w czasie.**



Założono również liniową zmianę BMI do momentu intensyfikacji leczenia. Po zmianie leczenia BMI wraca do wartości początkowej zgodnie z poniższym schematem.

Ryc 2. Zmiana BMI w czasie.



Przyjęto, zgodnie z wynikami badania UKHSG 2007, że w przypadku intensyfikacji leczenia częstości występowania łagodnej hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii wymagającej opieki medycznej wynoszą odpowiednio 10/100 pacjentolat oraz 408/100 pacjentolat.<sup>23</sup>

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

Tab. 5. Wyniki porównania skuteczności semaglutylu i insuliny glargine w populacji całkowitej chorych z badania SUSTAIN 4.

Średnia ± SD	SUSTAIN 4		
	SEM 0,5 mg	SEM 1 mg	GLA
<b>Efekty leczenia (zmiana w stosunku do wartości początkowe j)</b>			
HbA <sub>1c</sub> (%)	-1,21 ± 0,05	-1,64 ± 0,05	-0,83 ± 0,05
SBP (mmHg)	-4,56 ± 0,72	-5,17 ± 0,73	-1,68 ± 0,68
DBP (mmHg)	-1,38 ± 0,43	-0,98 ± 0,44	-1,44 ± 0,41
TC (mmol/L)	-8,74 ± 1,59	-8,88 ± 1,61	-2,19 ± 1,59
LDL (mmol/L)	-3,87 ± 1,33	-4,61 ± 1,33	1,42 ± 1,35
HDL (mmol/L)	-1,02 ± 0,35	0,18 ± 0,37	-0,92 ± 0,34
TG (mmol/L)	-18,38 ± 3,19	-21,76 ± 3,14	-12,02 ± 3,16
BM (kg/m <sup>2</sup> )	-1,23 ± 0,08	-1,85 ± 0,09	0,42 ± 0,08
eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	-6,86 ± 0,79	-6,67 ± 0,82	-5,11 ± 0,76
<b>Hipoglikemia</b>			
Łagodna hipoglikemia, liczba/100 pacjentolat	12,44	12,78	27,28
Ciężka hipoglikemia wymagająca opieki medycznej, liczba/100 pacjentolat	1,78	5,02	2,13
Odsetek nocnej hipoglikemii wśród wszystkich epizodów hipoglikemii łagodnej	0,18	0,11	0,11

Mając na uwadze ograniczenia danych klinicznych w ramach analizy wrażliwości skonstruowano skrajnie niekorzystne dla semaglutylu scenariusze, przyjmując wartości parametrów (redukcję HbA<sub>1c</sub> oraz redukcję BM) minimalizujące obserwowane różnice między interwencją a komparatorem (jednocześnie przyjęto wartości działające na niekorzyść SEM i wartości działające na korzyść komparatora, na podstawie dolnej i górnej granicy 95%CI z publikacji Aroda 2017<sup>11</sup>).

Tab. 6. Skuteczność semaglutylu i insuliny glargine uwzględniona w analizie wrażliwości.

	SEM 0,5 mg, dolna granica 95%CI	SEM 1 mg, dolna granica 95%CI	GLA, górna granica 95%CI
<b>Efekty leczenia (zmiana w stosunku do wartości początkowe j)</b>			
HbA <sub>1c</sub> (%)	-1,10	-1,54	-0,93
BM (kg/m <sup>2</sup> )	-1,07	-1,69	0,24

### 7.2.3 Użyteczność stanów zdrowia

Wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, tj. 9.0. Domyślne wartości użyteczności w modelu CORE zostały wyznaczone na podstawie przeglądu opublikowanej literatury i są aktualizowane wraz z pojawieniem się nowych danych. Wartości użyteczności, przyjęte na podstawie aktualnej wersji modelu CORE (v.9.0) zebrano w poniższej tabeli. Wartości te są spójne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 7.4.2). Istotna dla jakości życia pacjentów z cukrzycą utrata użyteczności związana z hipoglikemią zawiera się pomiędzy skrajnymi oszacowaniami odnalezionymi w ramach przeglądu. W związku z tym w analizie wykorzystano domyślne wartości użyteczności - najbardziej wiarygodne wyniki, dające możliwość pracy na jednolitym modelu dla różnych porównań.

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 i tylko możliwe - pochodzących z jednego badania, dobrze dopasowanych do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu i charakterystyki analizowanej populacji). [...] Strategia oparta na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi stanowi preferowane podejście do wyszukiwania wartości użyteczności do modelu ekonomicznego. **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.**”

W związku z powyższym, przypisanie wartości użyteczności w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, wydaje się być prawidłowe.

W modelu CORE, wartość QALY liczona jest jako funkcja stanów powikłań cukrzycy osiągnięta w ciągu roku symulacji, skorygowana o działania niepożądane, które mogą pojawić się podczas cyklu, tj. jednego roku. W przypadku, gdy pacjent ma więcej niż jedno powikłanie cukrzycy z przypisaną wartością użyteczności, model wykorzystuje do obliczeń wartość niższą. Jeżeli u pacjenta wystąpi działanie związane z utratą użyteczności, o wartość tę obniżona zostaje wartość użyteczności powikłania dla tego roku.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny zestaw użyteczności, który został uwzględniony w analizie ekonomicznej dla dulaglutynu (Trulicity).<sup>20</sup> Przyjęty zestaw użyteczności był spójny z opublikowanym w przeglądzie systematycznym Beaudet 2014<sup>24</sup> - patrz rozdz. 7.4.2.1.

**Tab. 7. Wejściowe wartości użyteczności stanów zdrowotnych w modelu.**

Zdarzenie/stan	BC	BC - Źródło	SA	SA - Źródło
Cukrzyca typu 2 bez powikłań - <i>U T2 no complications</i>	0,814	CORE Default v.9.0	0,785	CEA Trulicity
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym roku - <i>DisU MI event</i>	-0,129	CORE Default v.9.0	-0,055	CEA Trulicity

Zdarzenie/stan	BC	BC - Źródło	SA	SA - Źródło
Zawał mięśnia sercowego w kolejnych latach - <i>U post MI</i>	0,736	CORE Default v.9.0	0,73	CEA Trulidty
Choroba wieńcowa - <i>U angina</i>	0,682	CORE Default v.9.0	0,695	CEA Trulidty
Niewydolność serca - <i>U CHF</i>	0,633	CORE Default v.9.0	0,677	CEA Trulidty
Udar w pierwszym roku - <i>DisU stroke event</i>	-0,181	CORE Default v.9.0	-0,164	CEA Trulidty
Udar w kolejnych latach - <i>U post Stroke</i>	0,545	CORE Default v.9.0	0,621	CEA Trulidty
Choroba naczyń obwodowych - <i>U PVD</i>	0,570	CORE Default v.9.0	0,724	CEA Trulidty
Mikroalbuminuria - <i>U MA</i>	0,814	CORE Default v.9.0	0,785	CEA Trulidty
Ciężka proteinuria - <i>U GRP</i>	0,814	CORE Default v.9.0	0,737	CEA Trulidty
Hemodializa - <i>U HD</i>	0,604	CORE Default v.9.0	0,621	CEA Trulidty
Dializa otrzewnowa - <i>U PD</i>	0,612	CORE Default v.9.0	0,581	CEA Trulidty
Przeszczep nerki - <i>U RT</i>	0,750	CORE Default v.9.0	0,762	CEA Trulidty
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR) - <i>U BDR, U BDR wrongly treated</i>	0,790	CORE Default v.9.0	0,745	CEA Trulidty
Retinopatia proliferacyjna (PDR) - <i>U PDR laser treated, U PDR no Laser</i>	0,790	CORE Default v.9.0	0,715	CEA Trulidty
Obrzęk plamki żółtej - <i>U ME</i>	0,790	CORE Default v.9.0	0,745	CEA Trulidty
Utrata wzroku - <i>U SVL</i>	0,670	CORE Default v.9.0	0,711	CEA Trulidty
Zaćma - <i>U cataract</i>	0,620	CORE Default v.9.0	0,769	CEA Trulidty
Neuropatia - <i>U neuropathy</i>	0,630	CORE Default v.9.0	0,701	CEA Trulidty
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia - <i>U healed ulcer</i>	0,814	CORE Default v.9.0	0,785	CEA Trulidty
Owrzodzenie - <i>U active ulcer</i>	0,750	CORE Default v.9.0	0,615	CEA Trulidty
Amputacja kończyny w pierwszym roku - <i>DisU amp event</i>	-0,538	CORE Default v.9.0	-0,28	CEA Trulidty
Amputacja kończyny w kolejnych latach - <i>U post amputation</i>	0,402	CORE Default v.9.0	0,505	CEA Trulidty
Nieciężka hipoglikemia dzienna - <i>DisU for NSHE (daytime)</i>	-0,005	CORE Default v.9.0	-0,014	CEA Trulidty
Nieciężka hipoglikemia nocna - <i>DisU for NSHE (nocturnal)</i>	-0,007	CORE Default v.9.0	-0,014	CEA Trulidty
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy niemedycznej - <i>DisU for SHE 1 (daytime)</i>	-0,0183	CORE Default v.9.0	-0,047	CEA Trulidty
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy niemedycznej - <i>DisU for SHE 1 (nocturnal)</i>	-0,0183	CORE Default v.9.0	-0,047	CEA Trulidty
Ciężka hipoglikemia dzienna wymagająca pomocy medycznej - <i>DisU for SHE 2 (daytime)</i>	-0,055	CORE Default v.9.0	-0,047	CEA Trulidty



Zdarzenie/stan	BC	BC - Źródło	SA	SA - Źródło
Ciężka hipoglikemia nocna wymagająca pomocy medycznej - <i>DisU for SHE 2 (nocturnal)</i>	-0,057	CORE Default v.9.0	-0,047	CEA Trulicity

W przypadku braku danych dla utraty użyteczności dla kwasicy ketonowej (*DisU keto event*), kwasicy mleczanowej (*DisU LA event*) i obrzęku (*DisU edema event (adv. ev.)*) - przyjęto 0.

## 7.2.4 Parametry kosztowe

Poniżej zestawiono polskie dane kosztowe użyte w parametryzacji modelu.

### 7.2.4.1 Koszty terapii

W ramach kosztów terapii uwzględniono koszty nabycia substancji czynnych (semaglutytu i insuliny), koszt zakupu doustnych leków przeciwcukrzycowych (tj. leczenia skojarzonego), koszty igieł oraz koszty monitorowania stężenia glukozy we krwi (tj. pasków i lancetów). W analizie pominięto koszt igieł stosowanych w celu podania semaglutytu, które są dołączane w zestawie z lekiem.

Semaglutyd jest podawany raz w tygodniu, co przy pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich daje średnio 52,2 podania leku w ciągu roku (13,04 opakowania leku rocznie niezależnie od stosowanej dawki; tj. 365,25/28 dni). W analizie uwzględniono dawki semaglutytu 1 mg i 0,5 mg. Nie uwzględniono semaglutytu w dawce 0,25 mg, gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie jest ona dawką podtrzymującą.<sup>25</sup>

W analizie przyjęto średnią dawkę dobową insuliny NPH na podstawie wyników badania SUSTAIN-4 na poziomie 29,2 IU, natomiast średnią dawkę dobową insuliny w przypadku intensyfikacji terapii - na poziomie 40 IU (dawka zgodna z DDD dla insuliny wg WHO). W analizie wrażliwości uwzględniono dawkę komparatora na poziomie 40 IU (DDD wg WHO) oraz 18,4 IU (CEA Trulicity).

W analizie przyjęto, że 100% pacjentów stosuje metforminę i pochodną sulfonilomocznika podczas stosowania semaglutytu lub insuliny NPH. Dawkowanie leków przyjęto na 2 g/d dla MET (DDD wg WHO) i 4 mg/d dla SUL (zgodnie z analizą ekonomiczną dla liraglutytu). Jako pochodną sulfonilomocznika przyjęto glimepiryd, co jest zgodne z analizą dla liraglutytu.

Zużycie igieł służących do podawania insuliny przyjęto na poziomie 1 szt. dziennie.

Zużycie pasków i lancetów przyjęto w oparciu o Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.<sup>26</sup>

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2018 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 leczeni insuliną zużywają średnio 2 paski i 2 nakłuwacze dziennie (60,5 pasków i nakłuwaczy miesięcznie).

Chorym stosującym doustne leki przeciwcukrzycowe i/lub analogi GLP zalecany jest raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i po głównych posiłkach), codziennie 1 badanie

o różnych porach dnia - średnio 1,4 paska i 1,4 nakłuwacza dziennie. (43,5 pasków i nakłuwaczy miesięcznie).

Dla intensywnej insulinoterapii przyjęto 5 pomiarów stężenia glukozy w ciągu dnia.

Koszt semaglutylidu oszacowano w oparciu o dane Wnioskodawcy (patrz rozdz. 2). Koszty leków refundowanych w cukrzycy - insuliny NPH (analiza podstawowa), długodziałających analogów insuliny (analiza wrażliwości) i pozostałych preparatów insuliny (w przypadku intensyfikacji terapii; analiza podstawowa: różne insuliny, analiza wrażliwości: insulina NPH), oraz metforminy i glimepirydu, a także koszty pasków do oznaczania glukozy we krwi przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 r.<sup>3</sup> jako średnią ważoną udziałem preparatów oszacowanym w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań we wrześniu 2018 (najnowsze dane sprzedażowe NFZ).<sup>6</sup>

W przypadku igieł i lancetów wykorzystywanych w celu badania glukozy we krwi przyjęto koszty z apteki internetowej <http://diabetyk24.pl/>, jako średnia kosztów wszystkich dostępnych prezentacji.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla semaglutylidu nie ma konieczności dostosowywania dawki w związku z wiekiem pacjenta. Jednak doświadczenie dotyczące stosowania produktu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone. Przyjęto, że semaglutyd nie będzie stosowany u chorych powyżej 75 roku życia i nie będzie przejmował rynku insuliny finansowanych w ramach katalogu D (Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.)). Stąd w analizie nie wykorzystano danych kosztowych publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, na podstawie których jest możliwe oszacowanie średniej kwoty refundacji każdego z opakowań insuliny bez podziału na typ finansowania i grupę docelową. Założenie jest założeniem konserwatywnym i powoduje niedoszacowanie kosztów refundacji insuliny finansowanej chorym w wieku powyżej 75 roku życia bez kwoty współpłacenia.

Roczny koszt leczenia semaglutylidem w dawce 1 mg (w tym koszt pasków i nakłuwaczy oraz leczenia skojarzonego) oszacowano na:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Roczny koszt leczenia semaglutylidem w dawce 0,5 mg (w tym koszt pasków i nakłuwaczy oraz leczenia skojarzonego) oszacowano na:



Tab. 8. Koszt leków przeciwcukrzycowych i igieł oraz pasków i nakłuwaczy do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystanych w niniejszej analizie (PLN).

Substancja	PDD	Koszt NFZ, PLN/PDD	Koszt NFZ i pacjenta, PLN/PDD	Koszt NFZ, PLN/rok	Koszt NFZ i pacjenta, PLN/rok
NPH	29,2 IU	1,82	1,91	665,20	698,78
LAA	29,2 IU	2,43	3,71	887,26	1 354,29
INS*	40 IU	2,61	3,23	952,35	1 178,81
MET	2 g	0,35	0,63	127,05	231,07
SUL (glimepiryd)	4 mg	0,30	0,60	110,63	218,35
paski - SEM+MET+SUL	1,4	0,77	1,11	279,92	405,00
paski - NPH +MET+SUL	2,0	1,07	1,54	389,64	563,76
paski - INS*	5	3,06	3,43	1 117,55	1 252,40
nakłuwacze - SEM+MET+SUL	1,4	0,00	0,43	0,00	155,83
nakłuwacze - NPH +MET+SUL	2,0	0,00	0,59	0,00	216,92
nakłuwacze - INS*	5	0,00	1,49	0,00	545,41
igły	1	0,00	0,61	0,00	222,48

PDD - przypisana dawka dobową; ^ semaglutyd jest podawany raz w tygodniu (dawka tygodniowa); \* intensywna insulinoterapia podawana po 3 latach leczenia semaglutylem lub komparatorem.

Koszty roczne dla semaglutylu i pozostałych terapii (w tym dla insulin stosowanych w ramach intensyfikacji terapii po 3 latach leczenia jedną z analizowanych terapii) uwzględnione w modelu (tj. łączne koszty zakupu leków i igieł, koszty pasków i nakłuwaczy oraz leczenia skojarzonego - OAD) zebrano w Tab. 9. Koszty intensyfikacji terapii dla wszystkich analizowanych ramion są jednakowe (koszt insulin stosowanych w dawce 40 IU na dzień zgodnie z DDD wg WHO, włącznie z kosztami igieł, pasków i nakłuwaczy, ale bez kosztów leczenia skojarzonego - założenie upraszczające).

**Tab. 9. Roczny koszt semaglutylu, komparatora i intensywnej insulinoterapii wraz z leczeniem skojarzonym, igłami oraz paskami i naktuwaczami do oznaczania stężenia glukozy we krwi (PLN).**

Lek	Skojarzenie	Koszt NFZ, PLN/rok	Koszt NFZ i pacjenta, PLN/rok
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
NPH 29,2 IU/d	+ MET + SUL + paski i naktuwacze + igły	1 292,52	2 151,35
LAA 29,2 IU/d	+ MET + SUL + paski i naktuwacze + igły	1 514,58	2 806,87
INS* 40 IU/d	+ paski i naktuwacze + igły	2 069,90	3 199,10

Koszt roczny leczenia.

\* intensywna insulinoterapia podawana po 3 latach leczenia semaglutylem lub komparatorem, koszt taki sam dla każdego ramienia.

#### 7.2.4.2 Koszty leczenia powikłań

W poniższej tabeli zebrano koszty leczenia powikłań cukrzycowych i pozostałe koszty uwzględnione w modelu ekonomicznym.

W analizie podstawowej koszty leczenia powikłań przyjęto zgodnie z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej dla liraglutylu (Victoza®),<sup>14</sup> w ramach której dane dotyczące zużycia zasobów medycznych, zostały zebrane podczas pogłębionych wywiadów z ekspertami klinicznymi lub w formie konsensu grup eksperckich. Wywiady przeprowadzono z ekspertami w obszarze diabetologii, kardiologii, neurologii, nefrologii, okulistyki i transplantologii. Dane walidowano w oparciu o dostępne dane literaturowe, dane w trakcie publikacji, dane niepublikowane pochodzące z baz danych prowadzonych przez ekspertów. Koszty hospitalizacji, wizyt, zabiegów i in. przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia<sup>27</sup> - wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ.<sup>28</sup> Szczegółowy opis procesu zbierania danych kosztowych i ich źródeł, kategorii uwzględnionych kosztów, ich zużycia oraz kosztów jednostkowych przedstawiono w osobnym dokumencie - *Polskie dane kosztowe*.<sup>29</sup>

W analizie wrażliwości koszty leczenia powikłań cukrzycowych i pozostałe koszty uwzględnione w modelu ekonomicznym oszacowano zgodnie z analizą weryfikacyjną dla dulaglutylu (Trulicity®), jako średnia arytmetyczna kosztów uwzględnionych w analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w cukrzycy typu 2, opartych na modelu CORE (na podstawie opublikowanych analiz ekonomicznych/Analiz Weryfikacyjnych AOTMiT dla leków Lantus® 2014,<sup>30</sup> Levemir® 2014,<sup>31</sup> Invokana® 2014<sup>32</sup>).

Tab. 10. Łączny koszt leczenia powikłań cukrzycowych.

Kategoria kosztu	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN
Koszty postępowania z pacjentem - koszty roczne				
Statyliny - <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 treatment (eg. Regranex)</i>	████	████	0,00	0,00
Powikłania sercowo-naczyniowe - <i>DIRECT COSTS CVD COMPLICATIONS</i>				
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

Kategoria kosztu	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN
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 - <i>DIRECT COSTS RENAL COMPLICATIONS</i>				
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
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				
Łagodna hipoglikemia - <i>c NSHE</i>	████	████	0	0
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy niemedycznej - <i>c SHE 1</i>	████	████	0,00	0,00
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej - <i>c SHE 2</i>	██████	██████	350,24	353,35
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
Obrzęk - <i>c edema onset (adv.ev.)</i>	██████	██████	0,00	0,00
Obrzęk - obserwacja - <i>c edema follow up (adv.ev.)</i>	████	████	0,00	0,00
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

Kategoria kosztu	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN	NFZ, PLN	NFZ+pacjent, PLN
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
<b>Neuropatia, owrzodzenie, amputacja - DIRECT COSTS NEUROPI FOOT ULCER/ AMP</b>				
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

W analizie podstawowej inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (tzw. *other management*) przyjęto zgodnie z domyślnymi wartościami modelu CORE (*CORE default*; wartości spójne z przyjętymi w analizie ekonomicznej dla dulaglutynu<sup>20</sup>). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono inne postępowanie medyczne zgodnie z przyjętym w analizie ekonomicznej dla liraglutynu.<sup>14</sup>

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyte w modelu.

Tab. 11. Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy (*other management*).

Kategoria parametrów	Analiza podstawowa (CORE default)	Analiza wrażliwości (CEA Victoza®) <sup>14</sup>
Leczenie towarzyszące		
Odsetek chorych stosujących kwas acetylosalicylowy w prewencji pierwotnej - <i>Prop 1° prevention ASP</i>	0,456	██████
Odsetek chorych stosujących kwas acetylosalicylowy w prewencji wtórnej - <i>Prop 2° prevention ASP</i>	0,755	██████
Odsetek chorych stosujących statyny w prewencji pierwotnej - <i>Prop 1° prevention Statins</i>	0,450	██████
Odsetek chorych stosujących statyny w prewencji wtórnej - <i>Prop 2° prevention Statins</i>	0,878	██████
Odsetek chorych stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny w prewencji pierwotnej - <i>Prop 1° prevention ACE-I</i>	0,500	██████
Odsetek chorych stosujących inhibitory konwertazy angiotensyny w prewencji wtórnej - <i>Prop 2° prevention ACE-I</i>	0,708	██████
Diagnostyka		
Odsetek chorych uczestniczących w programie prewencji owrzodzenia stóp - <i>Prop on foot ulcer prevention program</i>	0,683	██████
Odsetek chorych poddawanych diagnostyce chorób oczu - <i>Prop screened eye disease</i>	1,000	██████
Odsetek chorych poddawanych diagnostyce nefropatii - <i>Prop screened for renal disease</i>	1,000	██████
Odsetek chorych otrzymujących intensywne insulinoterapie po zawale mięśnia sercowego - <i>Prop receiving intensive insulin after MI</i>	0,877	██████
Odsetek chorych z dodatkowym leczeniem owrzodzenia - <i>Prop treated with extra ulcer treatment</i>	0,570	██████
Odsetek chorych badanych pod kątem depresji, bez powikłań - <i>Prop screened for depression - no complications</i>	0,830	██████
Odsetek chorych badanych pod kątem depresji, z powikłaniami - <i>Prop screened for depression - complications</i>	0,830	██████
Inne parametry		
Zmniejszenie zachorowalności na owrzodzenia stop po zastosowaniu programu prewencji - <i>Reduction in incidence FU with Prev Program</i>	0,310	██████
Poprawa leczenia owrzodzeń po zastosowaniu dodatkowego leczenia - <i>Improvement in ulcer healing rate with extra ulcer treatment</i>	1,390	██████
Zmniejszenie częstości amputacji po zastosowaniu programu prewencji - <i>Reduction in amputation rate with footcare</i>	0,340	██████



Kategoria parametrów	Analiza podstawowa (CORE default)	Analiza wrażliwości (CEA Victoza®) <sup>14</sup>
Czułość testu diagnostycznego retinopatii - <i>Sensitivity eye screening</i>	0,920	■
Swoistość testu diagnostycznego retinopatii - <i>Specificity eye screening</i>	0,960	■
Czułość testu diagnostycznego na obecność GRP - <i>Sensitivity GPR screening</i>	0,830	■
Czułość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii - <i>Sensitivity MAU screening</i>	0,830	■
Swoistość testu diagnostycznego na obecność mikroalbuminurii - <i>Specificity renal screening</i>	0,960	■

### 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”.<sup>12</sup>

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji,<sup>9</sup> 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.

Różnicowanie stopy dyskontowej dla kosztów i wyników zdrowotnych jest uzasadnione głównie ze względu na wzrastające oczekiwania społeczne odnośnie do pozostawiania w dobrym zdrowiu oraz zmienną w czasie skłonność do płacenia za wyniki zdrowotne.<sup>9</sup>

### 7.4 Walidacja modelu

Szczegółowy proces walidacji modelu CORE został opisany w publikacji Palmer 2004.<sup>9</sup> Aby zbadać możliwość wystąpienia błędów programowych w modelu oraz zidentyfikować i poprawić te błędy, niezależni badacze zaprogramowali i przeprowadzili symulację każdego submodelu w dwóch różnych językach programowania. W celu walidacji modelu wykonano również serię 66 symulacji z wykorzystaniem parametrów zewnętrznych i zmodyfikowanych wewnętrznych. Pod uwagę wzięto szeroki zakres powikłań i punktów końcowych (amputacja, zaćma, hipoglikemia, kwasica ketonowa, obrzęk płamki żółtej, zawał mięśnia sercowego, nefropatia, neuropatia, retinopatia, udary oraz śmiertelność). W modelu zostały odtworzone charakterystyki z opublikowanych badań klinicznych - odtworzono kohorty pod względem demografii, głównych czynników ryzyka i powikłań, strategii terapeutycznych oraz postępowania z chorym, po czym poddano symulacji w określonym horyzoncie czasowym. Wyniki otrzymane z przeprowadzonych symulacji były spójne z zaobserwowanymi w poszczególnych badaniach. Prognozy oparte na modelu tłumaczą 96% zmienność ( $R^2=0,9574$ ) w zaobserwowanych wynikach w badaniach użytych do konstrukcji modelu (walidacja 2-rzędowa) i 90% zmienność ( $R^2=0,9023$ ) w zaobserwowanych wynikach z nieużytych badań

(walidacja 3-rzędowa). Dla walidacji 2-rzędowych,  $R^2$  wyniósł 0,9576 dla cukrzycy typu 1 i 0,975 dla typu 2, a w 3-rzędowej - odpowiednio 0,9883 i 0,8748. W analizie korelacji wyników z 66 symulacji walidacyjnych współczynnik korelacji ukształtował się na poziomie 0,9224. Wykres korelacji pomiędzy danymi z opublikowanych badań a wartościami pochodzącymi z symulacji w modelu CORE charakteryzował się linią trendu o nachyleniu 1,0187 (wartość idealna to 1). Wartość współczynnika  $R^2$  dla cukrzycy typu 1 wyniosła 0,9778, a dla cukrzycy typu 2 - 0,8861. Różnica pomiędzy tymi wartościami może wynikać z faktu, iż w cukrzycy typu 2 zostało przeprowadzonych więcej 3-rzędowych walidacji (66%). Obserwacje odstające (ang. *outliers*) powstały z powodu losowej zmienności (zarówno w badaniach, jak i w modelu) oraz rozbieżności między symulacjami, które najprawdopodobniej są wynikiem braku szczegółowej charakterystyki analizowanej populacji lub ogólnego postępowania z chorym.

Od czasu pierwszej publikacji, IMS CDM przeszedł znaczną liczbę aktualizacji naukowych i technicznych. Z tego względu niezbędne było ponowne zwalidowanie modelu (wersja 8.5 CDM) wobec większej liczby badań.

Zgodnie z informacjami autorów modelu z 2012 r., walidację przeprowadzono przy wykorzystaniu następujących badań: DCCT<sup>33</sup> i UKPDS<sup>34</sup> oraz ASPEN, VADT<sup>35</sup>, ADVANCE<sup>36</sup>, ACCORD,<sup>37,38</sup> ADDITION-Europe,<sup>39</sup> ASCOT,<sup>40</sup> CARDS,<sup>41</sup> DCCT/EDIC,<sup>42</sup> UKPDS 90.<sup>43</sup> Oszacowanie zdolności klinicznych parametrów wejściowych do modelu w odniesieniu do odwzorowywania zmian w odsetku zgonów przeprowadzono przy użyciu badania obserwacyjnego *General Practice Research Database* (GPRD).<sup>44</sup>

Wstępne wyniki ponownej walidacji zamieszczono w abstrakcie konferencyjnym (*72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association, Philadelphia, June 2012*).<sup>45</sup> W celu walidacji modelu wykonano serię 96 symulacji. W przypadku badań z okresem obserwacji  $\leq$  5 lat wartość współczynnika  $R^2$  dla cukrzycy typu 1 wyniosła 0,90 (0,72 w przypadku walidacji dla okresu 30 lat), a dla cukrzycy typu 2 - 0,88 (0,92 w przypadku walidacji dla okresu 20 lat).<sup>44</sup> Proces ponownej walidacji i jej wyniki - dla 112 symulacji, stratyfikowane ze względu na długość okresu obserwacji w badaniach - został szczegółowo opisany w publikacji McEwan 2014.<sup>46</sup>

Podsumowanie uzyskanych współczynników  $R^2$  w ramach przeprowadzonych walidacji w 2004 i 2013 r. udostępnione na stronie *CORE Diabetes Model* zebrano w poniższej tabeli.<sup>47</sup>

W ramach analizy konwergencji modelu przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania semaglutylidu w cukrzycy typu 2 - wyniki przeglądu patrz rozdz. 7.4.1.

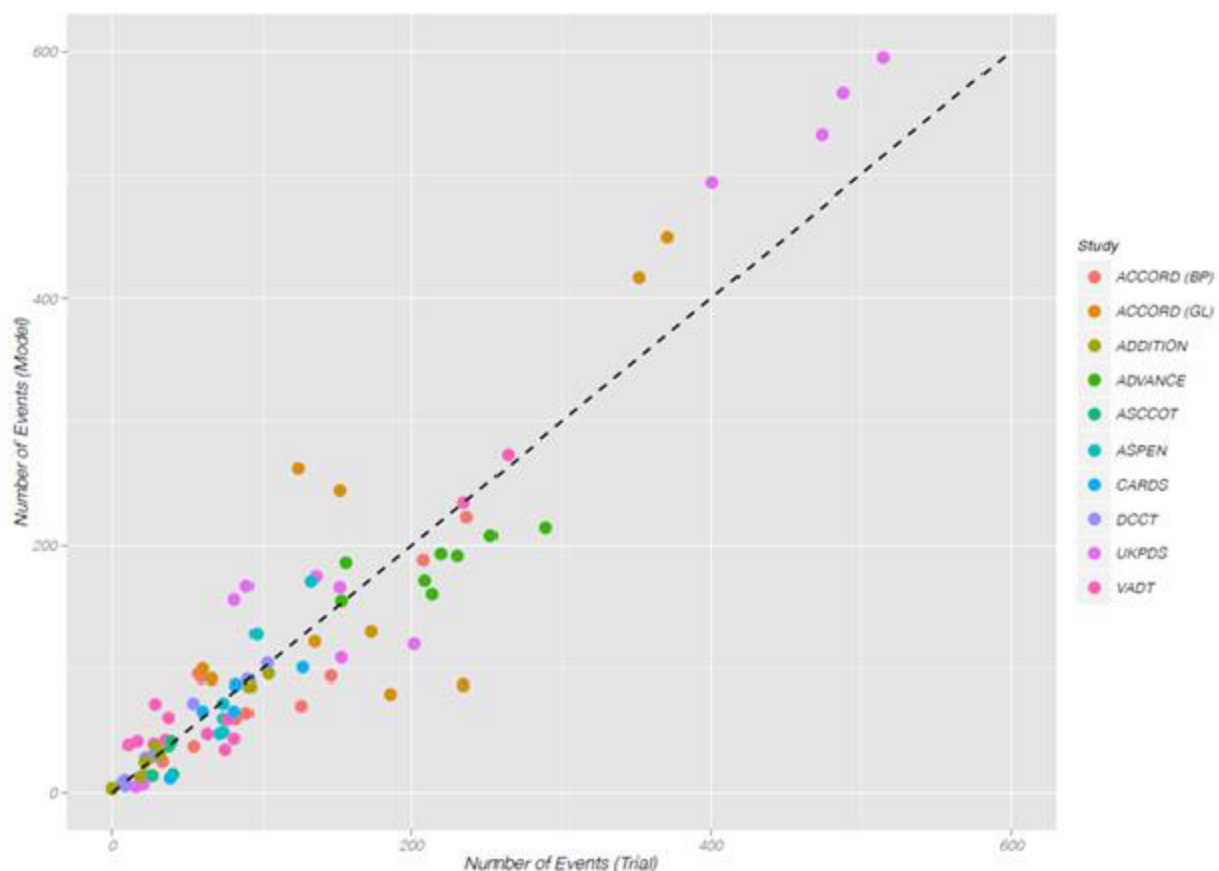
**Tab. 12. Współczynniki  $R^2$  w ramach przeprowadzonych walidacji w 2004 i 2013 r.**

Walidacja	Cukrzyca łącznie	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
2013 - 112 symulacji			
wszystkie walidacje	0,90		
walidacje zewnętrzne < 15 lat		0,90	0,88
walidacje zewnętrzne $\geq$ 15 lat		0,72	0,92
2004 - 66 symulacji			

Walidacja	Cukrzyca łącznie	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
wszystkie walidacje	0,92		
wszystkie walidacje wewnętrzne	0,96		
wszystkie walidacje zewnętrzne	0,90		
specyficzne dla typu cukrzycy		0,98	0,89

Ponowne badanie walidacji potwierdziło, że model IMS CDM jest wiarygodnym narzędziem wspierania decyzji w zakresie leczenia cukrzycy typu 1 i 2.

**Ryc. 2. Wykres rozrzutu wyników obserwowanych vs przewidywane w modelu we wszystkich symulacjach walidacyjnych zewnętrznych (współczynnik  $R^2=0,90$ ).**



### 7.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla semaglutylu w porównaniu z insuliną NPH lub długodziałającymi analogami insuliny, w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika;

- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla semaglutylu w porównaniu z insuliną NPH lub długodziałającymi analogami insuliny, w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje 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. **Do 13 grudnia 2018 r. nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.**

## 7.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Ze względu na opublikowane wyniki przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z cukrzycą typu 2 dla modelu CORE w ramach analizy ekonomicznej *Aestimo* dla insuliny detemir (dostępnej na stronie Agencji Oceny i Technologii Medycznych) (*Aestimo*), przeprowadzonego w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane z datą odcięcia 3 czerwca 2014 roku i zweryfikowanego przez analityków AOTMiT, w ramach niniejszej analizy poszukiwano badań nowszych, nieobjętych wspomnianym przeglądem.

Strategię i wyniki wyszukiwania przedstawiono w analizie ekonomicznej *Aestimo* dla insuliny detemir w rozdz. 1.3.8.3.1 (zestawienie użyteczności raportowanych we włączonych badaniach patrz Tabela 19 na str. 59 raportu *Aestimo*).<sup>46</sup> 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  $\geq 65$  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 raporcie Aestimo 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), natomiast w niniejszej analizie wykorzystano wartości z bardziej aktualnej wersji modelu CORE (ver. 9.0; patrz Tab. 7).

W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach **niniejszej analizy** poszukiwano badań, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru lub na podstawie oszacowań ekspertów lub badań, w których przytoczono wartości utraty użyteczności dla najważniejszych powikłań (mikro- i makroangiopatii) związanych z progresją cukrzycy typu 2, jak również z wystąpieniem działań niepożądanych związanych ze stosowanymi terapiami obniżającymi stężenie glukozy we krwi, tj. dla użyteczności uwzględnionych w modelu CORE. Nie włączano abstraktów konferencyjnych oraz badań, w których nie podano wartości indeksów lub redukcji użyteczności. Wykluczono badania dostępne w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski. Poszukiwano badań opublikowanych po 2014 roku, nieobjętych przeglądem systematycznym wykonanym w ramach analizy ekonomicznej Aestimo (patrz wyżej).<sup>46</sup>

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 43 badania dotyczące użyteczności stanów zdrowia spełniające kryteria niniejszego przeglądu.

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

Pochodzące z odnalezionych badań poszukiwane wartości użyteczności dla zdarzeń wyróżnionych w modelu przedstawiono w tabeli poniżej. Z odnalezionych badań ekstrahowano również wartość podstawową użyteczności dla cukrzycy typu 2. W części opisywanych badań wyróżniono dodatkowe stany zdrowotne, dla przejrzystości nieobjęte powyższym zestawieniem.

Dane w odnalezionych badaniach klinicznych nie obejmują wartości użyteczności dla wszystkich stanów/działan 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, SG). 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 (tj. 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. Istotna dla jakości życia pacjentów z cukrzycą utrata użyteczności związana z hipoglikemią zawiera się pomiędzy skrajnymi oszacowaniami odnalezionymi w ramach przeglądu.

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). [...] Strategia oparta na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi stanowi preferowane podejście do wyszukiwania wartości użyteczności do modelu ekonomicznego. **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.**”

W związku z powyższym, przypisanie wartości użyteczności w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, wydaje się być prawidłowe.

Tab. 13. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Badanie	Arver 2014 <sup>49</sup>	Borisenko 2015 <sup>50</sup>	Brennan 2015 (SR) <sup>51</sup>	Campbell 2015 <sup>52</sup>	Charokopou 2015 <sup>53</sup>	Ericsson 2017 <sup>54</sup>	Evans 2014 <sup>55</sup>	Evans 2017 <sup>56</sup>
Źródło/metoda pomiaru	wtórne	wtórne (EQ-5D)	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne (TTO)	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	dekrement: -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 plamki żółtej	-	-	-	-	-	-0,012	-	-
Utrata wzroku	-	-	-	-	-0,074	-0,057 (ciężkie zaburzenia widzenia)	-	-
Zaćma	-	-	-	-	-	-	-	-

Badanie	Arver 2014 <sup>49</sup>	Borisenko 2015 <sup>50</sup>	Brennan 2015 (SR) <sup>51</sup>	Campbell 2015 <sup>52</sup>	Charokopou 2015 <sup>53</sup>	Ericsson 2017 <sup>54</sup>	Evans 2014 <sup>55</sup>	Evans 2017 <sup>56</sup>
Neuropatia	-	-	-	-	-	-0,084	-	-
Owrzodzenie aktywne/obserwacja po leczeniu owrzodzenia	-	-	-	-	-	-	-	-
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-	-	-	-	-0,280	-0,272	-	-
Hipoglikemia ciężka	-	-	-	-	-	-	-0,0565	-0,0565
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-	-	-	-0,042	-	-0,0041 / -0,0067 <sup>^</sup>	-0,0041 do -0,0067
Po obrzęku	-	-	-	-	-	-	-	-
Depresja nieleczona/leczona	-0,151*	-	-	-	-	-	-	-
BMV +1/-1	-	-	-	-	-0,0472/+0,0171	-0,006 /-0,021	-	-

CHD/IHD - niedokrwienne choroba 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 BMV 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. 14. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd.

Badanie	Haa len 2014 <sup>57</sup>	Hayes 2016 <sup>58</sup>	Kiadaliri 2014 <sup>59</sup>	Lane 2014 <sup>60</sup>	Morales 2015 <sup>61</sup>	Neumann 2014 <sup>62</sup>	Pan 2016 <sup>63</sup>	Perez 2015 <sup>64</sup>
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 powikłaniami)	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 (IHD, p=ns)	-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 płamki żółtej	-	-	-	-	-	-	-	0,794 (- 0,020*)
Utrata wzroku	-0,074/ -0,074	-0,083	-0,057	-	-	-	-	0,734 (- 0,080*)

Badanie	Haalen 2014 <sup>57</sup>	Hayes 2016 <sup>58</sup>	Kiadaliri 2014 <sup>59</sup>	Lane 2014 <sup>60</sup>	Morales 2015 <sup>61</sup>	Neumann 2014 <sup>62</sup>	Pan 2016 <sup>63</sup>	Perez 2015 <sup>64</sup>
Zaćma	-	-	-	-	-	-	-	0,794 (-0,020*)
Neuropatia	-	-	-0,084	-	-	-	-0,057	0,624 (-0,190*)
Owzrodzenie aktywne/obserwacja po leczeniu owzrodzenia	-	-	-	-	-	-	-	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	-	-	-	-	-	-	-	-
BW +1/-1	-0,0472/+0,0171	-	-0,006	-0,0472/+0,0171	-0,0100	-	-	-0,0061

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

Tab. 15. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd2.

Badanie	Srisubath 2014 <sup>65</sup>	Steen Carlsson 2014 <sup>66</sup>	Tao 2015 <sup>67</sup>	Valentine 2015 <sup>68</sup>	Viriato 2014 <sup>69</sup>	Wu 2017 <sup>70</sup>
Źródło/metoda pomiaru	EQ-5D	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	-	dekrement: -0,220	-	0,780	-
Zawład 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	-	-	-	-
Wiskroalbuminuria/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	-
Po obrzęku	-	-	-	-	-	-
Depresja nieleczona/leczona	-	-	-	-	-	-

Badanie	Srisubat 2014 <sup>65</sup>	Steen Carlsson 2014 <sup>66</sup>	Tao 2015 <sup>67</sup>	Valentine 2015 <sup>68</sup>	Viriato 2014 <sup>69</sup>	Wu 2017 <sup>70</sup>
B/W +1/-1	-	-0,006	-	-0,0061	-0,005	-

IHD - niedokrwienne choroba serca; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek.

Tab. 16. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd3.

Badanie	Bidonde 2017 <sup>71</sup>	Bitir 2018 <sup>72</sup>	Briggs 2017 <sup>73</sup>	Cvetanovic 2017 <sup>74</sup>	Dempsey 2018 <sup>75</sup>	Drummond 2018 <sup>76</sup>	Ericsson 2018 <sup>77</sup>	Gu 2017 <sup>78</sup>
Źródło/metoda pomiaru	EQ-5D	wtórne	EQ-5D	EQ-5D	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,785	0,785	0,778	0,87	-	-	0,817	-
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku	-	-	-0,051	-	-	-	-0,022	-0,055
Choroba wieńcowa	-	-	-	-	-	-	-0,052	-0,09
Niewydolność serca	-	-	-0,065	-	-	-	-0,082	-0,108
Udar mózgu w pierwszym/kolejnym roku	-	-	-0,111	-	-	-	-0,111	-0,164
Choroba naczyń obwodowych	-	-	-	-	-	-	-0,061	-
Wiskroalbuminuria/ciężka proteinuria	-	-	-	-	-	-	0,000/-0,048	-
Hemodializa/dializa otrzewnowa	-	-	-	-	-	-	-	-
Przeszczep nerki	-	-	-	-	-	-	-	-
Retinopatia nieproliferacyjna/proliferacyjna	-	-	-	-	-	-	-0,012/-0,012	-
Obrzęk płamki żółtej	-	-	-	-	-	-	-0,012	-
Utrata wzroku	-	-	-	-	-	-	-0,057	-0,074
Zaćma	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuropatia	-	-	-	-	-	-	-0,084	-
Owrzodzenie aktywne/obserwacja po leczeniu owrzodzenia	-	-	-	-	-	-	-	-0,059
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-	-	-	-	-	-	-0,272	-
Hipoglikemia ciężka	-	-0,012	-0,019	-	-0,055	-0,062	-0,0525	-0,047
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-0,00408/-0,00329	-	0,85	-0,005	-0,005	-0,00449	-0,0472

Badanie	Bidonde 2017 <sup>71</sup>	Bitir 2018 <sup>72</sup>	Briggs 2017 <sup>73</sup>	Cvetanovic 2017 <sup>74</sup>	Dempsey 2018 <sup>75</sup>	Drummond 2018 <sup>76</sup>	Ericsson 2018 <sup>77</sup>	Gu 2017 <sup>78</sup>
Po obrzęku	-	-	-	-	-	-	-	-
Depresja nieleczona/leczona	-	-	-	-	-	-	-	-
B/W +1/-1	-	-	-	-	-0,0061	-0,0061	-0,006	-0,0472/ 0,0171

Tab. 17. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd4.

Badanie	Jendle 2017 <sup>79</sup>	LaRic 2018 <sup>80</sup>	Lin 2018 <sup>81</sup>	Nauck 2018 <sup>82</sup>	Nguyen 2017 <sup>83</sup>	Nguyen 2018 <sup>84</sup>	Pollock 2018 <sup>85</sup>	Riandini 2018 <sup>86</sup>
Źródło/metoda pomiaru	TTO	wtórne	VAS/SG*	EQ-5D/VAS	wtórne	wtórne	wtórne	EQ-5D
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	0,56-0,74	-	-	0,785/74,5	0,75-0,92	0,88	0,81	0,77
Zawąt mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku	-	-	0,42/0,59	0,004/-0,756	-	-	-	-
Choroba wieńcowa	-	-	-	-	-	0,59-0,79	-	-
Niewydolność serca	-	-	0,54/0,69	-0,055/-1,132	-	-	-	-
Udar mózgu w pierwszym/kolejnym roku	-	-	0,28/0,52	-0,046/-5,771	-	-	-	-
Choroba naczyń obwodowych	-	-	-	-	-	-	-	-
Mikroalbuminuria/ciężka proteinuria	-	-	-	-	-	-	-	-
Hemodializa/dializa otrzewnowa	-	-	-	-	-	-	-	-
Przeszczep nerki	-	-	-	-	-	-	-	-
Retinopatia nieproliferacyjna/proliferacyjna	-	-	-	-0,001/0,297	-	-	-	-
Obrzęk plamki żółtej	-	-	-	-	-	-	-	-
Utrata wzroku	-	-	0,25/0,47	-	-	-	-	-
Zaćma	-	-	-	-	-	-	-	-
Neuropatia	-	-	-	-	-	-	-	0,67
Owrodzenie aktywne/obserwacja po leczeniu owrodzenia	-	-	-	-0,023/-1,881	-	-	-	-
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-	-	0,26/0,50	-	-	-	-	-
Hipoglikemia ciężka	-	-0,0565	0,52/0,65	-0,029/-1,416	-	-	-	-
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-0,0041/-0,0067	0,56/0,71	-0,018/-0,009	-	-	-0,004	-
Po obrzęku	-	-	-	-	-	-	-	-

Badanie	Jendle 2017 <sup>79</sup>	Lalic 2018 <sup>80</sup>	Lin 2018 <sup>81</sup>	Nauck 2018 <sup>82</sup>	Nguyen 2017 <sup>83</sup>	Nguyen 2018 <sup>84</sup>	Pollock 2018 <sup>85</sup>	Riandini 2018 <sup>86</sup>
Depresja nieleczona/leczona	-	-	-	-	-	-	-	-
BW +1/-1	-	-	-	-	-	-	-0,0061	-

\* uwzględniono wyniki u osób, które nie oceniały żadnego stanu zdrowia jako gorszy od zgonu.



Tab. 18. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd5.

Badanie	Shafie 2018 <sup>87</sup>	Shah 2018 <sup>88</sup>	Thomas 2017 <sup>89</sup>	Wu 2018a <sup>90</sup>	Wu 2018b <sup>91</sup>
Źródło/metoda pomiaru	VAS/TTO	Literatura	Literatura	Literatura	Literatura
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-	0,753	0,807/0,7905	0,88	-
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku	-	-0,041 w I roku, -0,012 w kolejnych latach	-	-	-
Choroba wieńcowa	-	-0,041 w I roku, -0,024 w kolejnych latach	-	-	-
Niewydolność serca	-	-0,064 w I roku, -0,018 w kolejnych latach	-0,101	-	-
Udar mózgu w pierwszym/kolejnym roku	-	-0,052 w I roku, -0,040 w kolejnych latach	-	-	-
Choroba naczyń obwodowych	-	-	-	0,92	-
Wskroalbuminuria/ciężka proteiuria	-	-	-	-	0,876
Hemodializa/dializa otrzewnowa	-	-	-	-	-
Przeszczep nerki	-	-	-	-	-
Retinopatia nieproliferacyjna/proliferacyjna	-	-0,013 w I roku, -0,050 w kolejnych latach	-	-	-
Obrzęk plamki żółtej	-	-	-	-	-
Utrata wzroku	-	-	0,033	-	-
Zaćma	-	-	-	-	-
Neuropatia	-	-	-	0,94	-
Owrzodzenie aktywne/obserwacja po leczeniu owrzodzenia	-	-	-0,099	0,75/0,70	-
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-	-	-0,172	0,68/0,62	-
Hipoglikemia ciężka	dzienna: -0,2352/-0,1938, nocna: -0,2122/-0,2801	-0,06	-	-	-

Badanie	Shafie 2018 <sup>87</sup>	Shah 2018 <sup>88</sup>	Thomas 2017 <sup>89</sup>	Wu 2018a <sup>90</sup>	Wu 2018b <sup>91</sup>
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	dzienna: -0,0226/-0,0283, nocna: -0,0221/-0,0234	-	-	-	-
Po obrzęku	-	-	-	-	-
Depresja nieleczona/leczona	-	-	-	-	-
BW +1/-1	-	-	-	-	-

### 7.4.2.1 Przegląd Beaudet 2014

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania w raporcie Aestimo odnaleziono przegląd systematyczny z 2014 roku, **Beaudet 2014**,<sup>24</sup> 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.<sup>24</sup> Preferowane wartości użyteczności związane z powikłaniami cukrzycy typu 2 na podstawie Beaudet 2014 (wyjaśnienie preferencji znajduje się w dyskusji badania Beaudet 2014), zebrane w tabeli 20 w raporcie Aestimo przedstawiono w poniższej tabeli.<sup>48,24</sup>

Zestaw użyteczności proponowany w Beaudet 2014 testowano w analizie wrażliwości (patrz Tab. 7 w rozdz. 7.2.3; ze względu na fakt, że w Beaudet 2014 przedstawiono pojedyncze wartości dla każdego ze zdarzeń, użyteczności w roku wystąpienia powikłania i w kolejnych latach przyjęto na jednakowym poziomie; wartości dla brakujących stanów przyjęto jak w analizie podstawowej).

Tab. 19. Preferowane wartości użyteczności związane z powikłaniami cukrzycy typu 2 na podstawie Beaudet 2014.<sup>48,24</sup>

Zdarzenie/stan	Użyteczność	Źródło	95% CI	Zakres
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,785	Clarke 2002 <sup>18</sup>	0,681 do 0,889	0,690 do 0,940
Zawał mięśnia sercowego	-0,055*	Clarke 2002 <sup>18</sup>	-0,067 do -0,042	-0,059 do -0,007
Choroba niedokrwienna serca	-0,090	Clarke 2002 <sup>18</sup>	-0,126 do -0,054	-0,090 do -0,027
Niewydolność serca	-0,108	Clarke 2002 <sup>18</sup>	-0,169 do -0,048	-0,108 do -0,051
Udar	-0,164	Clarke 2002 <sup>18</sup>	-0,222 do -0,105	-0,164 do -0,070
Choroba naczyń obwodowych	-0,061	Bagust 2005 <sup>92</sup>	-0,090 do -0,032	-0,186 do -0,061
Proteinuria	-0,048	Bagust 2005 <sup>92</sup>	-0,091 do -0,005	-
Hemodializa	-0,164	Wasserfallen 2004 <sup>93</sup>	-0,274 do -0,054	-
Dializa otrzewnowa	-0,204	Wasserfallen 2004 <sup>93</sup>	-0,342 do -0,066	-
Przeszczep nerki	0,762	Kiberd 1995 <sup>94</sup>	0,658 do 0,866	0,762 do 0,820
Retinopatia nieproliferacyjna	-0,040	Fenwick 2012 <sup>95</sup>	-0,066 do -0,014	-
Obrzęk plamki żółtej	-0,040	Fenwick 2012 <sup>95</sup>	-0,066 do -0,014	-
Utrata wzroku	-0,074	Clarke 2002 <sup>18</sup>	-0,124 do -0,025	-0,070 do -0,012
Zagrożenie utratą wzroku z powodu retinopatii	-0,070	Fenwick 2012 <sup>95</sup>	-0,099 do -0,041	-0,070 do -0,012
Zaćma	-0,016	Lee 2012 <sup>96</sup>	-0,031 do -0,001	-
Neuropatia	-0,084	Bagust 2005 <sup>92</sup>	-0,111 do -0,057	-0,247 do -0,050
Aktywne owrzodzenie	-0,170	Bagust 2005 <sup>92</sup>	-0,207 do -0,133	-0,206 do -0,016
Amputacja	-0,280	Clarke 2002 <sup>18</sup>	-0,389 do -0,170	-0,280 do -0,063
Ciężka hipoglikemia	-0,047	Currie 2006 <sup>97</sup>	-0,012*	-0,020 do -0,005*
Łagodna hipoglikemia	-0,014	Currie 2006 <sup>97</sup>	-0,004*	-0,031 do -0,001*
Wzrost BMI (każda jednostka powyżej 25 kg/m <sup>2</sup> )	-0,006	Bagust 2005 <sup>92</sup>	-0,008 do -0,004	-0,006 do -0,002

\* wartości utraty użyteczności przekształcone w wartości w ciągu roku.

## 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.<sup>12,13</sup>

Stabilność wyników scenariuszy analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *deterministic sensitivity analysis*, DSA) 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. 7.5.1).

### 7.5.1 Deterministyczne 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:

- perspektywę analizy;
- czas do intensyfikacji leczenia;
- skuteczność leczenia (redukcja HbA<sub>1c</sub>, redukcja BMI);
- koszty leczenia powikłań;
- użyteczności stanów zdrowia;
- koszt komparatora;
- dawkę komparatora;
- interwencję stosowaną w ramach intensyfikacji leczenia;
- postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy;
- horyzont analizy;
- stopy dyskontowe.

Mając na uwadze ograniczenia danych klinicznych skonstruowano skrajnie niekorzystne dla semaglutylu scenariusze, przyjmując wartości parametrów (redukcję HbA<sub>1c</sub> oraz redukcję BMI) minimalizujące obserwowane różnice między interwencją a komparatorem (jednocześnie przyjęto wartości działające na niekorzyść SEM i wartości działające na korzyść komparatora, na podstawie dolnej i górnej granicy 95%CI z publikacji Aroda 2017<sup>11</sup>).

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w tabeli poniżej, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej (patrz rozdz. 7.2).

Tab. 20. Scenariusze analizy wrażliwości: semaglutyd vs insulina NPH.

Scenariusz	Perspektywa	Czas do zmiany leczenia	Skuteczność	Koszty leczenia powikłań	Użyteczności	Komparator	Dawka komparatora	Intensyfikacja leczenia	Inne postępowanie medyczne	Horyzont czasowy	Dyskontowanie wyników zdr. Kosztów
Analiza podstawowa (BC)	NFZ	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4, rozdz. 7.2.2	Rozdz. 7.2.4.2, Tab. 10 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 7.2.3, Tab. 7 (CORE Default v.9.0)	NPH	29,2 IU (SUSTAIN 4)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 7.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%
Perspektywa wspólna	NFZ i chorego	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4, rozdz. 7.2.2	Rozdz. 7.2.4.2, Tab. 10 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 7.2.3, Tab. 7 (CORE Default v.9.0)	NPH	29,2 IU (SUSTAIN 4)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 7.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%
Czas do zmiany leczenia 5 lat	NFZ	5 lat	Wyniki badania SUSTAIN 4, rozdz. 7.2.2	Rozdz. 7.2.4.2, Tab. 10 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 7.2.3, Tab. 7 (CORE Default v.9.0)	NPH	29,2 IU (SUSTAIN 4)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 7.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%
Alternatywna skuteczność	NFZ	3 lata	Skrajnie niekorzystny scenariusz, Tab. 6, rozdz. 7.2.2	Rozdz. 7.2.4.2, Tab. 10 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 7.2.3, Tab. 7 (CORE Default v.9.0)	NPH	29,2 IU (SUSTAIN 4)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 7.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%
Koszty powikłań jak w CEA Trulicity	NFZ	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4, rozdz. 7.2.2	Rozdz. 7.2.4.2, Tab. 10 (jak w CEA Trulicity)	Rozdz. 7.2.3, Tab. 7 (CORE Default v.9.0)	NPH	29,2 IU (SUSTAIN 4)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 7.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%
Zestaw użyteczności jak w CEA Trulicity	NFZ	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4, rozdz. 7.2.2	Rozdz. 7.2.4.2, Tab. 10 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 7.2.3, Tab. 7 (CEA Trulicity)	NPH	29,2 IU (SUSTAIN 4)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 7.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%

Scenariusz	Perspektywa	Czas do zmiany leczenia	Skuteczność	Koszty leczenia powikłań	Użyteczności	Komparator	Dawka komparatora	Intensyfikacja leczenia	Inne postępowanie medyczne	Horyzont czasowy	Dyskontowanie wyników zdr./kosztów
Komparator LAA	NFZ	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4, rozdz. 7.2.2	Rozdz. 7.2.4.2, Tab. 10 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 7.2.3, Tab. 7 (CORE Default v.9.0)	LAA	29,2 IU (SUSTAIN 4)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 7.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%
Dawka komparatora 40 IU	NFZ	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4, rozdz. 7.2.2	Rozdz. 7.2.4.2, Tab. 10 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 7.2.3, Tab. 7 (CORE Default v.9.0)	NPH	40 IU (DDD wg WHO)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 7.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%
Dawka komparatora 18,4 IU	NFZ	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4, rozdz. 7.2.2	Rozdz. 7.2.4.2, Tab. 10 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 7.2.3, Tab. 7 (CORE Default v.9.0)	NPH	18,4 IU (CEA Trulicity)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 7.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%
Insulina NPH jako intensyfikacja leczenia	NFZ	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4, rozdz. 7.2.2	Rozdz. 7.2.4.2, Tab. 10 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 7.2.3, Tab. 7 (CORE Default v.9.0)	NPH	29,2 IU (SUSTAIN 4)	Insulina NPH	Rozdz. 7.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	3,5%/5%
Inne postępowanie medyczne jak w CEA Victoza	NFZ	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4, rozdz. 7.2.2	Rozdz. 7.2.4.2, Tab. 10 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 7.2.3, Tab. 7 (CORE Default v.9.0)	NPH	29,2 IU (SUSTAIN 4)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 7.2.5 (CEA Victoza)	50 lat	3,5%/5%
Horyzont czasowy 25 lat	NFZ	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4, rozdz. 7.2.2	Rozdz. 7.2.4.2, Tab. 10 (jak w CEA Victoza)	Rozdz. 7.2.3, Tab. 7 (CORE Default v.9.0)	NPH	29,2 IU (SUSTAIN 4)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 7.2.5 (CORE Default v.9.0)	Skrócenie horyzontu o połowę (CEA Victoza)	3,5%/5%
Dyskontowanie 0%/0%	NFZ	3 lata	Wyniki badania SUSTAIN 4, rozdz. 7.2.2	Rozdz. 7.2.4.2, Tab. 10 (jak	Rozdz. 7.2.3, Tab. 7 (CORE Default v.9.0)	NPH	29,2 IU (SUSTAIN 4)	Różne insuliny, średnia ważona udziałem NFZ	Rozdz. 7.2.5 (CORE Default v.9.0)	50 lat	0%/0% (Wytyczne AOTANT)

Scenariusz	Perspektywa	Czas do zmiany leczenia	Skuteczność	Koszty leczenia powikłań	Użyteczności	Komparator	Dawka komparatora	Intensyfikacja leczenia	Inne postępowania medyczne	Horyzont czasowy	Dyskontowanie wyników zdr. kosztów
				w CE A (Victoza)							

\* koszt intensyfikacji terapii (tj. po 3 latach stosowania analizowanej terapii).



## 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-użyteczności 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,<sup>12</sup> w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, ██████████, 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 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014-2016,<sup>36</sup> zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014-2016 w Polsce określona została na kwotę 46 651 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **139 953 PLN/QALY (3 x 46 651 PLN)**.

Ze względu na długi czas potrzebny do wykonania analizy przez model CORE oraz 48 scenariuszy łącznie dla analizy podstawowej i analiz wrażliwości przeprowadzono uproszczoną analizę progową.

W tym celu przyjęto, iż wszystkie koszty w ramieniu semaglutylu, poza kosztami zakupu samego leku, są stałe. Oszacowano roczne koszty zakupu leku (patrz rozdz. 7.2.4.1) i przemnożono przez 3 ze względu na 3-letni okres leczenia analizowaną interwencją w modelu. Następnie od wyników otrzymanej analizy w modelu CORE w postaci kosztów interwencji odjęto oszacowane koszty 3-letniej terapii i przyjęto, iż pozostała część kosztów jest stała. Na koniec oszacowano koszty zmienne semaglutylu (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 semaglutynu) zebrano w postaci tabelarycznej w rozdz. 8 i 9.

## 8 Wyniki analizy [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 8.1 Semaglutyd 1 mg

#### 8.1.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

*Intervention*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

### 8.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

### 8.1.3 Analiza progowa

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

**8.2 Semaglutyd 0,5 mg**

**8.2.1 Analiza podstawowa**

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

*Intervention*

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

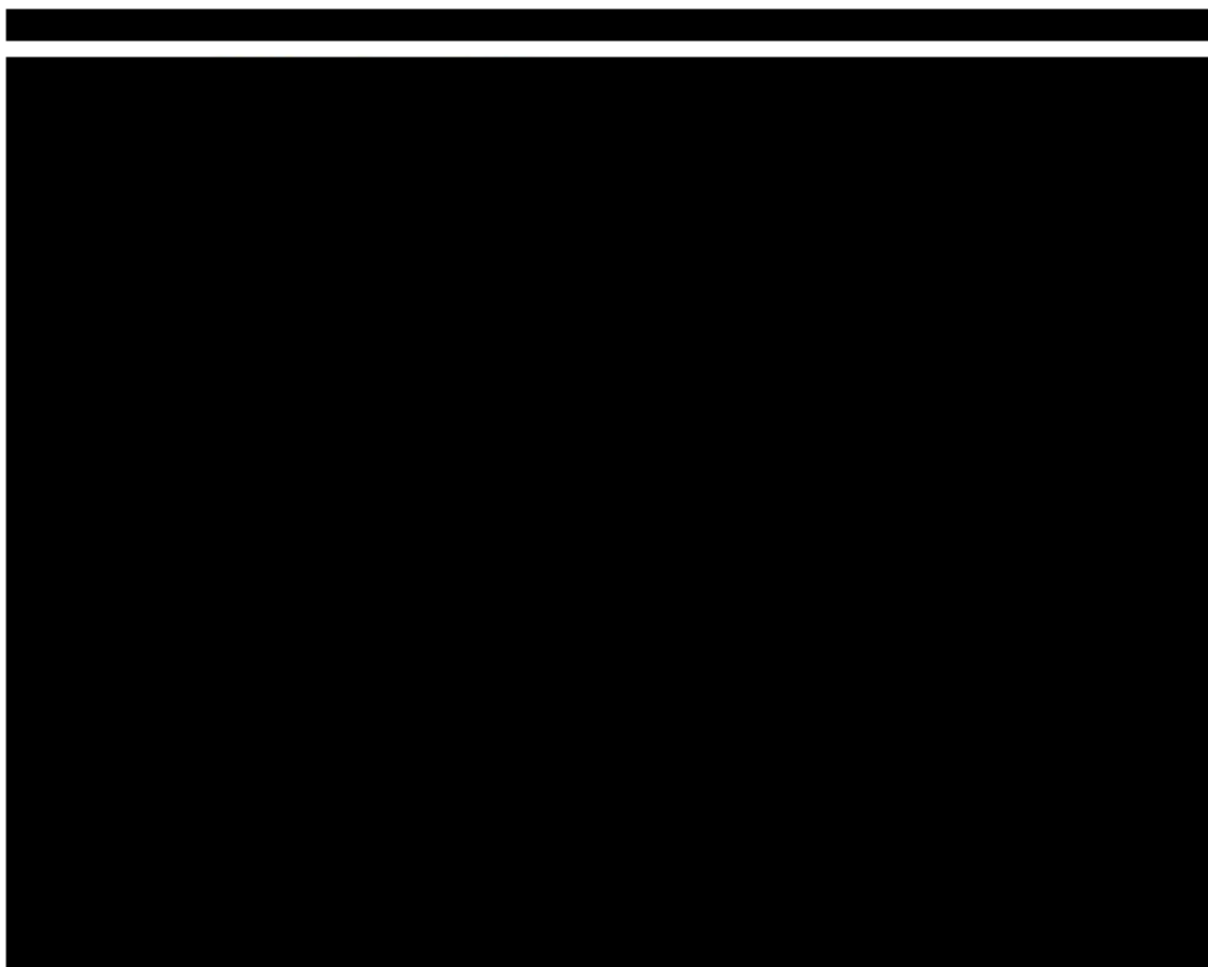
[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block consisting of several lines of blacked-out text]

[Redacted text block]

### 8.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

### 8.2.3 Analiza progowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



## 9 Wyniki analizy [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 9.1 Semaglutyd 1 mg

#### 9.1.1 Analiza podstawowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

*Intervention*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

### 9.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

### 9.1.3 Analiza progowa

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

**9.2 Semaglutyd 0,5 mg**

**9.2.1 Analiza podstawowa**

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

*Intervention*

[Redacted text]

[Redacted text]



[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 9.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

### 9.2.3 Analiza progowa

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

## 10 Ograniczenia

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w analizie populację docelową stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z  $HbA_{1c} \geq 8\%$  potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako choroba sercowo-naczyniowa lub mózgowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych lub przewlekła niewydolność serca (II lub III NYHA).

Z uwagi na brak dedykowanych danych dotyczących charakterystyki i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej populacji chorych populację podstawową analizy stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 włączeni do badania SUSTAIN 4, jako populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej, a więc chorzy z cukrzycą typu 2, którzy wcześniej nie byli leczeni insuliną i którzy 90 dni przed wizytą przesiewową przyjmowali stałą dawkę metforminy w monoterapii lub w połączeniu z sulfonylomocznikiem. W badaniu semaglutyd i insulinę glargine stosowano jako lek dodany do metforminy (48%) lub metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika (52%). Z uwagi na średnią wartość  $HbA_{1c}$  na poziomie 8,17% oraz średnią wartość BMI na poziomie 33,01  $\text{kg/m}^2$  można przyjąć, że populacja w badaniu SUSTAIN 4 jest zbliżona do wnioskowanej.

Komparatorem dla semaglutytu jest insulinoterapia prosta (przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej, tj. insuliny NPH). Podstawowy komparator dla semaglutytu stanowi insulina NPH, ze względu na refundację długodziałających analogów insuliny w cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z  $HbA_{1c} \geq 8\%$  oraz cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycy o znanej przyczynie (tj. „druga linia leczenia”). W ramach analizy wrażliwości przedstawiono także porównanie z długodziałającymi analogami insuliny (insulina glargine, insulina detemir).

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w rekomendacji dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2,<sup>22</sup> insulina glargine związana jest większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu z insuliną NPH. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego semaglutytu i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy i dlatego w *Analizie Klinicznej*<sup>1</sup> wyniki porównania SEM z insulinoterapią przedstawiono dla bezpośredniego porównania semaglutytu i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. Z tego względu w analizie ekonomicznej przyjęto skuteczność (i charakterystykę) dla insuliny NPH jak dla insuliny glargine, a koszty jak dla insuliny NPH (terapię różnią się więc jedynie kosztami), co jest założeniem konserwatywnym. 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 2<sup>22</sup>), w przypadku porównania semaglutytu z długodziałającymi analogami insuliny, przyjęto skuteczność (i charakterystykę) dla LAA jak dla insuliny glargine.

Zaletą niniejszej analizy ekonomicznej jest wykorzystanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie semaglutytu z insuliną glargine (badanie SUSTAIN 4; dane z opublikowanego

badania klinicznego uzupełniono o dane dostarczone przez Wnioskodawcę) oraz zastosowanie polskich danych kosztowych. Takie podejście eliminuje ryzyko niepewności wszystkich porównań pośrednich.

Wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu, tj. 9.0 (patrz rozdz. 7.2.3). 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 spójne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 7.4.2). Wykorzystanie danych zunifikowanych daje możliwość wiarygodnego porównania wyników dla różnych ocenianych w modelu leków.

W analizie koszty leczenia powikłań cukrzycy przyjęto zgodnie z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej dla liraglutylu (Victoza®),<sup>14</sup> w ramach której dane dotyczące zużycia zasobów medycznych, zostały zebrane podczas pogłębionych wywiadów z ekspertami klinicznymi lub w formie konsensu grup eksperckich. Wywiady przeprowadzono z ekspertami w obszarze diabetologii, kardiologii, neurologii, nefrologii, okulistyki i transplantologii. Dane walidowano w oparciu o dostępne dane literaturowe, dane w trakcie publikacji, dane niepublikowane pochodzące z baz danych prowadzonych przez ekspertów.

Niniejsza analiza w zakresie kosztów leczenia powikłań cukrzycy odpowiada stanowi na 2017 rok (CEA Victoza®),<sup>14</sup> 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. W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (koszty leczenia powikłań przyjęto zgodnie z analizą weryfikacyjną dla dulaglutylu,<sup>20</sup> jako średnia arytmetyczna kosztów uwzględnionych w analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w cukrzycy typu 2, opartych na modelu CORE - na podstawie opublikowanych analiz ekonomicznych/Analiz Weryfikacyjnych AOTMiT). Należy zauważyć, że główną składową kosztów całkowitych stanowią koszty zakupu analizowanych leków. W zakresie kosztów terapii analiza odpowiada stanowi na styczeń-luty 2019 r.

Wyniki analizy przedstawiono

W analizie nie uwzględniono semaglutylu w dawce 0,25 mg, gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie jest ona dawką podtrzymującą i jest stosowana wyłącznie przejściowo w momencie rozpoczynania leczenia.<sup>25</sup>

Dla oszacowania niepewności parametrów użytych w modelu przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości. Mając na uwadze ograniczenia danych klinicznych skonstruowano skrajnie niekorzystne dla semaglutylu scenariusze, przyjmując wartości parametrów (redukcję HbA1c oraz redukcję BMI) minimalizujące obserwowane różnice między interwencją a komparatorem (jednocześnie przyjęto wartości działające na niekorzyść SEM i wartości działające na korzyść komparatora).

Ze względu na długi czas potrzebny do wykonania analizy przez zewnętrzny model CORE oraz 48 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 [REDACTED]

Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w niniejszej analizie został obliczony bez uwzględnienia wzrostu użyteczności z powodu zmniejszenia obawy przed stanami hipoglikemicznymi, pomimo iż dane kliniczne pokazują, że ze stosowaniem semaglutynu wiąże się niskie ryzyko hipoglikemii. Nie uwzględniono również utraty użyteczności związanej z formą podania badanej interwencji (wstrzyknięcia podskórne), jednak w przypadku porównania z insuliną NPH i LAA (również będących w postaci roztworów/zawiesin do wstrzykiwań) uwzględnienie tego parametru nie wydaje się mieć uzasadnienia i nie wpływa na jakość analizy.

Nie zidentyfikowano innych ograniczeń dotyczących metodyki modelu oraz sposobu modelowania danych. Założenia metodyczne są jawne i dostępne w *CORE Manual* (dane wewnętrzne Wnioskodawcy). Wykorzystany model CORE jest dobrze rozwiniętym, wielokrotnie walidowanym (patrz rozdz. 7.4) i powszechnie akceptowanym modelem wykorzystywanym w cukrzycy.

Ograniczenie analizy stanowi brak odnalezienia analiz ekonomicznych dla semaglutynu w populacji chorych z cukrzycą typu 2, 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. Należy jednak podkreślić, że mechanizm działania leku jest dobrze rozpoznany, skuteczność kliniczna ugruntowana, a konsekwencja ekonomiczne dla leków z grupy agonistów receptora GLP-1 wielokrotnie przeanalizowane.

## 11 Dyskusja

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w analizie populację docelową stanowią dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z HbA1c  $\geq$  8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy, z BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, co wynika ze zidentyfikowanych dodatkowych korzyści związanych z leczeniem w tak zdefiniowanej populacji, tj. w odniesieniu do redukcji masy ciała.

Wytyczne praktyki klinicznej, w tym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego,<sup>26</sup> umiejscawiają leki z grupy agonistów receptora GLP-1, do których należy semaglutyd, w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu metforminy oraz w trzeciej linii leczenia - po niepowodzeniu dwóch doustnych leków przeciwcukrzycowych (OAD). Należy przy tym wskazać, że zdecydowaną opcją preferowaną w przypadku postępowania z pacjentem nieosiągającym kontroli glikemii na metforminie jest dodanie do tego leku pochodnej sulfonylomocznika. Jedynie w przypadku wybranych sytuacji klinicznych (ryzyko hipoglikemii, inne przeciwwskazania do stosowania sulfonylomocznika) wyłączających możliwość stosowania u chorego pochodnej sulfonylomocznika, rozważane są pozostałe opcje terapeutyczne, w tym agonści receptora GLP-1. Skojarzenie metforminy i pochodnej sulfonylomocznika stosowane jest u większości chorych zgodnie z wynikami badania Witek 2012 (tj. u ponad 90%) - pilotażowego projektu Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce przeprowadzonego w latach 2006-2009.<sup>29</sup>

W niniejszej analizie docelowa populacja zawężona jest do podawania semaglutylu dopiero jako trzeciej linii leczenia, tj. w wypadku nieskutecznej kontroli glikemii metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika.

Podstawowy komparator dla semaglutylu stanowi insulina NPH, ze względu na refundację długodziałających analogów insulin w cukrzycy typu 2, u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq$  8% oraz cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycy o znanej przyczynie (tj. „druga linia leczenia”). W ramach analizy wrażliwości przedstawiono także porównanie z długodziałającymi analogami insuliny (insulina glargine, insulina detemir).

Leczenie semaglutylidem pozwala na

[Redacted text block]

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów skuteczności i kosztów wykazała

[Redacted text block]

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

Tym samym pomimo zidentyfikowanych ograniczeń i naturalnej niepewności modelowanych danych wyniki charakteryzują się dużą spójnością i konsekwentnie wskazują na [REDACTED]  
[REDACTED]

Korzyści kliniczne leczenia semaglutydem wykraczają poza zakres przyjętej w niniejszej analizie perspektywy, tj. płatnika publicznego. Obejmują koszty pośrednie - koszty utraty produktywności związane z występowaniem przewlekłych powikłań. Z tego powodu można przypuszczać, że oszacowane współczynniki kosztów-użyteczności byłyby niższe w perspektywie społecznej. Co więcej, istnieje podgrupa pacjentów, u których nie można zintensyfikować leczenia ze względu na ryzyko hipoglikemii w następstwie intensyfikacji insulinoterapii.<sup>10</sup>

## 12 Wyniki końcowe

Wyniki dla semaglutydu (SEM) 1 mg w porównaniu z insuliną NPH (NPH):

The table contains 10 rows of data, each consisting of multiple columns of information. All text in the table is obscured by black redaction bars, making the specific data points and column headers unreadable.

**Wyniki dla semaglutydu (SEM) 0,5 mg w porównaniu z insuliną NPH (NPH):**

The table contains multiple rows of data, all of which are completely redacted with black bars. The redaction covers the entire content of the table, making the specific data points and column headers illegible.

## 13 Podsumowanie i wnioski

Cukrzyca zaliczana jest do chorób społecznych. Każdego roku na świecie odnotowuje się miliony nowych zachorowań na cukrzycę. Miliony chorych umiera też z powodu jej powikłań.<sup>100</sup>

W celu oceny ekonomicznej stosowania semaglutynu w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z  $HbA_{1c} \geq 8\%$  potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w Polsce zastosowano *CORE Diabetes Model* opracowany przez IMS. Zastosowany model (zwalidowany i opublikowany) uwzględnia wyjściową charakterystykę kohorty pacjentów, historię powikłań, obecne i przyszłe postępowanie w leczeniu cukrzycy wraz z leczeniem towarzyszącym, badania przesiewowe oraz zmiany w parametrach fizjologicznych zachodzące w czasie. Pozwala na oszacowanie rozwoju powikłań, średniej długości życia, QALY i całkowitych kosztów leczenia populacji. Zadanie analityczne polegało na dostosowaniu modelu do warunków polskich. Model sparametryzowano w oparciu o polskie dane kosztowe i parametry kliniczne (wyniki porównania analizowanych terapii i charakterystyki wyjściowej pacjentów w oparciu o opublikowane badania kliniczne SUSTAIN 4, uzupełnione o dane Wnioskodawcy).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Analizowaną populację stanowili dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z  $HbA_{1c} \geq 8\%$  potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy, z  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  oraz z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Z uwagi na ograniczenia danych dotyczących charakterystyki i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej populacji chorych, populację podstawową analizy stanowią chorzy z cukrzycą typu 2 włączeni do badania SUSTAIN 4, jako populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej.

W analizie przyjęto dożywotni (50-letni) horyzont czasowy.

Semaglutyd porównywano z 2 komparatorami: insuliną NPH (analiza podstawowa) i długodziałającymi analogami insuliny (analiza wrażliwości). Analizowane leki stosowane były przez okres 3 lat. Po tym okresie u wszystkich chorych następowała intensyfikacja terapii (insulinoterapia w dawce 40 IU/d).

Charakterystyka populacji wejściowej oraz wskaźniki skuteczności zostały przyjęte z badania klinicznego SUSTAIN 4. W porównaniu semaglutynu z insuliną NPH i długodziałającymi analogami insuliny przyjęto skrajnie konserwatywne założenie o takiej samej skuteczności insuliny NPH i insuliny glargine oraz insuliny detemir i insuliny glargine. Parametry dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu CORE. Parametry kosztowe oszacowano specyficznym dla polskiego systemu ochrony zdrowia.

Wyniki analizy

[Redacted text block]

Zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi wnioskowana jest kwalifikacja semaglutydu do [Redacted text]

[Redacted text block]

Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że [Redacted text]

Przeprowadzona analiza wrażliwości [Redacted text]

Dla warunków określonych w modelu semaglutyd jest lekiem, który [Redacted text]

Aktualnie leczenie semaglutydem nie jest finansowane w Polsce. Finansowanie semaglutydu w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, jako najnowszego leku z grupy analogów GPL-1 umożliwi dostęp do nowoczesnej i rekomendowanej klinicznie oraz refundacyjnie grupy leków (m.in. pozytywne oceny leków z tej grupy przez Agencję Oceny Technologii Medycznych). Dostęp do terapii semaglutydem będzie stanowić istotną i oczekiwaną przez

chorych alternatywę dla aktualnie dostępnego leczenia codziennymi wstrzyknięciami insuliny. Otrzymane wyniki analizy ekonomicznej stanowią przesłankę do [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

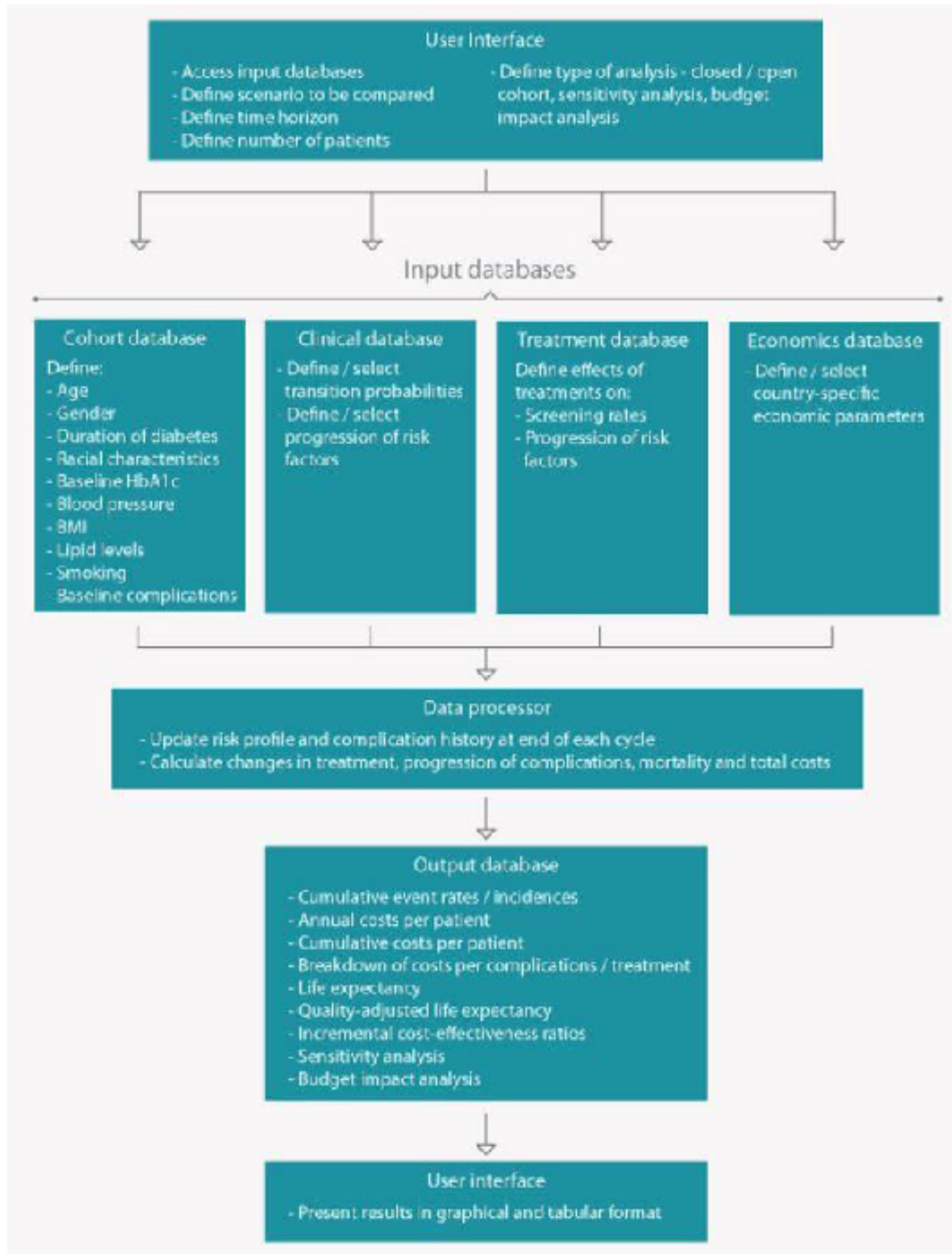
[REDACTED]



## Aneksy

### Aneks 1. Struktura modelu CORE

Ryc. 19. Struktura modelu CORE.



Źródło: IMS CORE Diabetes Model. <http://www.core-diabetes.com/Index.aspx?Page=About>. [dostęp 02.01.2019 r.]

## Aneks 2. Populacja - charakterystyka

Tab. 38. Charakterystyka populacji całkowitej z badania SUSTAIN 4.

Charakterystyka	Średnie wartości	SD	Źródło
Dane demograficzne pacjentów			
Wiek początkowy, lata	████	████	SUSTAIN 4 CTR
Okres trwania cukrzycy, lata	████	████	SUSTAIN 4 CTR
Stosunek mężczyzn do kobiet	████		SUSTAIN 4 CTR
Podstawowe czynniki ryzyka			
HbA <sub>1c</sub> , %	████	████	SUSTAIN 4 CTR
SBP, mmHg	████	████	SUSTAIN 4 CTR
DBP, mmHg	████	████	SUSTAIN 4 CTR
Cholesterol całkowity, mg/dl	████	████	Dane nieopublikowane
HDL, mg/dl	████	████	Dane nieopublikowane
LDL, mg/dl	████	████	Dane nieopublikowane
Stężenie trójglicerydów, mg/dl	████	████	Dane nieopublikowane
BM, kg/m <sup>2</sup>	████	████	SUSTAIN 4 CTR
eGFR, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	████	████	SUSTAIN 4 CTR
HAEM, g/dL	████	████	Dane nieopublikowane
WBC, 10 <sup>6</sup> /mL	████	████	Dane nieopublikowane
Częstość akcji serca, bpm	████	████	Dane nieopublikowane
WHR	████	████	CORE default
uAER, mg/mmol	████	████	Dane nieopublikowane
Stężenie kreatyniny w surowicy, mg/dL	████	████	Dane nieopublikowane
Stężenie albuminy w surowicy, g/dL	████	████	Dane nieopublikowane

Charakterystyka	Średnie wartości	SD	Źródło
Stosunek palaczy do niepalących	■	■	SUSTAIN 4 CTR
Liczba papierosów na dzień	■	■	WHO 2009, <sup>101</sup> Ciecierski 2011, <sup>102</sup> The Tobacco Atlas 2016 <sup>103</sup>
Spożycie alkoholu, Oz/tydzień	■	■	WHO Poland 2010 <sup>104</sup>
Rasa			
Kaukaska	■	■	Dane nieopublikowane
Afroamerykanie	■	■	Dane nieopublikowane
Hiszpańska	■	■	SUSTAIN 4 CTR
Amerykanie	■	■	Dane nieopublikowane
Azjaci/mieszkańcy wysp Pacyfiku	■	■	Dane nieopublikowane
Australijska (południowo-europejska)	■	■	Dane nieopublikowane
Powikłania sercowo-naczyniowe			
Odsetek pacjentów z zawałem mięśnia sercowego	■	■	SUSTAIN 4 CTR
Odsetek pacjentów z chorobą wieńcową	■	■	SUSTAIN 4 CTR
Odsetek pacjentów z chorobą naczyń obwodowych	■	■	SUSTAIN 4 CTR
Odsetek pacjentów z udarem	■	■	Dane nieopublikowane
Odsetek pacjentów z niewydolnością serca	■	■	SUSTAIN 4 CTR
Odsetek pacjentów z migotaniem przedsionków	■	■	SUSTAIN 4 CTR
Odsetek pacjentów z przerostem lewej komory serca	■	■	SUSTAIN 4 CTR
Powikłania nefropatyczne			
Odsetek pacjentów z mikroalbuminurią	■	■	SUSTAIN 4 CTR
Odsetek pacjentów z ciężką proteinurią	■	■	Dane nieopublikowane
Odsetek pacjentów z krańcowym stadium choroby nerek	■	■	Dane nieopublikowane
Powikłania retinopatyczne			
Odsetek pacjentów z retinopatią nieproliferacyjną (BDR)	■	■	SUSTAIN 4 CTR
Odsetek pacjentów z retinopatią proliferacyjną (PDR)	■	■	Dane nieopublikowane

Charakterystyka	Średnie wartości	SD	Źródło
Odsetek pacjentów, którzy utracili wzrok (SVL)	■	■	Dane nieopublikowane
Obrzęk plamki żółtej			
Odsetek pacjentów z obrzękiem plamki żółtej	■	■	SUSTAIN 4 CTR
Zaćma			
Odsetek pacjentów z zaćmą	■	■	SUSTAIN 4 CTR
Stopa cukrzycowa			
Odsetek pacjentów z niezakażonym owrzodzeniem	■	■	Założenie
Odsetek pacjentów z zakażonym owrzodzeniem	■	■	Założenie
Odsetek pacjentów z wyleczonym owrzodzeniem	■	■	Założenie
Odsetek pacjentów po amputacji	■	■	SUSTAIN 4 CTR
Neuropatia			
Odsetek pacjentów z neuropatią	■	■	SUSTAIN 4 CTR

BMI - body mass index; DBP - diastolic blood pressure; eGFR - estimated glomerular filtration rate; HAEM - haemoglobin; HbA<sub>1c</sub> - glycated haemoglobin; HDL - high-density lipoprotein; LDL - low-density lipoprotein; SBP - systolic blood pressure; SD - standard deviation; uAER - urinary albumin excretion rate; WBC - white blood cell count; WHR - waist-to-hip ratio.

### Aneks 3. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia semaglutydem w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (EMBASE.com), *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEAR).<sup>105</sup> Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.<sup>106</sup>

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

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 13.12.2018 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■).

Nie odnaleziono badań oceniających opłacalność leczenia semaglutydem w analizowanej populacji chorych w porównaniu z insuliną NPH lub długodziałającymi analogami insuliny.

**Tab. 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutylu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 13.12.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	220 416
#2	Cost allocation [mh]	1 991
#3	Cost-benefit analysis [mh]	74 849
#4	Cost control [mh]	32 071
#5	Cost savings [mh]	10 995
#6	Cost of illness [mh]	24 305
#7	Cost sharing [mh]	4 278
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	220 416
#9	semaglutide [NM]	56
#10	semaglutide[TW]	213
#11	Ozempic[TW]	3
#12	#9 OR #10 OR #11	213
#13	#8 AND #12	0

**Tab. 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutynu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 13.12.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/ exp	80 948
#2	'Cost effectiveness analysis'/ exp	136 848
#3	'Cost of illness'/ exp	17 771
#4	'Cost control'/ exp	63 515
#5	'Cost minimization analysis'/ exp	3 203
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	273 010
#7	*semaglutide*/ exp	624
#8	semaglutide	660
#9	Ozempic	17
#10	#7 OR #8 OR #9	660
#11	#6 AND #10	22

**Tab. 41. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutynu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 13.12.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	9 576
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	6 231
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	559
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	405
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	775
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	40
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	9 576
#8	semaglutide	166
#9	Ozempic	1
#10	#8 OR #9	166
#12	#7 and #10	0

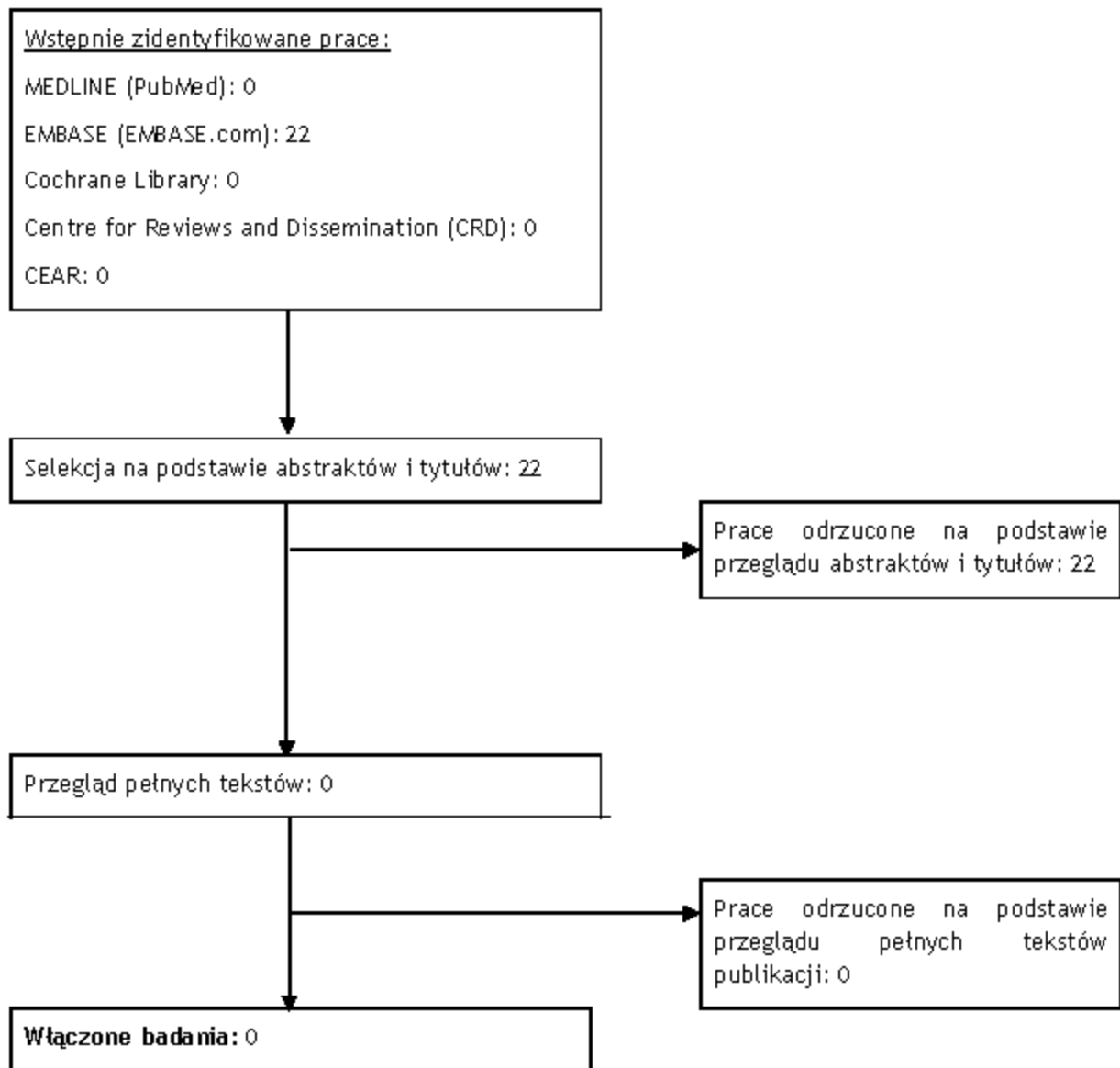
**Tab. 42. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutynu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 13.12.2018 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	semaglutide	0
#2	Ozempic	0
#3	#1 OR #2	0

**Tab. 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutynu w systemie bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry*; dane na dzień 13.12.2018 r.**

<b>Identyfikator</b>	<b>Słowa kluczowe</b>	<b>Liczba rezultatów</b>
#1	semaglutide	0
#2	Ozempic	0
#3	#1 OR #2	0

Ryc. 20. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla semaglutynu (diagram QUOROM/PRISMA).





## **Aneks 4. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia**

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (EMBASE.com), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

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

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 13.12.2018 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 43 badania dotyczące użyteczności stanów zdrowia spełniające kryteria niniejszego przeglądu.

**Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 13.12.2018 r.**

<b>Identyfikator</b>	<b>Słowa kluczowe</b>	<b>Liczba rezultatów</b>
#1	utility [TIAB] OR disutility [TIAB] OR EQ5D [TIAB] OR SF36 [TIAB] OR QALY [TIAB]	183 522
#2	diabetes[TIAB] AND "type 2"[TIAB]	116 711
#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]	1 397 184
#4	#1 AND #2 AND #3	365

**Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 13.12.2018 r.**

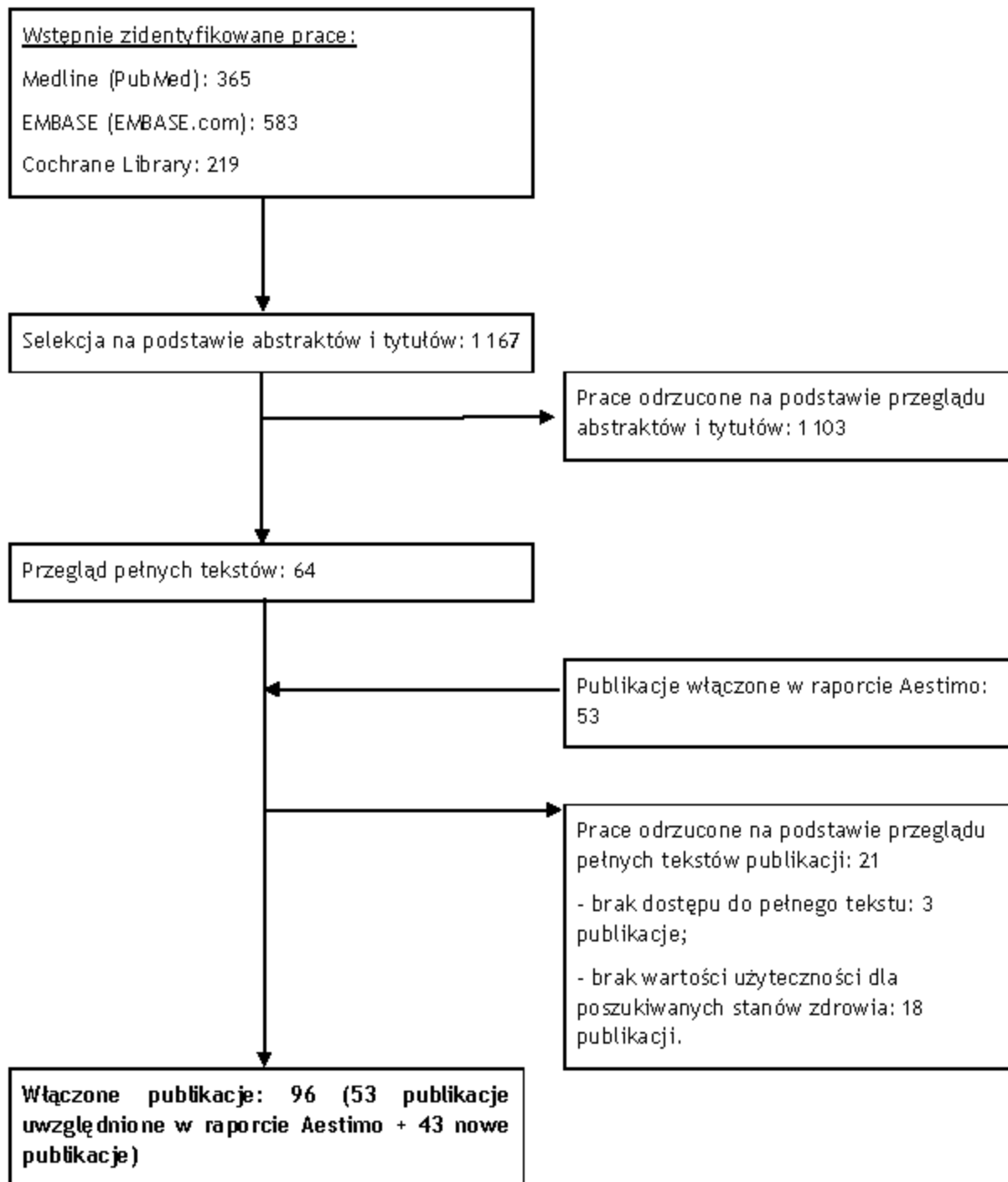
<b>Identyfikator</b>	<b>Słowa kluczowe</b>	<b>Liczba rezultatów</b>
#1	utility:ab,ti OR disutility:ab,ti OR eq5d:ab,ti OR sf36:ab,ti OR qaly:ab,ti	254 265
#2	diabetes:ab,ti AND 'type 2':ab,ti	178 191

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#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	1 929 699
#4	#1 AND #2 AND #3	624
#5	#4 AND [embase]/lim	583

Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 13.12.2018 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	12 854
#2	diabetes:ti,ab,kw and 'type 2':ti,ab,kw	40 944
#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	216 205
#4	#1 AND #2 AND #3	219

Ryc. 21. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 47. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Arver 2014	Arver S, Luong B, Frascchke A, Ghatnekar O, Stanisic S, Gulytev 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	Bidonde 2017	Bidonde J, Fagerlund BC, Frønsdal KB, Lund UH, Robberstad B. FreeStyle Libre Flash Glucose Self-Monitoring System: A Single-Technology Assessment [Internet]. 2017 Aug. Report from the Norwegian Institute of Public Health No. 2017-07. NIPH Systematic Reviews.
3	Bilir 2018	Bilir SP, Hellmund R, Wehler E, Li H, Munakata J, Lamotte M. The Cost-effectiveness of a Flash Glucose Monitoring System for Management of Patients with Type 2 Diabetes Receiving Intensive Insulin Treatment in Sweden. <i>Eur Endocrinol.</i> 2018 Sep;14(2):80-85.
4	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.
5	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.
6	Briggs 2017	Briggs AH, Bhatt DL, Scirica BM, Raz I, Johnston KM, Szabo SM, Bergenheim K, Mukherjee J, Hirshberg B, Mosenzon O. Health-related quality-of-life implications of cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes mellitus: A subanalysis from the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)-TIM 53 trial. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2017 Aug;130:24-33.
7	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.
8	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.
9	Cvetanović 2017	Cvetanović G, Stojiljković M, Miljković M. Estimation of the influence of hypoglycemia and body mass index on health-related quality of life, in patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Vojnosanit Pregl</i> 2017; 74(9): 831-839.
10	Dempsey 2018	Dempsey M, MocarSKI M, Langer J, Hunt B. Ideglira is Associated With Improved Short-Term Clinical Outcomes and Cost Savings Compared with Insulin Glargine U100 Plus Insulin Aspart in the U.S. <i>Endocr Pract.</i> 2018 Sep;24(9):796-804.
11	Drummond 2018	Drummond R, Malkin S, Du Preez M, Lee XY, Hunt B. The management of type 2 diabetes with fixed-ratio combination insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus basal-bolus therapy (insulin glargine U100 plus insulin aspart): A short-term cost-effectiveness analysis in the UK setting. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Oct;20(10):2371-2378.
12	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.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
13	Ericsson 2018	Ericsson Å, Glah D, Lorenzi M, Jansen JP, Fridhammar A. Cost-effectiveness of liraglutide versus lixisenatide as add-on therapies to basal insulin in type 2 diabetes. <i>PLoS One</i> . 2018 Feb 6;13(2):e0191953.
14	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.
15	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]
16	Gu 2017	Gu S, Wang X, Qiao Q, Gao W, Wang J, Dong H. Cost-effectiveness of exenatide twice daily vs insulin glargine as add-on therapy to oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes in China. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2017 Dec;19(12):1688-1697.
17	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.
18	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.
19	Jendle 2017	Jendle J, Sandberg A, Buchs S, Swinburn P, Hadi M, Levin LÅ. A utility valuation study assessing the impact of postprandial glucose control on quality of life of individuals with type 1 or type 2 diabetes. <i>J Patient Rep Outcomes</i> . 2017;2(1):20.
20	Kiadaliri 2014	Kiadaliri AA, Gerdtham UG, Eliasson B, Carlsson KS. Cost-utility analysis of glucagon-like Peptide-1 agonists compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors or neutral protamine hagedorn Basal insulin as add-on to metformin in type 2 diabetes in Sweden. <i>Diabetes Ther</i> . 2014 Dec;5(2):591-607.
21	Lalic 2018	Lalić N, Russel-Szymczyk M, Culic M, Tikkanen CK, Chubb B. Cost-Effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Serbia. <i>Diabetes Ther</i> . 2018 Jun;9(3):1201-1216.
22	Lane 2014	Lane S, Lewy 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.
23	Lin 2018	Lin YJ, Wang CY, Cheng SW, Ko Y. Patient preferences for diabetes-related complications in Taiwan. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2018 May 25:1-7.
24	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.
25	Nauck 2018	Nauck MA, Buse JB, Mann JFE, Pocock S, Bosch-Traberg H, Frimer-Larsen H, Ye Q, Gray A; LEADER Publication Committee for the LEADER Trial Investigators. Health-related quality of life in people with type 2 diabetes participating in the LEADER trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2018 Sep 27. doi: 10.1111/dom.13547. [Epub ahead of print]
26	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

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		mellitus: a cross-sectional study in Västerbotten Sweden. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2014 Oct 24;12:150.
27	Nguyen 2017	Nguyen HV, Finkelstein EA, Mital S, Gardner DS. Incremental cost-effectiveness of algorithm-driven genetic testing versus no testing for Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) in Singapore. <i>J Med Genet</i> . 2017 Nov;54(11):747-753.
28	Nguyen 2018	Nguyen E, Coleman CI, Kohn CG, Weeda ER. Ranolazine in patients with type 2 diabetes and chronic angina: A cost-effectiveness analysis and assessment of health-related quality-of-life. <i>Int J Cardiol</i> . 2018 Dec 15;273:34-38.
29	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.
30	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.
31	Pollock 2018	Pollock RF, Chubb B, Valentine WJ, Heller S. Evaluating the cost-effectiveness of insulin detemir versus neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes in the UK using a short-term modeling approach. <i>Diabetes Metab Syndr Obes</i> . 2018 May 16;11:217-226.
32	Riandini 2018	Riandini T, Wee HL, Khoo EYH, Tai BC, Wang W, Koh GCH, Tai ES, Tavintharan S, Chandran K, Hwang SW, Venkataraman K. Functional status mediates the association between peripheral neuropathy and health-related quality of life in individuals with diabetes. <i>Acta Diabetol</i> . 2018 Feb;55(2):155-164.
33	Shafie 2018	Shafie AA, Ng CH, Thanimalai S, Haron N, Manocha AB. Estimating the utility value of hypoglycaemia according to severity and frequency using the visual analogue scale (VAS) and time trade-off (TTO) survey. <i>Journal of Diabetes &amp; Metabolic Disorders</i> . <a href="https://doi.org/10.1007/s40200-018-0369-z">https://doi.org/10.1007/s40200-018-0369-z</a>
34	Shah 2018	Shah D, Risebrough NA, Perdrizet J, Iyer NN, Gamble C, Dang-Tan T. Cost-effectiveness and budget impact of liraglutide in type 2 diabetes patients with elevated cardiovascular risk: a US-managed care perspective. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i> . 2018 Nov 14;10:791-803.
35	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.
36	Steen Carlsson 2014	Steen Carlsson K, Persson U. Cost-effectiveness of add-on treatments to metformin in a Swedish setting: liraglutide vs sulphonylurea or sitagliptin. <i>J Med Econ</i> . 2014 Sep;17(9):658-69.
37	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.
38	Thomas 2017	Thomas C, Sadler S, Breeze P, Squires H, Gillett M, Brennan A. Assessing the potential return on investment of the proposed UK NHS diabetes prevention programme in different population subgroups: an economic evaluation. <i>BMJ Open</i> . 2017 Aug 21;7(8):e014953.
39	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-

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		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.
40	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.
41	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]
42	Wu 2018	Wu B, Wan X, Ma J. Cost-effectiveness of prevention and management of diabetic foot ulcer and amputation in a health resource-limited setting. <i>J Diabetes.</i> 2018 Apr;10(4):320-327.
43	Wu 2018b	Wu B, Zhang S, Lin H, Mou S. Prevention of renal failure in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A cost-effectiveness analysis. <i>J Diabetes Investig.</i> 2018 Jan;9(1):152-161.

**Tab. 48. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.**

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Barnett AH, Arnoldini S, Hunt B, Subramanian G, Hoxer CS. Switching from sitagliptin to liraglutide to manage patients with type 2 diabetes in the UK: A long-term cost-effectiveness analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Aug;20(8):1921-1927.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
2	Boels AM, Rutten G, Zuithoff N, de Wit A, Vos R. Effectiveness of diabetes self-management education via a smartphone application in insulin treated type 2 diabetes patients - design of a randomised controlled trial ('TRIGGER study'). <i>BMC Endocr Disord.</i> 2018 Oct 22;18(1):74.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
3	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
4	de Wit M, Rondags SMPA, van Tulder MW, Snoek FJ, Bosmans JE. Cost-effectiveness of the psycho-educational blended (group and online) intervention HypoAware compared with usual care for people with Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes with problematic hypoglycaemia: analyses of a cluster-randomized controlled trial. <i>Diabet Med.</i> 2018 Feb;35(2):214-222.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
5	Fonda SJ, Graham C, Munakata J, Powers JM, Price D, Vigersky RA. The Cost-Effectiveness of Real-Time Continuous Glucose Monitoring (RT-CGM) in Type 2 Diabetes. <i>J Diabetes Sci Technol.</i> 2016 Jun 28;10(4):898-904.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
6	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
7	Hay JW, Lee PJ, Jin H, Guterman JJ, Gross-Schulman S, Ell K, Wu S. Cost-Effectiveness of a Technology-Facilitated Depression Care Management Adoption Model in Safety-Net Primary Care Patients with Type 2 Diabetes. <i>Value Health.</i> 2018 May;21(5):561-568.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
8	Hunt B, Kragh N, McConnachie CC, Valentine WU, Rossi MC, Montagnoli R. Long-term Cost-effectiveness of Two GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in the Italian Setting: Liraglutide Versus Lixisenatide. <i>Clin Ther.</i> 2017 Jul;39(7):1347-1359.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
9	Jeffcoate W, Game F, Turtle-Savage V, Musgrove A, Price P, Tan W, Bradshaw L, Montgomery A, Fitzsimmons D, Farr A, Winfield T, Phillips C. Evaluation of the effectiveness and cost-effectiveness of lightweight fibreglass heel casts in the management of ulcers of the heel in diabetes: a randomised controlled trial. <i>Health Technol Assess.</i> 2017 May;21(34):1-92.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
10	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
11	Malkin SJP, Russel-Szymczyk M2, Liidemann G3, Volke V4,5, Hunt B. Once-Weekly Semaglutide Versus Once-Daily Liraglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Long-Term Cost-Effectiveness Analysis in Estonia. <i>Diabetes Ther.</i> 2018 Dec 7. doi: 10.1007/s13300-018-0542-x. [Epub ahead of print]	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
12	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
13	Mezquita-Raya P, Ramírez de Arellano A, Kragh N, Vega-Hernandez G, Pöhlmann J, Valentine WJ, Hunt B. Liraglutide Versus Lixisenatide: Long-Term Cost-Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonist Therapy for the Treatment of Type 2 Diabetes in Spain. <i>Diabetes Ther.</i> 2017 Apr;8(2):401-415.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
14	Nobis S, Ebert DD, Lehr D, Smit F, Buntrock C, Berking M, Baumeister H, Snoek F, Funk B, Riper H. Web-based intervention for depressive symptoms in adults with types 1 and 2 diabetes mellitus: a health economic evaluation. <i>Br J Psychiatry.</i> 2018 Apr;212(4):199-206.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
15	Oksman E, Linna M, Hörhammer I, Lamintakanen J, Talja M. Cost-effectiveness analysis for a tele-based health coaching program for chronic disease in primary care. <i>BMC Health Serv Res.</i> 2017 Feb 15;17(1):138.	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia
16	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









Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
17	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
18	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
19	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
20	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
21	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 raporcie Aestimo - patrz rozdz. 1.3.8.3 Użyteczności stanów zdrowia w raporcie Aestimo.<sup>48</sup>

Aneks 5. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>12</sup>

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1.1, 8.2.1 [redacted] 9.1.1, 9.2.1 [redacted]	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.1.2, 8.2.2 (DSA, [redacted]) 8.1.1, 8.2.1 (PSA, [redacted]) 9.1.2, 9.2.2 (DSA, [redacted]) 9.1.1, 9.2.1 (PSA, [redacted])	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.4.1, Aneks 3. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	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:	8.1.1, 8.2.1 [redacted] 9.1.1, 9.2.1 [redacted]	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8.1.1, 8.2.1 [redacted] 9.1.1, 9.2.1 [redacted]	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8.1.1, 8.2.1 [redacted] 9.1.1, 9.2.1 [redacted]	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8.1.1, 8.2.1 [redacted] 9.1.1, 9.2.1 [redacted]	tak
	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.	8.1.1, 8.2.1 [redacted] 9.1.1, 9.2.1 [redacted]	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 progu,	8.1.3, 8.2.3 [redacted] 9.1.3, 9.2.3 [redacted]	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	Aneks 2. Populacja - charakterystyk (populacja), 7.2.2 (wyniki zdrowotne, 7.2.3 (użyteczność, 7.2.4 (parametry kosztowe, 7.2.5 (postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy) 7.5 (analiza wrażliwości)	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	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 progowa)	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
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:		
			
			
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami i medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	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;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt. 14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wniaskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	7.3, 8, 0	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, a 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 4. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.5	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.5	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.1.2, 8.2.2 ██████ 9.1.2, 9.2.2 ██████	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 8, 0	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 8, 0	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10 a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	7.4.1, Aneks 3. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych 7.4.2, Aneks 4. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczny 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	

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

## Spis rysunków

Ryc. 1. Struktura modelu CORE. ....	24
Ryc. 2. Wykres rozrzutu wyników obserwowanych vs przewidywane w modelu we wszystkich symulacjach walidacyjnych zewnętrznych (współczynnik $R^2=0,90$ ). ....	42
.....	67
.....	68
.....	69
.....	71
.....	73
.....	75
.....	76
.....	78
.....	81
.....	82
.....	83
.....	85
.....	87
.....	89
.....	90
.....	92
Ryc. 19. Struktura modelu CORE. ....	104
Ryc. 20. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla semaglutylu (diagram QUOROM/PRISMA) ....	111
Ryc. 21. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM/PRISMA). ....	114



## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	9
.....	12
.....	12
Tab. 4. Schematy stosowane w badaniu SUSTAIN 4. ....	18
Tab. 5. Wyniki porównania skuteczności semaglutylidu i insuliny glargine w populacji całkowitej chorych z badania SUSTAIN 4. ....	29
Tab. 6. Skuteczność semaglutylidu i insuliny glargine uwzględniona w analizie wrażliwości. ....	29
Tab. 7. Wejściowe wartości użyteczności stanów zdrowotnych w modelu. ....	30
Tab. 8. Koszt leków przeciwcukrzycowych i igieł oraz pasków i nakłuwaczy do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystanych w niniejszej analizie (PLN). ....	34
Tab. 9. Roczny koszt semaglutylidu, komparatora i intensywnej insulinoterapii wraz z leczeniem skojarzonym, igłami oraz paskami i nakłuwaczami do oznaczania stężenia glukozy we krwi (PLN). ....	35
Tab. 10. Łączny koszt leczenia powikłań cukrzycowych.....	36
Tab. 11. Inne postępowanie medyczne w leczeniu cukrzycy ( <i>other management</i> ). ....	39
Tab. 12. Współczynniki R <sup>2</sup> w ramach przeprowadzonych walidacji w 2004 i 2013 r. ....	41
Tab. 13. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. .	46
Tab. 14. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd. ....	48
Tab. 15. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd2. ....	50
Tab. 16. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd3. ....	52
Tab. 17. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd4. ....	54
Tab. 18. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia - cd5. ....	56
Tab. 19. Preferowane wartości użyteczności związane z powikłaniami cukrzycy typu 2 na podstawie Beaudet 2014.' ....	59
Tab. 20. Scenariusze analizy wrażliwości: semaglutylid vs insulina NPH. ....	61
.....	66
.....	67
.....	70
.....	72
.....	73

.....	74
.....	77
.....	79
.....	80
.....	81
.....	84
.....	86
.....	87
.....	88
.....	91
.....	93
.....	103
Tab. 38. Charakterystyka populacji całkowitej z badania SUSTAIN 4. ....	105
Tab. 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutyd w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 13.12.2018 r. ....	108
Tab. 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutyd w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 13.12.2018 r. ....	109
Tab. 41. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutyd w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 13.12.2018 r. ....	109
Tab. 42. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutyd w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 13.12.2018 r. ....	109
Tab. 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla semaglutyd w systemie bazy <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; dane na dzień 13.12.2018 r. ....	110
Tab. 44. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności i stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 13.12.2018 r. ....	112
Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 13.12.2018 r. ....	112
Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności i stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 13.12.2018 r. ....	113
Tab. 47. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. ....	115
Tab. 48. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. ....	118



## Piśmiennictwo

- <sup>1</sup> ██████████ Semaglutyd (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, styczeń 2019.
- <sup>2</sup> ██████████ Semaglutyd (Ozempic®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, styczeń 2019.
- <sup>3</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-grudnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2019-r> [dostęp 02.01.2019 r.]
- <sup>4</sup> 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.
- <sup>5</sup> Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2018 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2019 r. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20180001794/O/D20181794.pdf> [dostęp 02.01.2019 r.]
- <sup>6</sup> IMS CORE Diabetes Model. <http://www.core-diabetes.com/login.asp> [dostęp 02.01.2019 r.]
- <sup>7</sup> Brändle M, Herman WH. The CORE Diabetes Model. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1-3.
- <sup>8</sup> 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.
- <sup>9</sup> Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lammert M, Spinaz GA. Validation of the CORE Diabetes Model. *Curr Med Res Opin* 2004;20(Suppl 1):27-40.
- <sup>10</sup> Smith I. New Product Assessment Form. Liraglutide. SMC 2007.
- <sup>11</sup> Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M, Rowe E, DeVries JH. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 May;5(5):355-366.
- <sup>12</sup> 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://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> [dostęp 02.01.2019 r.]
- <sup>13</sup> 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](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf) [dostęp 02.01.2019 r.]
- <sup>14</sup> CEA Victoza. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/080/AW/80\\_AW\\_4350\\_12\\_Victoza\\_liraglutyd\\_AE.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/080/AW/80_AW_4350_12_Victoza_liraglutyd_AE.pdf) [dostęp 03.01.2019 r.]

- <sup>15</sup> Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia. Przeciętne dalsze trwania życia w latach 1950-2017. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [dostęp 02.01.2019 r.]
- <sup>16</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp 02.01.2019 r.]
- <sup>17</sup> ATC/DDD Index 2019. WHO. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [dostęp 02.01.2019 r.]
- <sup>18</sup> Clarke P, Gray A, Holman N. Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Dec Mak* 2002;22:340-9.
- <sup>19</sup> The 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.
- <sup>20</sup> CEA Trulicity. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/078/AW/078\\_AW\\_OT\\_4350\\_11\\_2017\\_Trulicity\\_AE.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AW/078_AW_OT_4350_11_2017_Trulicity_AE.pdf) [dostęp 03.01.2019 r.]
- <sup>21</sup> IMS Health. The IMS CORE Diabetes Reference Manual: Guide and reference tool for users of the IMS Core Diabetes Model 2009;2.3. [Dane wewnętrzne Wnioskodawcy].
- <sup>22</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz zHbA1c≥8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Marzec 2013 r. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/014/REK/RP\\_32\\_2013\\_Lantus\\_06.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf) [dostęp 02.01.2019 r.]
- <sup>23</sup> UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007 Jun;50(6):1140-7.
- <sup>24</sup> 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.
- <sup>25</sup> Ozempic®. CHPL. [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 09.01.2019 r.]
- <sup>26</sup> Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2018). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. 2018, tom 4, nr 1.
- <sup>27</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/> [dostęp 03.01.2019 r.].
- <sup>28</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [dostęp 03.01.2019 r.].
- <sup>29</sup> ██████████ CORE DIABETES MODEL. Polskie dane kosztowe. Aktualizacja 2017. Warszawa, kwiecień 2017.
- <sup>30</sup> AWA Lantus. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/144/AWA/144\\_AWA\\_OT\\_4350\\_22\\_Lantus\\_cukrzyca\\_typ2\\_2014.09.01.pdf](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 03.01.2019 r.]
- <sup>31</sup> CEA Levemir. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/176/AW/AW\\_3\\_AE\\_Levemir\\_2014.09.05.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AW/AW_3_AE_Levemir_2014.09.05.pdf) [dostęp 03.01.2019 r.]

- <sup>32</sup> AWA Invokana. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/156/AWA/156\\_AWA\\_OT-4350\\_27\\_INVOKANA\\_\[kanaglifozyna\]\\_cukrzyca\\_typu\\_2\\_2014.08.29.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/156/AWA/156_AWA_OT-4350_27_INVOKANA_[kanaglifozyna]_cukrzyca_typu_2_2014.08.29.pdf) [dostęp 03.01.2019 r.]
- <sup>33</sup> The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. the diabetes control and complications trial research group. *N Engl J Med* 1993 Sep;329(14):977-86.
- <sup>34</sup> UK prospective diabetes study (UKPDS) group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (ukpds 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
- <sup>35</sup> Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129-39.
- <sup>36</sup> ADVANCE Collaborative Group, 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(24):2560-72.
- <sup>37</sup> Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein H, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59.
- <sup>38</sup> ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive bloodpressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1575-85.
- <sup>39</sup> 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 (additioneurope): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;378(9786):156-67.
- <sup>40</sup> 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.
- <sup>41</sup> 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.
- <sup>42</sup> 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.
- <sup>43</sup> 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.
- <sup>44</sup> IMS CORE Diabetes Model Research Team, IMS Health Economics and Outcomes Research. IMS CORE DIABETES MODEL: 2012 UPDATE (VERSION 8.5)/ July 2012. IMS Health. [Dane wewnętrzne Wnioskodawcy].
- <sup>45</sup> Grant D, Foos V, McEwan P, Palmer J and Lloyd A. Long-Term Validation of the IMS CORE Diabetes Model in Type 1 and Type 2 Diabetes. American Diabetes Association 72nd Scientific Sessions, Philadelphia PA, June 2012 Abstract 1203-P.
- <sup>46</sup> 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.
- <sup>47</sup> IMS CORE Diabetes Model. <http://www.core-diabetes.com/Index.aspx?Page=About>. [dostęp 02.01.2019 r.]
- <sup>48</sup> 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](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AW/AW_3_AE_Levemir_2014.09.05.pdf) [dostęp 19.12.2018 r.]

- <sup>49</sup> Arver S, Luong B, Frascchke A, Ghatnekar O, Stanistic S, Gulytyev D, Müller E. Is testosterone replacement therapy in males with hypogonadism cost-effective? An analysis in Sweden. *J Sex Med.* 2014 Jan;11(1):262-72.
- <sup>50</sup> 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. *Obes Surg.* 2015 Sep;25(9):1559-68.
- <sup>51</sup> 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. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015 Feb;15(1):111-23.
- <sup>52</sup> 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. *Health Technol Assess.* 2015 Jul;19(60):1-110.
- <sup>53</sup> 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. *Diabet Med.* 2015 Jul;32(7):890-8.
- <sup>54</sup> Ericsson Å, Lundqvist A. Cost Effectiveness of Insulin Degludec Plus Liraglutide (IDegLira) in a Fixed Combination for Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus in Sweden. *Appl Health Econ Health Policy.* 2017 Apr;15(2):237-248.
- <sup>55</sup> 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. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Apr;16(4):366-75.
- <sup>56</sup> Evans M, Chubb B, Gundgaard J. Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther.* 2017 Feb 16. doi: 10.1007/s13300-017-0236-9. [Epub ahead of print]
- <sup>57</sup> 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. *Clin Drug Investig.* 2014 Feb;34(2):135-46.
- <sup>58</sup> 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. *Value in Health* 2016;19:36-41.
- <sup>59</sup> Kiadaliri AA, Gerdtham UG, Eliasson B, Carlsson KS. Cost-utility analysis of glucagon-like Peptide-1 agonists compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors or neutral protamine hagedorn Basal insulin as add-on to metformin in type 2 diabetes in Sweden. *Diabetes Ther.* 2014 Dec;5(2):591-607.
- <sup>60</sup> Lane S, Lewy AR, Mukherjee J, Sambrook J, Tildesley H. The impact on utilities of differences in body weight among Canadian patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2014 Jul;30(7):1267-73.
- <sup>61</sup> 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. *Diabetes Ther.* 2015 Dec;6(4):593-610.
- <sup>62</sup> 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. *Health Qual Life Outcomes.* 2014 Oct 24;12:150.
- <sup>63</sup> 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. *Med Decis Making.* 2016 Feb;36(2):234-41.

- <sup>64</sup> 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. *Diabetes Ther.* 2015 Mar;6(1):61-74.
- <sup>65</sup> Srisubat A, Sriratanaban J, Ngamkiatphaisan S, Tungsanga K. Cost-effectiveness of annual microalbuminuria screening in Thai diabetics. *Asian Biomedicine* 2014;8(3):371-9.
- <sup>66</sup> Steen Carlsson K, Persson U. Cost-effectiveness of add-on treatments to metformin in a Swedish setting: liraglutide vs sulphonylurea or sitagliptin. *J Med Econ.* 2014 Sep;17(9):658-69.
- <sup>67</sup> 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. *Diabet Med.* 2015 Jul;32(7):907-19.
- <sup>68</sup> 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. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 Jul;109(1):95-103.
- <sup>69</sup> 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. *J Med Econ.* 2014 Jul;17(7):499-507.
- <sup>70</sup> 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. *J Diabetes Investig.* 2017 Mar 10. doi: 10.1111/jdi.12653. [Epub ahead of print]
- <sup>71</sup> Bidonde J, Fagerlund BC, Frønsdal KB, Lund UH, Robberstad B. FreeStyle Libre Flash Glucose Self-Monitoring System: A Single-Technology Assessment [Internet]. 2017 Aug. Report from the Norwegian Institute of Public Health No. 2017-07. NIPH Systematic Reviews.
- <sup>72</sup> Bilir SP, Hellmund R, Wehler E, Li H, Munakata J, Lamotte M. The Cost-effectiveness of a Flash Glucose Monitoring System for Management of Patients with Type 2 Diabetes Receiving Intensive Insulin Treatment in Sweden. *Eur Endocrinol.* 2018 Sep;14(2):80-85.
- <sup>73</sup> Briggs AH, Bhatt DL, Scirica BM, Raz I, Johnston KM, Szabo SM, Bergenheim K, Mukherjee J, Hirshberg B, Mosenzon O. Health-related quality-of-life implications of cardiovascular events in individuals with type 2 diabetes mellitus: A subanalysis from the Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus (SAVOR)-TIM 53 trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Aug;130:24-33.
- <sup>74</sup> Cvetanović G, Stojiljković M, Miljković M. Estimation of the influence of hypoglycemia and body mass index on health-related quality of life, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74(9): 831-839.
- <sup>75</sup> Dempsey M, Mocarski M, Langer J, Hunt B. Ideglira is Associated With Improved Short-Term Clinical Outcomes and Cost Savings Compared with Insulin Glargine U100 Plus Insulin Aspart in the U.S. *Endocr Pract.* 2018 Sep;24(9):796-804.
- <sup>76</sup> Drummond R, Malkin S, Du Preez M, Lee XY, Hunt B. The management of type 2 diabetes with fixed-ratio combination insulin degludec/liraglutide (IDegLira) versus basal-bolus therapy (insulin glargine U100 plus insulin aspart): A short-term cost-effectiveness analysis in the UK setting. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Oct;20(10):2371-2378.

- <sup>77</sup> Ericsson Å, Glah D, Lorenzi M, Jansen JP, Fridhammar A. Cost-effectiveness of liraglutide versus lixisenatide as add-on therapies to basal insulin in type 2 diabetes. *PLoS One*. 2018 Feb 6;13(2):e0191953.
- <sup>78</sup> Gu S, Wang X, Qiao Q, Gao W, Wang J, Dong H. Cost-effectiveness of exenatide twice daily vs insulin glargine as add-on therapy to oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes in China. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Dec;19(12):1688-1697.
- <sup>79</sup> Jendle J, Sandberg A, Buchs S, Swinburn P, Hadi M, Levin LÅ. A utility valuation study assessing the impact of postprandial glucose control on quality of life of individuals with type 1 or type 2 diabetes. *J Patient Rep Outcomes*. 2017;2(1):20.
- <sup>80</sup> Lalić N, Russel-Szymczyk M, Culic M, Tikkanen CK, Chubb B. Cost-Effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Serbia. *Diabetes Ther*. 2018 Jun;9(3):1201-1216.
- <sup>81</sup> Lin YJ, Wang CY, Cheng SW, Ko Y. Patient preferences for diabetes-related complications in Taiwan. *Curr Med Res Opin*. 2018 May 25:1-7.
- <sup>82</sup> Nauck MA, Buse JB, Mann JFE, Pocock S, Bosch-Traberg H, Frimer-Larsen H, Ye Q, Gray A; LEADER Publication Committee for the LEADER Trial Investigators. Health-related quality of life in people with type 2 diabetes participating in the LEADER trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Sep 27. doi: 10.1111/dom.13547. [Epub ahead of print]
- <sup>83</sup> Nguyen HV, Finkelstein EA, Mital S, Gardner DS. Incremental cost-effectiveness of algorithm-driven genetic testing versus no testing for Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) in Singapore. *J Med Genet*. 2017 Nov;54(11):747-753.
- <sup>84</sup> Nguyen E, Coleman CI, Kohn CG, Weeda ER. Ranolazine in patients with type 2 diabetes and chronic angina: A cost-effectiveness analysis and assessment of health-related quality-of-life. *Int J Cardiol*. 2018 Dec 15;273:34-38.
- <sup>85</sup> Pollock RF, Chubb B, Valentine WJ, Heller S. Evaluating the cost-effectiveness of insulin detemir versus neutral protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes in the UK using a short-term modeling approach. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018 May 16;11:217-226.
- <sup>86</sup> Riandini T, Wee HL, Khoo EYH, Tai BC, Wang W, Koh GCH, Tai ES, Tavintharan S, Chandran K, Hwang SW, Venkataraman K. Functional status mediates the association between peripheral neuropathy and health-related quality of life in individuals with diabetes. *Acta Diabetol*. 2018 Feb;55(2):155-164.
- <sup>87</sup> Shafie AA, Ng CH, Thanimalai S, Haron N, Manocha AB. Estimating the utility value of hypoglycaemia according to severity and frequency using the visual analogue scale (VAS) and time trade-off (TTO) survey. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. <https://doi.org/10.1007/s40200-018-0369-z>
- <sup>88</sup> Shah D, Risebrough NA, Perdrizet J, Iyer NN, Gamble C, Dang-Tan T. Cost-effectiveness and budget impact of liraglutide in type 2 diabetes patients with elevated cardiovascular risk: a US-managed care perspective. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018 Nov 14;10:791-803.
- <sup>89</sup> Thomas C, Sadler S, Breeze P, Squires H, Gillett M, Brennan A. Assessing the potential return on investment of the proposed UK NHS diabetes prevention programme in different population subgroups: an economic evaluation. *BMJ Open*. 2017 Aug 21;7(8):e014953.
- <sup>90</sup> Wu B, Wan X, Ma J. Cost-effectiveness of prevention and management of diabetic foot ulcer and amputation in a health resource-limited setting. *J Diabetes*. 2018 Apr;10(4):320-327.
- <sup>91</sup> Wu B, Zhang S, Lin H, Mou S. Prevention of renal failure in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A cost-effectiveness analysis. *J Diabetes Investig*. 2018 Jan;9(1):152-161.

- <sup>92</sup> Bagust A., Beale S.: Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ* 2005;14:217-30.
- <sup>93</sup> Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin PY, et al. Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Jun;19(6):1594-9.
- <sup>94</sup> Kiberd BA, Jindal KK. Screening to prevent renal failure in insulin dependent diabetic patients: an economic evaluation. *BMJ*. 1995 Dec 16;311(7020):1595-9.
- <sup>95</sup> Fenwick EK, Xie J, Ratcliffe J, Pesudovs K, Finger RP, Wong TY, Lamoureux EL. The impact of diabetic retinopathy and diabetic macular edema on health-related quality of life in type 1 and type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Feb 13;53(2):677-84.
- <sup>96</sup> Lee WJ, Song KH, Noh JH, Choi YJ, Jo MW. Health-related quality of life using the EuroQol 5D questionnaire in Korean patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*. 2012 Mar;27(3):255-60.
- <sup>97</sup> Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, Sharplin P, Lammert M, McEwan P. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1523-34.
- <sup>98</sup> Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html?contrast=black-white> [dostęp 09.01.2019 r.]
- <sup>99</sup> Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults – a pilot study. *Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce – program pilotażowy*. *Diabetologia Kliniczna* 2012;1(1):3-11.
- <sup>100</sup> World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> [dostęp 09.01.2019 r.].
- <sup>101</sup> WHO 2009. The current status of the tobacco epidemic in Poland. [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/68064/E92470.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/68064/E92470.pdf) [access 29.01.2019]
- <sup>102</sup> Ciecierski CC, Cherukupalli R, Weresa MA. The Economics of Tobacco and Tobacco Taxation in Poland. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2011. [https://www.tobaccofreekids.org/assets/global/pdfs/en/Poland\\_tobacco\\_taxes\\_report\\_en.pdf](https://www.tobaccofreekids.org/assets/global/pdfs/en/Poland_tobacco_taxes_report_en.pdf) [access 29.01.2019]
- <sup>103</sup> The Tobacco Atlas 2016. <https://tobaccoatlas.org/topic/consumption/> [access 29.01.2019]
- <sup>104</sup> WHO Poland 2010. [https://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/profiles/pol.pdf?ua=1](https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/pol.pdf?ua=1) [access 29.01.2019]
- <sup>105</sup> Cost-Effectiveness Analysis Registry. <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear2n/search/search.aspx>
- <sup>106</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ>
-