

**Liraglutyd (Victoza®)  
w leczeniu dorosłych pacjentów  
z cukrzycą typu 2**

**Analiza ekonomiczna**

---



Warszawa  
kwiecień 2017



**Struktura modelu i symulacje:**

*IMS Core Diabetes Model*

**Opracowanie raportu:**

[REDACTED]

**Wkład pracy:**

[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

[REDACTED]

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]

**Cytowanie:**

[REDACTED] Liraglutyd (Victoza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza ekonomiczna. Warszawa, kwiecień 2017.



## Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>5</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>9</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>11</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>15</b>
<b>1 Cel pracy</b> .....	<b>16</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny</b> .....	<b>19</b>
<b>3 Strategia analityczna</b> .....	<b>23</b>
<b>4 Perspektywa</b> .....	<b>24</b>
<b>5 Horyzont czasowy</b> .....	<b>25</b>
<b>6 Technika analityczna</b> .....	<b>26</b>
<b>7 Model CORE</b> .....	<b>27</b>
7.1 Opis modelu .....	27
7.1.1 Struktura modelu .....	29
7.1.2 Submodele .....	34
7.2 Parametry .....	36
7.2.1 Populacja .....	37
7.2.2 Wyniki zdrowotne .....	37
7.2.3 Użyteczność stanów zdrowia .....	41
7.2.4 Parametry kosztowe .....	44
7.3 Dyskontowanie .....	51
7.4 Walidacja modelu .....	51
7.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	54
7.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia ..	61
7.5 Analiza wrażliwości .....	73
7.5.1 Deterministyczne analizy wrażliwości .....	74
7.5.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	79
7.6 Analiza progowa .....	79
<b>8 Wyniki analizy</b> .....	<b>81</b>

■ [REDACTED]	81
■ [REDACTED]	81
■ [REDACTED]	85
■ [REDACTED]	89
■ [REDACTED]	94
■ [REDACTED]	95
■ [REDACTED]	95
■ [REDACTED]	99
■ [REDACTED]	103
■ [REDACTED]	107
<b>9 Wyniki analizy [REDACTED]</b>	<b>110</b>
■ [REDACTED]	110
■ [REDACTED]	110
■ [REDACTED]	114
■ [REDACTED]	118
■ [REDACTED]	122
■ [REDACTED]	124
■ [REDACTED]	124
■ [REDACTED]	128
■ [REDACTED]	132
■ [REDACTED]	137
<b>10 Ograniczenia</b>	<b>139</b>
<b>11 Dyskusja</b>	<b>143</b>
<b>12 Wyniki końcowe</b>	<b>146</b>
<b>13 Podsumowanie i wnioski</b>	<b>150</b>
<b>Aneksy</b>	<b>153</b>
Aneks 1. Struktura modelu CORE	153
Aneks 2. Populacja - charakterystyki	154
Aneks 3. Roczna utrata użyteczności związana z leczeniem	159
Aneks 4. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych - spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy	161

Aneks 5. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy.....	162
Aneks 6. Deterministyczna analiza wrażliwości - scenariusze.....	165
Aneks 7. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ .....	170
<b>Spis tabel.....</b>	<b>175</b>
<b>Spis rycin .....</b>	<b>178</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>180</b>





## Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i> )
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
BDR	retinopatia nieproliferacyjna (ang. <i>background diabetic retinopathy</i> )
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> )
CDM	CORE Diabetes Model
CORE	<i>Center for Outcomes Research</i>
d	na dzień (ang. <i>daily</i> )
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily doses</i> )
DPP-4	dipeptydyl-peptydaza 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4</i> )
GLA	insulina glargine
GLP-1	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i> )
HbA <sub>1c</sub>	hemoglobina glikowana
HDL	frakcje lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i> )
ICUR	inkrementalny w spólczynnik kosztów-żyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>International Unit</i> )
LAA	długodziałające analogi insuliny (ang. <i>long acting insulin analogues</i> )
LEAD	<i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes Program</i>
LDL	frakcje lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i> )
LIR	liraglutyd
LIR 1,2	liraglutyd w dawce 1,2 mg/d
LIR 1,8	liraglutyd w dawce 1,8 mg/d
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
MET	metformina
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

NPH	insulina izofanowa (ang. <i>neutral protamine Hagedorn</i> )
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral anti-diabetic drugs</i> )
PDD	przepisana dawka dobowa (ang. <i>prescribed daily dose</i> )
PDR	retinopatia proliferacyjna (ang. <i>proliferative diabetic retinopathy</i> )
PVD	schorzenia naczyń obwodowych (ang. <i>proliferal vascular disease</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i> )
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. <i>systolic blood pressure</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUL	poходna sulfonylomocznika
TC/T-CHOL	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i> )
TRIG	triglicerydy
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania liraglutylu (Victoza®, ██████████ ██████████) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>, przy czym liraglutyd powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy u pacjentów, u których po 12 miesiącach stosowania terapii nastąpiło obniżenie HbA<sub>1c</sub> o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3% w porównaniu do wartości bazowej.

Wybrane komparatory dla liraglutylu stanowią długodziałające analogi insuliny (insulina glargine, insulina detemir) i insulina NPH (przy skrajnie konserwatywnym założeniu takiej samej skuteczności jak dla insuliny glargine).

### Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez producenta leku – *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 kohorty, 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 określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>. Z uwagi na brak danych dotyczących charakterystyki i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej populacji chorych z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% i BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>, populację podstawową analizy stanowią chorzy z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>, jako populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej. Wyniki i charakterystyka dla chorych z BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> dostępne są dla badania LEAD 5 (analiza *post-hoc*) – dane dostarczone przez Wnioskodawcę (w oparciu o Karty Obserwacji Klinicznych). ██████████ ██████████

██████████ ██████████. W analizie przyjęto dożywotni (40-letni) horyzont czasowy. Liraglutyd porównywano z 2 komparatorami: insuliną NPH i długodziałającymi analogami insuliny. Analizowane leki stosowane były przez okres 5 lat. Po tym okresie u wszystkich chorych następowała intensyfikacja terapii (insulinoterapia w dawce 40 IU/d). Ze względu na ograniczenia modelu w analizie nie uwzględniono przerwania terapii liraglutylem po 12 miesiącach u chorych, u których nie nastąpiło obniżenie HbA<sub>1c</sub> o co najmniej 1

punkt procentowy i spadek masy ciała o co najmniej 3% w porównaniu do wartości bazowej. Charakterystyka populacji wejściowej oraz wskaźniki skuteczności zostały przyjęte z badania klinicznego LEAD 5. W porównaniu liraglutytu 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 (opracowanie własne).

[Redacted text block]

Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości. Ze względu na przewidywane zdecydowanie przeważające zużycie liraglutytu w dawce 1,2 mg/d w porównaniu z liraglutydem w dawce 1,8 mg/d, co jest zgodne z NICE (min. 90% pacjentów na dawce 1,2 mg),<sup>9</sup> w niniejszym raporcie w ramach analizy podstawowej analizowano liraglutyd w dawce 1,2 mg/d, a wyniki dla liraglutytu w dawce 1,8 mg/d przedstawiono w ramach analizy wrażliwości. Wyniki analizy przedstawiono dla populacji docelowej dla liraglutytu w porównaniu z insuliną NPH i długodziałającymi analogami insuliny.

### Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

**Wnioski**

[Redacted text block]

## **Słowa kluczowe**

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

## 1 Cel pracy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania liraglutylu (Victoza®, ██████████ ██████████ LIR) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy (MET) oraz pochodnej sulfonilomocznika (SUL), z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glikowana)  $\geq 8\%$  potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI (wskaźnik masy ciała, ang. *body mass index*)  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, przy czym liraglutyl powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy u pacjentów, u których po 12 miesiącach stosowania terapii nastąpiło obniżenie HbA<sub>1c</sub> o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3% w porównaniu do wartości bazowej. Kryterium kontroli skuteczności zostało zaproponowane w oparciu o opinię ekspertów klinicznych.

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)<sup>1</sup> oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań.<sup>2</sup> Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.<sup>1</sup> Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2017 r., komparatory dla liraglutylu stosowanego w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych dwoma lekami doustnymi przeciwcukrzycowymi (ang. *oral anti-diabetic drugs*, OAD) mogą stanowić: insulinoiterapia prosta (przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej, tj. insuliny NPH [ang. *neutral protamine Hagedorn*] lub analogu długodziałającego), inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4 (dipeptydylo-peptydaza 4, ang. *dipeptidyl peptidase-4*), inhibitory SGLT-2 (gliflozyny), pioglitazon lub inne leki z grupy agonistów receptora GLP-1 (glukagonopodobny peptyd 1, ang. *glucagon-like peptide-1*).<sup>3</sup>

Mając na uwadze aktualnie bardzo ograniczone stosowanie akarbozy w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 (jej sprzedaż stanowiła jedynie 3,3% w odniesieniu do liczby sprzedanych opakowań i 4,9% w odniesieniu do kwoty refundacji preparatów OAD refundowanych w leczeniu cukrzycy w okresie ostatnich 12 miesięcy, tj. styczeń-grudzień 2016;<sup>2B</sup> małe zużycie akarbozy potwierdzają wyniki badania Witek 2012 dotyczącego Narodowego Rejestru Chorych na Cukrzycę w Polsce<sup>80</sup>) nie uwzględniono tego leku jako komparatora dla liraglutylu.

W grupie komparatorów dla liraglutylu nie uwzględniono również inhibitorów DPP-4, inhibitorów SGLT-2, pioglitazonu oraz leków z grupy agonistów receptora GLP-1 ze względu na brak refundacji, a więc znikome zużycie leków spowodowane wysokimi wydatkami dla pacjenta.

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce i skutecznością leków przedstawiono w rozdz. 4 *Analizy Problemu Decyzyjnego*.<sup>4</sup>



Wybrane komparatory dla liraglutylu stanowią długodziałające analogi insuliny (insulina glargine, insulina detemir; LAA) i insulina NPH (przy skrajnie konserwatywnym założeniu takiej samej skuteczności jak dla insuliny glargine, patrz *Analiza kliniczna*<sup>5\*</sup>);

W analizie założono, zgodnie z badaniem LEAD 5 (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes Program*)<sup>6</sup>, że przez okres 5 lat pacjenci będą leczeni za pomocą liraglutylu lub komparatora, w skojarzeniu z dwoma OAD, po czym leczenie pacjenta intensyfikowane jest poprzez zamianę dotychczasowej terapii na leczenie insuliną w dawce 40 jednostek międzynarodowych na dzień (ang. *International Unit daily*, IU/d; terapia taka sama w każdym z analizowanych ramion). Ścieżka zintensyfikowanego leczenia jest bardziej realistycznym odzwierciedleniem leczenia w porównaniu do terapii przez całe życie. 5-letni okres do przejścia na insulinoterapię jest przybliżeniem naturalnego przebiegu choroby.<sup>7</sup>

Ze względu na przewidywane przeważające zużycie liraglutylu w dawce 1,2 mg/d w porównaniu z liraglutylu w dawce 1,8 mg/d prognozowane przez Wnioskodawcę ██████████ ██████████, które zostało potwierdzone przez zespół ekspertów NICE (wg którego co najwyżej 10% chorych będzie leczonych liraglutylu w dawce 1,8 mg/d<sup>9</sup>), w niniejszym raporcie w ramach analizy podstawowej analizowano liraglutyd w dawce 1,2 mg/d, a wyniki dla liraglutylu w dawce 1,8 mg/d przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

W Tab. 1 poniżej przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

---

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

---

**Tab. 1. Kontekst analizy w g schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq$ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup>
interwencja (I)*	liraglutyd (Victoza <sup>®</sup> , ██████████); w dawce 1,2 mg/d i 1,8 mg/d
komparator (C)*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• insulina NPH**</li> <li>• długodziałające analogi insuliny</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	dożywni horyzont analizy (40 lat)
parametry	skuteczność i bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• na podstawie badań klinicznych (patrz Analiza kliniczna<sup>5</sup>);</li> </ul> koszty: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośrednie koszty medyczne ustalone w badaniu kosztowym<sup>10</sup></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 5-letnie leczenie liraglutylem 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 preparatu Victoza® ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> dla dostępnej prezentacji doustnej leku, tj. 2 wstrzykiwacze zawierające po 3 ml roztworu w stężeniu 6 mg/ml.<sup>11</sup>

We wnioskowanym wskazaniu obecnie nie ma leków refundowanych o tej samej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do liraglutynu (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>12,13</sup>

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do liraglutynu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków - brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.<sup>12,13</sup>

W Analizie klinicznej<sup>5</sup> wykazano dodatkowe efekty zdrowotne liraglutynu w porównaniu do dotychczas refundowanych terapii insuliną NPH i insuliną glargine - spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.<sup>13</sup>

Preparat Victoza® jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.<sup>11,13</sup>



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;

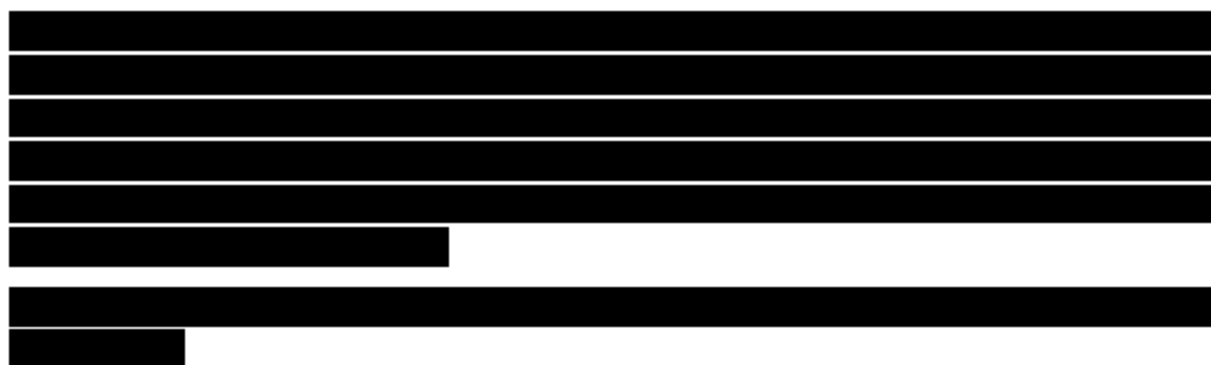
2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

- 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>13</sup>

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 9 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r.,<sup>14</sup> minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2017 roku ustalono na 2 000 PLN.



[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 text block]

[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 refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”<sup>13</sup>

**Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości liraglutynu nad technologiami alternatywnymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (patrz. Analiza kliniczna<sup>5</sup>), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.**

### 3 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności dla analizowanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony 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>15,16,17,18,19</sup>

Model adaptowano do warunków polskich w zakresie danych kosztowych związanych z kosztami leczenia cukrzycy w Polsce i porównywanymi strategiami terapeutycznymi<sup>10</sup> oraz charakterystyki i wyników skuteczności klinicznej z badania klinicznego LEAD 5<sup>20</sup> dla analizowanych terapii w oparciu o przeprowadzoną *Analizę kliniczną*<sup>5</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>2</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>1</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 odpowiednią 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 parametrami. Stosowanie liraglutynu w dużym (N=9 340), długofalowym (mediana 3,8 lat, zakres 3,5-5 lat) badaniu LEADER w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stosujących standardową terapię wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 22%) i zgonów z dowolnej przyczyny (o 15%), a także nefropatii w porównaniu z placebo.<sup>21</sup> Ze względu na mniejszą liczbę powikłań u chorych stosujących liraglutyn, a tym samym redukcję kosztów pośrednich, brak uwzględnienia kosztów pośrednich w analizie należy uznać za założenie konserwatywne.



## 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>1</sup>

W celu włączenia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w modelu założono 40-letni horyzont czasowy (tj. odpowiadający horyzontowi dożywotniemu). Ze względu na niepewny charakter parametru, w ramach analizy wrażliwości testowano 20-letni horyzont czasowy. Podejście to jest zgodne z zaprezentowanym przez Wnioskodawcę w raporcie złożonym do NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*).<sup>33</sup>

Zgodnie z danymi GUS na 2015 rok przeciętny czas trwania życia mężczyzn i kobiet w Polsce wynosi odpowiednio 74 lata i 82 lata.<sup>22</sup> Biorąc pod uwagę fakt, że chorzy wchodzą do modelu w wieku 55,5 lat (subpopulacja chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) lub 57,5 lat (populacja całkowita) zgodnie z badaniem LEAD 5, uznano 40-letni horyzont czasowy za wystarczający w celu uwzględnienia w 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, 5-letni etap obserwacji jest związany z podawaniem liraglutynu lub jego komparatora u pacjentów z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Etap ten został przyjęty na podstawie przeprowadzonych badań w ramach programu LEAD.<sup>23,24,25,26,6,27</sup> Ze względu na postępujący charakter choroby i brak możliwości dobrej kontroli glikemii bez stosowania insulinoterapii, przyjęto, że po 5 latach leczenia liraglutynem lub komparatorem,<sup>†</sup> zostanie on zastąpiony insuliną (różne insuliny – przyjęto średnią ważoną udziałem NFZ<sup>28</sup> dla preparatów refundowanych w Polsce<sup>12</sup> – patrz *Polskie dane kosztowe*<sup>10</sup>) w dawce 40 IU/d (zdefiniowana dawka dobową, ang. *defined daily doses*, DDD, zgodnie ze Światową Organizacją zdrowia, ang. *World Health Organization*, WHO<sup>29</sup>) stosowaną dożywotnio (bez skojarzenia z OAD; drugi etap).

---

<sup>†</sup> w tym również w przypadku wcześniejszego leczenia długodziałającymi analogami insuliny (insulina glargine, insulina detemir) lub insuliną NPH w dawce 24 UI zgodnie z badaniem LEAD 5.

## 6 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności.

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Dodatkowo 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 środkowej lub ostatniej fazie choroby, stanowiąc bezpośrednią przyczynę śmierci i generując znaczną część kosztów. Stąd istotnym problemem jest właściwe podejście do leczenia cukrzycy, które zmniejszy liczbę powikłań (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>30</sup> stanowiące podstawę modelowania w rozpatrywanym modelu, i *Diabetes Control and Complications Trial*, DCCT<sup>31</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>17</sup> Jest to wielokrotnie zwalidowana, interaktywna symulacja używana do przewidywania długoterminowych wyników zdrowotnych, kosztów oraz opłacalności kosztowej terapii. Uwzględnia ona wyjściową charakterystykę kohorty, 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 lanaguage*) 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>5</sup>). Zgodnie z wynikami przeglądu do dnia 27 marca 2017 r. zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne LEAD 5 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania liraglutynu w bezpośrednim porównaniu z insuliną glargine (GLA) w docelowej populacji chorych.<sup>20</sup> Charakterystykę badania oraz ocenę skuteczności i bezpieczeństwa liraglutynu i insuliny glargine w oparciu o to badanie przedstawiono odpowiednio w rozdz. 4, 5 i 6 w *Analizie klinicznej*.<sup>5</sup> Algorytm leczenia w badaniu zebrano w Tab. 5 poniżej.

Włączone badanie było prospektywnym kontrolowanym badaniem randomizowanym bez zaślepienia, w którym populację stanowili chorzy z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności co najmniej 2 doustnych leków przeciw cukrzycowych, gdzie liraglutyd i insulinę glargine stosowano jako 3 lek dodany do metforminy i pochodnej sulfonilomocznika – glimepiryd (co jest zgodne z populacją docelową analizy).

Tab. 5. Algorytm leczenia w badaniu LEAD 5.

Badanie	Dawka LIR, mg	Leki, do których dodawano terapie (dawki dobowe)	Komparator, dawka dobowa
LEAD 5 <sup>6</sup>	1,8	MET (2 g/d) i SUL (4 mg/d)	GLA, 24 IU (średnia*)

SUL - pochodna sulfonilomocznika (glimepiryd); \* dawkowanie zgodnie z protokołem AT LANTUS<sup>32</sup>.

Ze względu na przewidywane przeważające zużycie liraglutynu w dawce 1,2 mg/d w porównaniu z liraglutynem w dawce 1,8 mg/d, co jest zgodne z NICE,<sup>9</sup> w niniejszym raporcie w ramach analizy podstawowej analizowano liraglutyn w dawce 1,2 mg/d, a wyniki dla liraglutynu w dawce 1,8 mg/d przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

W przypadku porównania bezpośredniego liraglutynu z insulinoterapią dla warunków polskich wykorzystano subpopulację chorych z badania LEAD 5 z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (wyniki skuteczności w oparciu o dane z raportu Wnioskodawcy złożonego do NICE z załącznika 9<sup>33</sup>; parz rozdz. 7.2.1), w którym porównywano stosowanie liraglutynu w dawce 1,8 mg/d z insuliną w średniej dawce 24 IU/d w grupie chorych nieskutecznie leczonych metforminą i glimepirydem. Ze względu na brak ramienia dla dawki 1,2 mg w badaniu klinicznym, które analizowane jest w niniejszym dokumencie w ramach analizy podstawowej, wykorzystano analizę regresji liniowej (metodę najmniejszych kwadratów, patrz rozdz. 7.2.2) do określenia zmian wybranych parametrów. Wykorzystano wyniki oszacowane na potrzeby procesu oceny technologii medycznej przeprowadzonego przez NICE oraz SMC (*Scottish Medicines Consortium*).<sup>34</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>‡</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 (zakazone lub niezakazone owrzodzenie, zgorzel, owrzodzenie i stan po jego leczeniu i amputacji),
- 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 poziomu zaawansowania choroby lub zgonu jest porównywane do przypadkowej liczby generowanej z rozkładem jednostajnym (pomiędzy 0 a 1). Jeżeli wygenerowana liczba nie jest większa od prawdopodobieństwa zdarzenia przyjmuje się, że to zdarzenie wystąpi. Czynniki określone dla kohorty wpływają na długoterminowe wyniki kliniczne i ekonomiczne. Podczas gdy podstawowa charakterystyka kohorty jest definiowana na początku symulacji, czynniki ryzyka i historia powikłań aktualizowane są poprzez symulację na koniec każdego cyklu, co odpowiadać ma naturalnej patofizjologicznej progresji i zmieniającemu się ryzyku powikłań (zazwyczaj rosnącemu) w okresie trwania cukrzycy.

---

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

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 w oparciu o nieopublikowane dane z badania DEPAC. Wartości te konsultowano z ekspertami, którzy uczestniczyli w badaniu kosztowym.

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* oszacowano w oparciu o *Polskie dane kosztowe*<sup>10</sup> (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 komparatorów oraz insulinoterapii stosowanej w ramach intensyfikacji leczenia) zbierane są w bazie danych dotyczących leczenia (ang. *cost treatment group*), co również pozwala na uwzględnienie uwarunkowań lokalnych. Koszty leczenia w modelu również uwzględnione są w postaci agregatów (koszt roczny leczenia w pierwszym roku i w kolejnych latach łącznie, tj. „2+”; patrz rozdz. 7.2.4.1).

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 w wielu częściach ciała 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 1000 prób bootstrapowych, każda obejmująca 1000 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 związana z roczną 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 osiągniętych 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>35</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

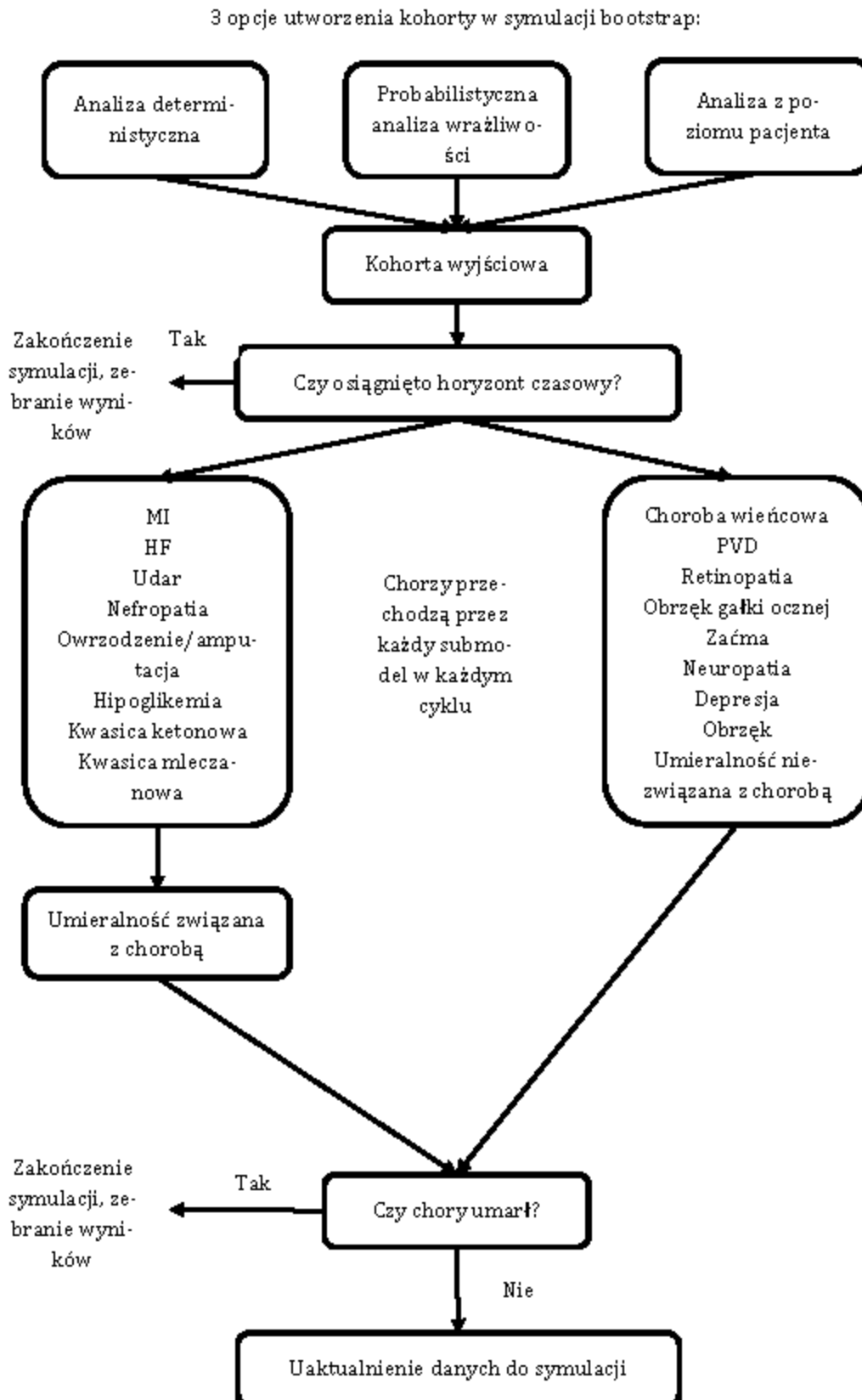
CDM składa się z kilkunastu submodeli, które mają za zadanie symulację istotnych powikłań występujących w cukrzycy. Należą do nich: zawał mięśnia sercowego, choroba wieńcowa, niewydolność serca, choroba naczyń obwodowych, obrzęk plamki żółtej, zaćma, hipoglikemia, nefropatia, neuropatia, retinopatia, 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>35</sup> dostępnym za pośrednictwem Novo Nordisk Pharma.**

Strukturę modelu w oparciu o stronę *CORE Diabetes Model* przedstawiono poniżej.<sup>15</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 odpowiadają wynikom z randomizowanego badania klinicznego LEAD 5<sup>20</sup> odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego (patrz *Analiza kliniczna*<sup>5</sup>). Badanie to przedstawiono w Tab. 5 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>5</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, spójne z oszacowaniami zidentyfikowanymi w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Zebrane dane kosztowe przedstawiono zbiorczo, zgodnie z kategoriami w modelu, w rozdz. 6.2.4, a szczegółową charakterystykę szacowania kosztów - kategorii kosztów, ich zużycia oraz przyjętych kosztów jednostkowych przedstawiono w osobnym dokumencie *Polskie dane kosztowe*.<sup>10</sup>

Parametry kliniczne zostały przyjęte zgodnie z domyślnymi wartościami dla aktualnej wersji modelu CORE (*CORE Default v.9.0*), zmodyfikowanymi w odniesieniu do umieralności niezwiązanej z chorobą dla rasy białej (oddzielnie dla mężczyzn i kobiet) w oparciu o polskie tablice trwania życia na 2015 r. wg danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS).<sup>22</sup>

Postępowanie w leczeniu cukrzycy (tzw. *management*) przyjęto w oparciu o nieopublikowane dane z badania DEPAC. Wartości te konsultowano z ekspertami, którzy uczestniczyli w badaniu kosztowym.

### 7.2.1 Populacja

Charakterystykę populacji wejściowej powstałej w oparciu o badanie kliniczne LEAD 5<sup>20</sup> włączone do *Analizy klinicznej*<sup>5</sup> (dane demograficzne, podstawowe czynniki ryzyka i rasy ludzkie) uzupełniono o dane wewnętrzne Wnioskodawcy dla poszczególnych powikłań oraz przedstawiono w tabelach w aneksie (patrz Aneks 2. Populacja – charakterystyki). W przypadku braku danych z badań użyto oszacowań (korzystano z danych specyficznych dla pacjentów z Wielkiej Brytanii w podobnym wieku i ze zbliżonym okresem trwania cukrzycy). Dane dotyczące stosunku osób palących do niepalących pochodzą ze *Scottish Diabetes Survey 2007* (spożycie alkoholu<sup>§</sup> i papierosów stanowią wewnętrzne oszacowania Wnioskodawcy).

Z uwagi na brak danych dotyczących charakterystyki i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej populacji chorych z  $HbA_{1c} \geq 8\%$  i  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ , populację podstawową analizy stanowią chorzy z  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ , jako populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej. W subpopulacji chorych z  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  średnia wartość  $HbA_{1c}$  wynosi 8,2%. Podstawowe charakterystyki kohort dla chorych z  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  z badania LEAD 5 (analiza *post-hoc*; wiek, odsetek mężczyzn, okres trwania cukrzycy oraz podstawowe czynniki ryzyka; pozostałe parametry przyjęto jak dla całkowitej populacji tych badań) zostały dostarczone przez Wnioskodawcę.

W przypadku porównania liraglutylu z insuliną NPH i długodziałającymi analogami insuliny przyjęto charakterystykę populacji jak dla porównania liraglutylu z insuliną glargine w badaniu LEAD 5 (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>5</sup>.

Wyniki dla subpopulacji chorych z  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  dostępne dla badania LEAD 5 (analiza *post-hoc*) zostały dostarczone przez Wnioskodawcę (w oparciu o Karty Obserwacji Klinicznych).

W oparciu o wyniki włączonego do *Analizy klinicznej*<sup>5</sup> randomizowanego badania klinicznego w modelu wykorzystano następujące wyniki zdrowotne:

- ocena skuteczności:
  - zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ),
  - zmiana ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP),
  - zmiana stężenia cholesterolu całkowitego (TC),
  - zmiana stężenia LDL,
  - zmiana stężenia HDL,

---

<sup>§</sup> Podane w jednostkach OZ/tydzień, 1 uncja masy (oz) = 1/16 funta = 28,35 g.

- zmiana stężenia trójglicerydów (TG),
- zmiana wskaźnik masy ciała (BMI);
- ocena bezpieczeństwa:
  - częstość ciężkich zdarzeń hipoglikemicznych,
  - częstość łagodnych zdarzeń hipoglikemicznych;
- roczna utrata użyteczności związana z leczeniem.

Ze względu na przewidywane przeważające zużycie liraglutynu w dawce 1,2 mg/d w porównaniu z liraglutynem w dawce 1,8 mg/d prognozowane przez Wnioskodawcę (80:20, patrz *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*<sup>8</sup>), co jest potwierdzone przez NICE (wg którego co najwyżej 10% chorych będzie leczonych liraglutynem w dawce 1,8 mg/d<sup>9</sup>), w niniejszym raporcie w ramach analizy podstawowej analizowano liraglutyn w dawce 1,2 mg/d, a wyniki dla liraglutynu w dawce 1,8 mg/d przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

Dla dawki liraglutynu 1,8 mg oraz długodziałających analogów insuliny (insuliny glargine) dane przyjęto z włączonego do przeglądu badania klinicznego.<sup>20</sup> Dla dawki 1,2 mg liraglutynu, która nie została uwzględniona we włączonych badaniach, wykorzystano regresję liniową (metodę najmniejszych kwadratów) wyników z badań LEAD 1, 2, 3 i 4,<sup>25,26,24,27</sup> gdzie analizowano obie dawki liraglutynu.

Wykorzystanie metody najmniejszych kwadratów do oszacowania zmian parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w efekcie zastosowanej terapii przeprowadzono w następujących krokach:

1. Ekstrakcja danych z badań klinicznych dla liraglutynu w dawce 1,8 mg oraz z badań LEAD 1-4 dla liraglutynu w dawce 1,2 mg;
2. Oznaczenie wartości dla terapii liraglutynem 1,8 mg poprzez X, a dla 1,2 mg - poprzez Y, w wyniku czego powstały 4 pary: (X1,Y1), (X2,Y2), (X3,Y3) i (X4,Y4) odpowiednio dla badań od LEAD 1 do LEAD 4;
3. Oszacowanie parametrów a i b równania regresji o postaci  $Y=a+b*X$  przy wykorzystaniu par (X1,Y1), (X2,Y2), (X3,Y3) i (X4,Y4) oraz wykorzystanie powstałego równania do wyliczenia szukanych wartości.

Wyniki oszacowania zostały przedstawione w raportach złożonych do SMC oraz NICE i zostały pozytywnie zweryfikowane.

Zgodnie z pozytywną rekomendacją Prezesa AOTMiT dla insuliny glargine w cukrzycy typu 2,<sup>36</sup> GLA charakteryzuje większa skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu z insuliną NPH. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego liraglutynu i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy i dlatego w *Analizie Klinicznej*<sup>5</sup> wyniki porównania LIR z insulinoterapią przedstawiono dla bezpośredniego porównania liraglutynu i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH. Dlatego w analizie ekonomicznej przyjęto skuteczność (i charakterystykę, patrz

rozd. 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>36</sup>), w przypadku porównania liraglutylu z długodziałającymi analogami insuliny, przyjęto skuteczność (i charakterystykę, patrz rozdz. 7.2.1) dla LAA jak dla insuliny glargine.

W modelu uwzględniono również roczną utratę użyteczności związaną z leczeniem w przypadku BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, którą oszacowano w oparciu o metodykę przedstawioną w raporcie Wnioskodawcy złożonym do NICE<sup>33</sup> (

oraz Aneks 3. Roczna utrata użyteczności związana z leczeniem.

Ze względu na niepewną wartość tego parametru, w analizie wrażliwości założono brak występowania rocznej utraty użyteczności związanej z leczeniem (tj. brak korekty o utratę użyteczności związaną z BMI).

Wyniki zdrowotne (w tym roczna utrata użyteczności) dla badania LEAD 5 są zgodne ze złożonymi do NICE.<sup>33,34</sup>

Zmiana leczenia następuje po 5 latach, zgodnie z ogólnymi założeniami modelu (intensyfikacja insulinoterapii, patrz rozdz. 5). Związana jest ona z odmienną roczną utratą użyteczności w porównaniu do wcześniejszych 5 lat leczenia analizowanymi terapiami (oszacowania, jak powyżej, w oparciu o metodykę przedstawioną w raporcie Wnioskodawcy złożonym do NICE; patrz Tab. 8).<sup>33</sup> Pozostałe parametry skuteczności zostały wyzerowane (założenie upraszczające).

W analizie przyjęto, że po zakończeniu leczenia liraglutylem BMI będzie wracało do poziomu początkowego.

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

**Tab. 6. Wyniki porównania skuteczności liraglutynu i insuliny glargine/analogów długodziałających insuliny/insuliny NPH w subpopulacji chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (badanie LEAD 5).**

Parametr	LIR 1,8 mg, średnia (SD)	GLA/LAA/NPH, średnia (SD)	Analiza regresji, LIR 1,2 mg, średnia (SD)*
Zmiana HbA1c, %	██████████	██████████	██████████
Zmiana SBP, mmHg	██████████	██████████	██████████
Zmiana TC, mg/dl	██████████	██████████	██████████
Zmiana LDL, mg/dl	██████████	██████████	██████████
Zmiana HDL, mg/dl	██████████	██████████	██████████
Zmiana TG, mg/dl	██████████	██████████	██████████
Zmiana BMI, kg/m <sup>2</sup>	██████████	██████████	██████████
Częstość ciężkich zdarzeń hipoglikemicznych/100 pacjentów/rok	████	████	████
Częstość łagodnych zdarzeń hipoglikemicznych/100 pacjentów/rok	██████████	██████████	██████████
Roczna utrata użyteczności	██████████	██████████	██████████

Założono takie same wartości SD dla obu dawek LIR i GLA oraz względną zmianę skuteczności jak w populacji całkowitej badania LEAD 5; \* obliczenie własne (patrz opis w tekście); \*\* raport Wnioskodawcy dla NICE;<sup>33</sup> \* jak dla LIR 1,8 mg (analogicznie jak w przypadku całkowitej populacji badania LEAD 5).

**Tab. 7. Wyniki porównania skuteczności liraglutynu i insuliny glargine/analogów długodziałających insuliny/insuliny NPH w całkowitej populacji chorych z badania LEAD 5.**

Parametr	LIR 1,8 mg, średnia (SD)	GLA/LAA/NPH, średnia (SD)	Analiza regresji, LIR 1,2 mg, średnia (SD)*
Zmiana HbA1c, %	██████████	██████████	██████████
Zmiana SBP, mmHg	██████████	██████████	██████████
Zmiana TC, mg/dl	██████████	██████████	██████████
Zmiana LDL, mg/dl	██████████	██████████	██████████
Zmiana HDL, mg/dl	██████████	██████████	██████████
Zmiana TG, mg/dl	██████████	██████████	██████████
Zmiana BMI, kg/m <sup>2</sup>	██████████	██████████	██████████
Częstość ciężkich zdarzeń hipoglikemicznych/100 pacjentów/rok	████	████	████
Częstość łagodnych zdarzeń hipoglikemicznych/100 pacjentów/rok	██████████	██████████	██████████
Roczna utrata użyteczności	██████████	██████████	██████████

Założono takie same wartości SD dla obu dawek LIR i GLA oraz względną zmianę skuteczności jak w populacji całkowitej badania LEAD 5; \* obliczenie własne (patrz opis w tekście); \*\* raport Wnioskodawcy dla NICE<sup>33</sup> (ze względu na bardziej dokładne wartości niż w publikacji z badania LEAD 5).

### Intensyfikacja terapii



**Tab. 8. Łączna utrata użyteczności dla insuliny w przypadku intensyfikacji terapii po 5 latach.**

Ramię	Roczna utrata użyteczności
LEAD 5, BMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>	
LIR 1,2 mg	██████
LIR 1,8 mg	██████
LAA/NPH	██████
LEAD 5, populacja całkowita	
LIR 1,2 mg	██████
LIR 1,8 mg	██████
LAA/NPH	██████

W oparciu o raport Wnioskodawcy dla NICE;<sup>33</sup> \* obliczenia własne.

### 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 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.

W modelu istnieje możliwość korekty liczby lat życia w pełnym zdrowiu o wskaźnik masy ciała, co zostało uwzględnione w module terapeutycznym (patrz rozdz. 7.2.2). Biorąc pod

uwagę, że uwzględnienie korekty QALY o wskaźnik masy ciała jest opcjonalne w modelu CORE, w analizie wrażliwości badano zmianę wyników analizy w wyniku założenia braku uwzględnienia wpływu BMI na użyteczność.

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 opublikowany w przeglądzie systematycznym Beaudet 2014 – patrz rozdz. 7.4.2.2.1.

**Tab. 9. Wejście w wartości użyteczności stanów zdrowotnych w modelu.**

Zdarzenie/stan	BC (CORE Dea- BC - Źródło <i>fault v.9.0</i> )	SA (Beaudet 2014 <sup>74##</sup> )	SA - Źródło	
Cukrzyca typu 2 bez powikłań - <i>U T2 no complications</i>	0,8140	Clarke 2002 <sup>30</sup>	0,785	Clarke 2002 <sup>30</sup>
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym roku - <i>DisU MI event</i>	-0,1290*	Clarke 2002 <sup>30</sup>	-0,055**	Clarke 2002 <sup>30</sup>
Zawał mięśnia sercowego w kolejnych latach - <i>U post MI</i>	0,7360	Clarke 2002 <sup>30</sup>	0,730 <sup>^</sup>	bd
Choroba wieńcowa - <i>U angina</i>	0,6820	Clarke 2002 <sup>30</sup>	0,695	Clarke 2002 <sup>30</sup>
Niewydolność serca - <i>U CHF</i>	0,6330	Clarke 2002 <sup>30</sup>	0,677	Clarke 2002 <sup>30</sup>
Udar w pierwszym roku - <i>DisU stroke event</i>	-0,1810*	Clarke 2002 <sup>30</sup>	-0,164	Clarke 2002 <sup>30</sup>
Udar w kolejnych latach - <i>U post Stroke</i>	0,5450	Clarke 2002 <sup>30</sup>	0,621 <sup>^</sup>	bd
Choroba naczyń obwodowych - <i>U PVD</i>	0,5700	Tengs 2000 <sup>39</sup>	0,724	Bagust 2005 <sup>75</sup>
Mikroalbuminuria - <i>UMA</i>	0,8140	bd	0,737 <sup>^</sup>	bd
Ciężka proteinuria - <i>U GRP</i>	0,8140	bd	0,737	Bagust 2005 <sup>75</sup>
Hemodializa - <i>U HD</i>	0,6040	Wasserfallen 2004 <sup>39</sup>	0,621	Wasserfallen 2004 <sup>39</sup>
Dializa otrzewnowa - <i>U PD</i>	0,6120	Wasserfallen 2004 <sup>39</sup>	0,581	Wasserfallen 2004 <sup>39</sup>
Przeszczep nerki - <i>URT</i>	0,7500	Tengs 2000 <sup>39</sup>	0,762	Kiberd 1995 <sup>76</sup>
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR) - <i>U BDR, U BDR wrongly treated</i>	0,7900	Sharma 2003 <sup>40</sup>	0,745	Fenwick 2012 <sup>77</sup>

Zdarzenie/stan	BC (CORE Dea- BC - Źródło fault v.9.0)	BC - Źródło	SA (Beaudet 2014 <sup>74##</sup> )	SA - Źródło
Retinopatia proliferacyjna (PDR) - <i>U PDR laser treated, U PDR no Laser</i>	0,7900	Sharma 2003 <sup>40</sup>	0,745 <sup>^</sup>	bd
Obrzęk plamki żółtej - <i>UME</i>	0,7900	Sharma 2003 <sup>40</sup>	0,745	Fenwick 2012 <sup>77</sup>
Utrata wzroku - <i>USVL</i>	0,6700	Lloyd 2008 <sup>41</sup>	0,711	Clarke 2002 <sup>30</sup>
Zaćma - <i>U cataract</i>	0,6200	Hopkins 2008 <sup>42</sup>	0,769	Lee 2012
Neuropatia - <i>U neuropathy</i>	0,6300	Lloyd 2008 <sup>41</sup>	0,701	Bagust 2005 <sup>75</sup>
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia - <i>U healed ulcer</i>	0,8140	bd	0,785 <sup>^</sup>	bd
Owrzodzenie - <i>U active ulcer</i>	0,7500	Redekop 2004 <sup>43</sup>	0,615	Bagust 2005 <sup>75</sup>
Amputacja kończyny w pierwszym roku - <i>DisU amp event</i>	-0,5380*	Clarke 2002 <sup>30</sup>	-0,280	Clarke 2002 <sup>30</sup>
Amputacja kończyny w kolejnych latach - <i>U post amputation</i>	0,4020	Clarke 2002 <sup>30</sup>	0,505 <sup>^</sup>	bd
Ciężka hipoglikemia - <i>DisU for major hypo events</i>	-0,0118*	Currie 2006 <sup>44,**</sup>	-0,047	Currie 2006 <sup>44</sup>
Łagodna hipoglikemia - <i>DisU for minor hypo events</i>	-0,0035*	Currie 2006 <sup>44,**</sup>	-0,014	Currie 2006 <sup>44</sup>
Łagodna hipoglikemia dzienna - <i>DisU for NSHE (during daytime)</i>	-0,0050*	Evans 2013 <sup>45</sup>	-0,0050 <sup>^^</sup>	bd
Łagodna hipoglikemia nocna - <i>DisU for NSHE (nocturnal)</i>	-0,0070*	Evans 2013 <sup>45</sup>	-0,0070 <sup>^^</sup>	bd
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy niemedycznej w ciągu dnia - <i>DisU for SHE 1 (during daytime)</i>	-0,0183*	Marret 2011 <sup>46</sup>	-0,0183 <sup>^^</sup>	bd
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy niemedycznej w nocy - <i>DisU for SHE 1 (nocturnal)</i>	-0,0183*	Marret 2011 <sup>46</sup>	-0,0183 <sup>^^</sup>	bd
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej w ciągu dnia - <i>DisU for SHE 2 (during daytime)</i>	-0,0550*	Evans 2013 <sup>45</sup>	-0,0550 <sup>^^</sup>	bd
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej w nocy - <i>DisU for SHE 2 (nocturnal)</i>	-0,0570*	Evans 2013 <sup>45</sup>	-0,0570 <sup>^^</sup>	bd
Kwasica ketonowa - <i>DisU keto event</i>	0,0000*	bd	0,0000 <sup>^^</sup>	bd
Kwasica mleczanowa - <i>DisU LA event</i>	0,0000*	bd	0,0000 <sup>^^</sup>	bd
Obrzęk - <i>DisU edema event (adv.ev.)</i>	0,0000*	bd	0,0000 <sup>^^</sup>	bd
Po obrzęku - <i>U post edema (adv.ev.)</i>	0,8140	bd	0,785 <sup>^</sup>	bd

Zdarzenie/stan	BC (CORE Dea- BC - Źródło fault v.9.0)	SA (Beaudet 2014 <sup>74##</sup> )	SA - Źródło
Depresja nieleczona - <i>U depression not treated</i>	0,8140	Goldney 1995 <sup>47#</sup>	0,785 <sup>^</sup> bd
Depresja leczona - <i>U depression trea- ted</i>	0,8140	bd	0,785 <sup>^</sup> bd

bd - brak danych - nie zidentyfikowano użyteczności specyficznej/określonej dla danego stanu zdrowia i przyjęto konserwatywnie za równą użyteczności bez powikłań; 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; \* utrata użyteczności; \*\* wartości dostępne w badaniu dla okresu 3 miesięcy przeliczono na skalę roczną; # konwersja oceny SF-36 na SF-6D; ## patrz rozdz. 7.4.2.2.1; ^ założenie; ^^ ze względu na brak danych przyjęto jak w analizie podstawowej.

## 7.2.4 Parametry kosztowe

Poniżej zestawiono polskie dane kosztowe użyte w parametryzacji modelu.

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>10</sup>

### 7.2.4.1 Koszty terapii

Koszty terapii w modelu podawane są w postaci zagregowanej - dla pierwszego roku i kolejnych lat leczenia (tj. „2+”). W skład takiego agregatu poza kosztem zakupu analizowanego leku wchodzi koszt zakupu leczenia skojarzonego (tj. doustnych leków przeciwcukrzycowych) oraz pasków i nakłuwaczy potrzebnych do kontroli glikemii.

Zużycie leków przyjęto w oparciu o DDD wg WHO i/lub badania kliniczne. W przypadku pasków i nakłuwaczy zużycie przyjęto w oparciu o opinię eksperta klinicznego (patrz rozdz. 1 *Polskie dane kosztowe*<sup>10</sup>).

Koszt liraglutynu oszacowano w oparciu o dane Wnioskodawcy. Koszty leków refundowanych w cukrzycy - insuliny NPH, długodziałających analogów insuliny (insuliny glargine, insuliny detemir) i pozostałych preparatów insulin oraz metforminy i glimepirydu przyjęto w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r.<sup>12</sup> jako średnią ważoną udziałem preparatów oszacowanym w oparciu o liczbę sprzedanych opakowań w okresie styczeń-grudzień 2016 (dane NFZ).<sup>28</sup> Źródła pozostałych kosztów podano w Tab. 12. W przypadku więcej niż 1 preparatu dla danej substancji leczniczej nieznajdującej się w wykazie leków refundowanych<sup>12</sup> przyjęto średnią arytmetyczną. Koszty tych leków nie wpływają na oszacowane koszty leczenia powikłań cukrzycy. Szczegółowe oszacowanie kosztów analizowanych terapii na rok patrz rozdz. 1 *Polskie dane kosztowe*.<sup>10</sup>

W przypadku igieł i nakłuwaczy wykorzystywanych w celu badania glukozy we krwi przyjęto koszty z apteki internetowej <http://diabetyk24.pl/>. Oszacowanie kosztów igieł i nakłuwaczy na rok patrz rozdz. 1 *Polskie dane kosztowe*.<sup>10</sup>

Na podstawie badania LEAD 5 założono, że 100% pacjentów stosuje metforminę i pochodną sulfonilomocznika w skojarzeniu z liraglutydem lub komparatorami. Dawkowanie leków przyjęto na 2 g/d dla MET (DDD wg WHO) i 4 mg/d dla SUL (badanie LEAD 5).

[Redacted content]

**Tab. 10. 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	24IU	1,50	1,60	546,99	585,96
LAA	24IU	2,00	3,20	731,67	1 167,49
INS*	40 IU	2,54	3,16	928,14	1 154,09
MET	2 g	0,34	0,63	123,74	229,25
SUL (glimepiryd)	4 mg	0,30	0,57	110,57	207,31
paski - LIR+MET+SUL	1,1	0,59	0,86	217,22	313,67
paski - NPH/LAA+MET+SUL	2,2	1,19	1,72	434,44	627,34
paski - INS*	5	3,07	3,43	1 122,01	1 254,01
nakłuwacze - LIR+MET+SUL	1,1	0,00	0,34	0,00	123,04
nakłuwacze - NPH/LAA+MET+SUL	2,2	0,00	0,67	0,00	246,09
nakłuwacze - INS*	5	0,00	1,53	0,00	559,29
igły	1	0,00	0,55	0,00	200,89

\* intensywna insulinoterapia podawana po 5 latach leczenia liraglutydem lub komparatorem.

Koszty roczne dla liraglutydu i pozostałych terapii (w tym dla insulin stosowanych w ramach intensyfikacji terapii po 5 latach leczenia jedną z analizowanych terapii) uwzględnione w modelu (tj. łączne koszty zakupu leków, koszty pasków i nakłuwaczy oraz leczenia skojarzonego - OAD) zebrano w Tab. 11. 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. 11. Roczny koszt liraglutylu, komparatorów i intensywnej insulinoterapii wraz z leczeniem skojarzonym, igłami oraz paskami i nakłuwacząmi do oznaczania stężenia glukozy we krwi (PLN).**

Lek	Skojarzenie	Koszt NFZ, PLN/rok	Koszt NFZ i pacjenta, PLN/rok
NPH 24 IU/d	+ MET + SUL + paski i nakłuwacze + igły	1 215,73	2 096,84
LAA 24 IU/d	+ MET + SUL + paski i nakłuwacze + igły	1 400,41	2 678,37
INS* 40 IU/d	+ paski i nakłuwacze + igły	2 050,15	3 168,27

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

\*intensywna insulinoterapia podawana po 5 latach leczenia liraglutylem lub komparatorem, koszt taki sam dla każdego ramienia.

---

[Redacted]

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

[Redacted]



#### 7.2.4.2 Koszty leczenia powikłań

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

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>48</sup> - wyceny punktowe przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ.<sup>49</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>10</sup>

Tab. 13. Łączny koszt leczenia powikłań cukrzycowych.

Kategoria kosztu	Łączny koszt w PLN	
	NFZ	NFZ+pacjent
Koszty postępowania z pacjentem - koszty roczne*		
Statyyny - <i>Statins</i>	■	■
Aspiryna - <i>Aspirin</i>	■	■
Inhibitory konwertazy angiotensyny - <i>ACE inhibitors</i>	■	■
Badania przesiewowe w kierunku mikroalbuminurii - <i>Screening for Microalbuminuria</i>	■	■
Badania przesiewowe w kierunku proteinurii - <i>Screening for Gross Proteinuria</i>	■	■
Przerwanie leczenia inhibitorami konwertazy angiotensynowej z powodu DN - <i>Stopping ACEs due to SE's</i>	■	■
Badania przesiewowe w kierunku chorób oczu - <i>Eye screening</i>	■	■
Badania przesiewowe w kierunku stopy cukrzycowej - <i>Foot screening program</i>	■	■
Niestandardowe leczenie owrzodzenia - <i>Non-standard ulcer treat (eg. Regranex)</i>	■	■
Leczenie antydepresyjne - <i>Anti depression treatment</i>	■	■
Badania przesiewowe w kierunku depresji - <i>Screening for depression</i>	■	■
Powikłania sercowo-naczyniowe - <i>DIRECT COSTS CVD COMPLICATIONS</i>		

Kategoria kosztu	Łączny koszt w PLN	
	NFZ	NFZ+pacjent
Zawał w pierwszym roku - <i>c MI 1st year</i>		
Zawał w kolejnych latach - <i>c MI 2nd+ years</i>		
Choroba wieńcowa w pierwszym roku - <i>c angina 1st year</i>		
Choroba wieńcowa w kolejnych latach - <i>c angina 2nd+ years</i>		
Niewydolność serca w pierwszym roku - <i>c CHF 1st year</i>		
Niewydolność serca w kolejnych latach - <i>c CHF 2nd+ years</i>		
Udar w pierwszym roku - <i>c stroke 1st year</i>		
Udar w kolejnych latach - <i>c stroke 2nd+ years</i>		
Zgon w ciągu 30 dni od udaru - <i>c stroke death within 30 days</i>		
Choroba naczyń obwodowych w pierwszym roku - <i>c PVD 1st year</i>		
Choroba naczyń obwodowych w kolejnych latach - <i>c PVD 2nd+ years</i>		
<b>Powikłania związane z nerkami - DIRECT COSTS RENAL COMPLICATIONS</b>		
Hemodializa w pierwszym roku - <i>HD costs 1st year</i>		
Hemodializa w kolejnych latach - <i>annual costs HD 2+ years</i>		
Dializa otrzewnowa w pierwszym roku - <i>PD costs 1st year</i>		
Dializa otrzewnowa w kolejnych latach - <i>annual costs PD 2+ years</i>		
Przeszczep nerki w pierwszym roku - <i>RT costs 1st year</i>		
Przeszczep nerki w kolejnych latach - <i>annual costs RT 2+ years</i>		
<b>Ostre powikłania - DIRECT COSTS ACUTE EVENTS</b>		
Łagodna hipoglikemia - <i>c NSHE</i>		
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy niemedycznej - <i>c SHE 1</i>		
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej - <i>c SHE 2</i>		
Kwasica ketonowa - <i>c keto event</i>		
Kwasica mleczanowa - <i>c lactic acid event</i>		
Obrzęk - <i>c edema onset (adv.ev.)</i>		
Obrzęk - obserwacja - <i>c edema follow up (adv.ev.)</i>		
<b>Powikłania związane z narządem wzroku - DIRECT COSTS EYE DISEASE</b>		
Laseroterapia - <i>c laser treatment</i>		
Operacja zaćmy - <i>c cataract operation</i>		
Obserwacja po leczeniu zaćmy - <i>c following cataract operation</i>		
Utrata wzroku w pierwszym roku - <i>c blindness - year of onset</i>		
Utrata wzroku w kolejnych latach - <i>c blindness - following years</i>		

Kategoria kosztu	Łączny koszt w PLN	
	NFZ	NFZ+pacjent
<i>Neuropatia, owrzodzenie, amputacja - DIRECT COSTS NEUROP/FOOT UL-CER/AMP</i>		
Neuropatia w pierwszym roku - <i>c neurop 1st year</i>	██████	██████
Neuropatia w kolejnych latach - <i>c neurop 2nd+ years</i>	██████	██████
Amputacja kończyny bez protezowania - <i>c amputation (event based)</i>	██████	██████
Amputacja kończyny z protezą - <i>c amputation Prosthesis (event based)</i>	██████	██████
Leczenie zgorzeli - <i>c gangrene treatment</i>	██████	██████
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia - <i>c after healed ulcer</i>	██████	██████
Leczenie zakażonego owrzodzenia - <i>c infected ulcer</i>	██████	██████
Leczenie niezakażonego owrzodzenia - <i>c standard uninfected ulcer</i>	██████	██████
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia i amputacji - <i>c healed ulcer history of amputation</i>	██████	██████

### 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>2</sup>

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

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

### 7.4 Walidacja modelu

Szczegółowy proces walidacji modelu CORE został opisany w publikacji Palmer 2004.<sup>1B</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 w 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>50</sup> i UKPDS<sup>51</sup> oraz ASPEN, VADT<sup>52</sup>, ADVANCE<sup>53</sup>, ACCORD,<sup>54,55</sup> ADDITION-Europe,<sup>56</sup> ASCOT,<sup>57</sup> CARDS,<sup>58</sup> DCCT/EDIC,<sup>59</sup> UKPDS 90.<sup>60</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>61</sup>

Wstępne wyniki ponownej walidacji zamieszczono w abstrakcie konferencyjnym (*72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association, Philadelphia, June 2012*).<sup>62</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>61</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>63</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>15</sup>

Autorzy modelu są w trakcie kończenia wyników walidacji umieralności w cukrzycy w praktyce klinicznej w okresie 10 lat.<sup>51</sup>

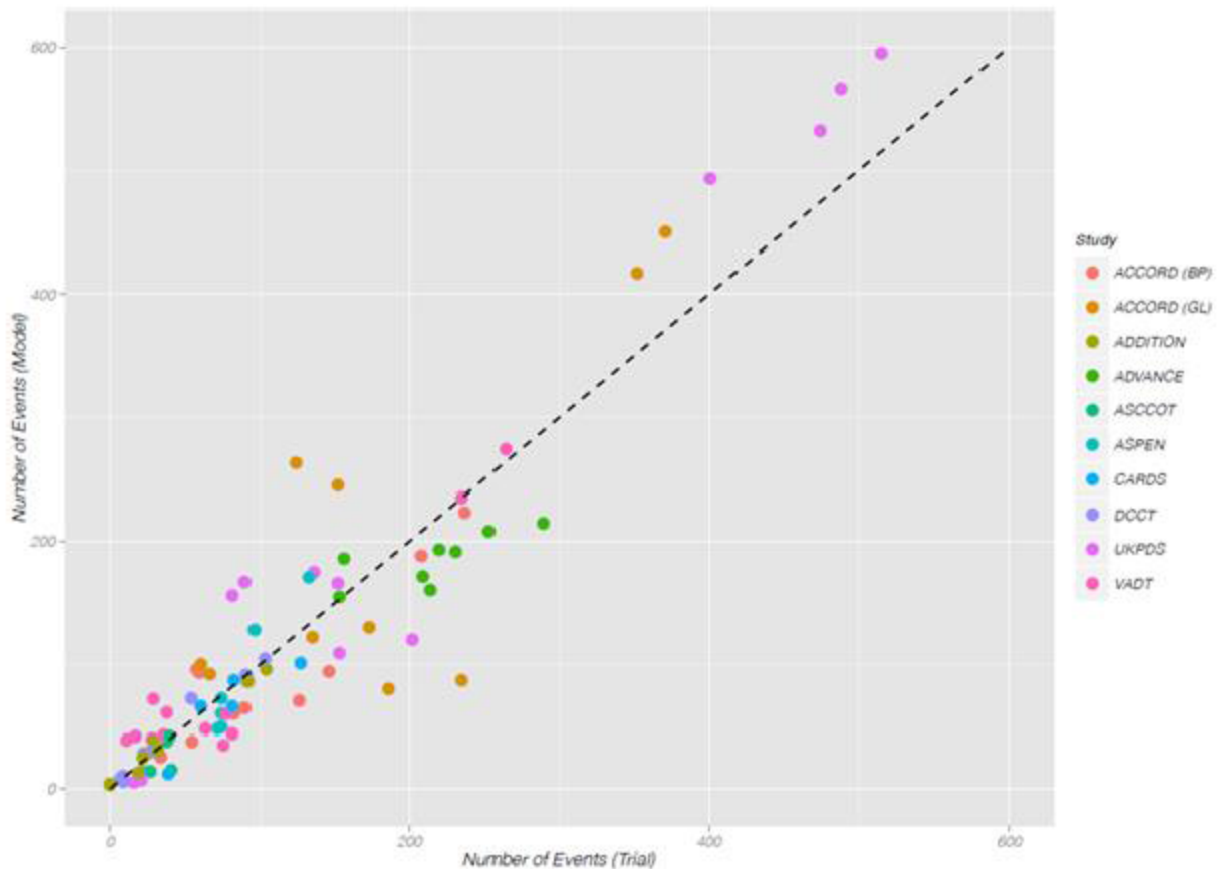
W ramach analizy konwergencji modelu przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania liraglutynu w cukrzycy typu 2 - wyniki przeglądu patrz rozdz. 7.4.1.

**Tab. 14. Współczynniki  $R^2$  w ramach przeprowadzonych walidacji w 2004 i 2013 r.**

Walidacja	Cukrzyca łącznie	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2
<b>2013 - 112 symulacji</b>			
wszystkie walidacje	0,90		
walidacje zewnętrzne < 15 lat		0,90	0,88
walidacje zewnętrzne ≥ 15 lat		0,72	0,92
<b>2004 - 66 symulacji</b>			
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 w alidacyjnych zewnętrznych (w spójczynnik  $R^2=0,90$ ).



## 7.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

### 7.4.1.1 Strategia wyszukiwania

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania liraglutynu w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 przedstawiono w poniższych tabelach, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEAR; <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/Home.aspx<sup>64</sup>>). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.<sup>65</sup> Elektroniczne systemy baz danych były przeszukiwane z datą odcięcia 28.03.2017 r.

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

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([REDACTED]).

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

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

**Tab. 15. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania liraglutylu w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 28.03.2017 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	203 575
#2	Cost allocation [MH]	1 974
#3	Cost-benefit analysis [MH]	68 150
#4	Cost control [MH]	30 907
#5	Cost savings [MH]	10 115
#6	Cost of illness [MH]	21 461
#7	Cost sharing [MH]	3 995
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>203 575</u>
#9	liraglutide [MH]	921
#10	liraglutide [TW]	1 649
#11	Victoza [TW]	52
#12	NN 2211 [TW] OR NN2211 [TW] OR NN-2211 [TW] OR "2211, NN" [TW]	31
#13	<u>#9 OR #10 OR #11 OR #12</u>	<u>1 658</u>
#14	<b>#8 AND #13</b>	<b>26</b>

**Tab. 16. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania liraglutylu w systemie bazy EMBASE do dnia 28.03.2017 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	72 772
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	121 735
#3	'Cost of illness'/exp	16 283
#4	'Cost control'/exp	58 072
#5	'Cost minimization analysis'/exp	2 935
#6	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</u>	<u>245 725</u>
#7	liraglutide'/exp	5 178
#8	liraglutide	5 368
#9	Victoza	488
#10	'NN 2211' OR 'NN2211' OR 'NN-2211' OR '2211, NN'	167

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#11	<u>#7 OR #8 OR #9 OR #10</u>	<u>5 381</u>
#12	<u>#6 AND #11</u>	<u>187</u>
#13	#12 AND [embase]/lim	187

Tab. 17. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania liraglutidu w systemie bazy *The Cochrane Library* do dnia 28.03.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	25 219
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	16
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	18 229
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	1 284
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	1 009
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 315
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	42
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	<u>25 219</u>
#9	liraglutide	663
#10	Victoza	13
#11	'NN 2211' OR 'NN2211' OR 'NN-2211' OR '2211, NN'	16
#12	<u>#9 OR #10 OR #11</u>	<u>663</u>
#13	#8 AND #12	15

Tab. 18. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania liraglutidu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination* do dnia 28.03.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	liraglutide	56
#2	Victoza	1
#3	NN 2211 OR NN2211 OR NN-2211 OR 2211, NN	1
#4	<u>#1 OR #2 OR #3</u>	<u>56</u>

Tab. 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania liraglutidu w systemie bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry* do dnia 28.03.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	liraglutide	10
#2	Victoza	1
#3	<u>#1 OR #2</u>	<u>10</u>



#### 7.4.1.2 Wyniki przeglądu

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

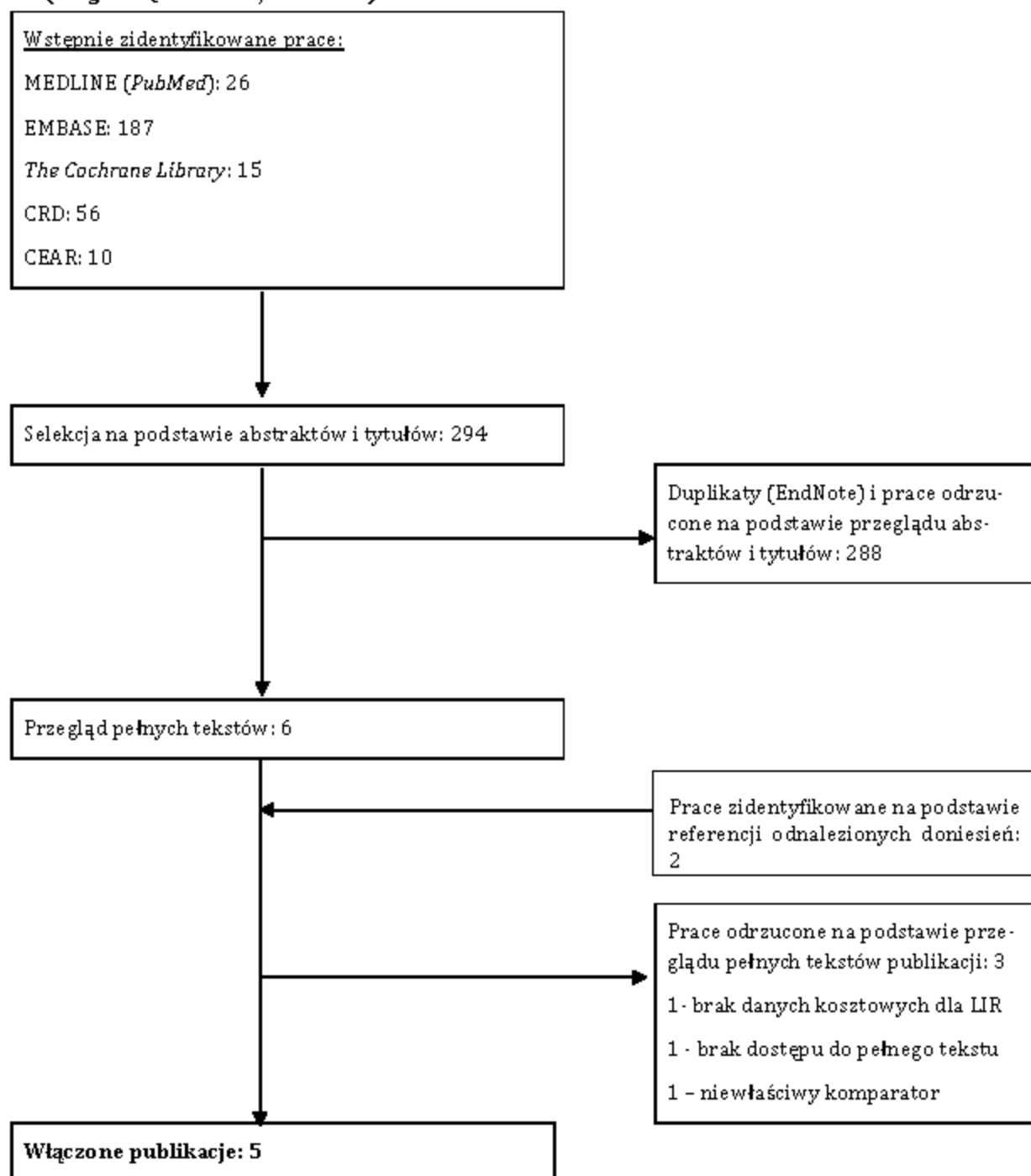
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).

**W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 analizy ekonomiczne oceniające stosowanie liraglutytu w porównaniu do insuliny glargine w populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych dwoma lekami doustnymi (w ramach przeprowadzonego przeglądu nie zawężono populacji do populacji docelowej ograniczonej BMI). Dodatkowo odnaleziono 1 badanie porównujące roczny koszt leczenia liraglutydem w dawce 1,2 mg/d i 1,8 mg/d oraz insuliną glargine pacjentów osiągających złożony punkt końcowy, tj. HbA1c < 7%, brak przyrostu masy ciała oraz brak epizodów hipoglikemii.**

Diagram wg QUOROM<sup>66</sup>/PRISMA,<sup>67</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku.

Strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych przedstawiono w rozdz. 7.4.1.1, a listę publikacji włączonych do analizy i wykluczonych z analizy (wraz z przyczynami wykluczenia) - w aneksie (Aneks 4. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych - spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy). Wyniki włączonych publikacji opisano poniżej.

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla liraglutynu w porównaniu do insuliny NPH lub długodziałających analogów insuliny w leczeniu cukrzycy typu 2 – (diagram QUOROM<sup>66</sup>/PRISMA<sup>67</sup>).



W raporcie złożonym do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* z 2009 roku<sup>68</sup> oceniano efektywność kosztową liraglutylu w populacji chorych z cukrzycą na podstawie modelu CORE. Dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych leków uzyskano na podstawie wyników 5 badań klinicznych. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Wielka Brytania) w 40-letnim horyzoncie czasowym (analiza podstawowa). Założono, że czas trwania leczenia będzie wynosił 5 lat. W raporcie wykazano, że stosowanie liraglutylu 1,8 mg jest kosztowo-efektywne w porównaniu ze stosowaniem insuliny glargine w populacji chorych leczonych metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika (badanie LEAD-5). Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności oszacowano na 15 130 GBP/QALY w populacji całkowitej (8 476-45 324 GBP/QALY w analizie wrażliwości, odpowiednio dla 3-letniego i dożywotniego okresu leczenia) oraz 9 241 GBP/QALY w subpopulacji chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. W publikacjach *Aberdeen HTA Group* z 2009<sup>69</sup> i 2011<sup>70</sup> roku przedstawiono krytyczną ocenę raportu złożonego do NICE przeprowadzoną przez *Evidence Review Group Report (ERG)*. Według ERG jakość raportu była dobra.

W raporcie *Scottish Medicines Consortium* z 2007 roku<sup>71</sup> oceniano efektywność kosztową liraglutylu w porównaniu do insuliny glargine w populacji chorych z cukrzycą typu 2 na podstawie modelu CORE. Dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych leków uzyskano na podstawie wyników badań LEAD 5. Wykorzystano dane dotyczące użyteczności opublikowane w modelu CORE. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (*NHS Scotland*) w 20-letnim horyzoncie czasowym (analiza podstawowa). Założono, że czas trwania leczenia będzie wynosił 3 lata. Zgodnie z raportem SMC liraglutyl jest kosztowo-efektywną opcją terapeutyczną w porównaniu z insuliną glargine u chorych nieskutecznie leczonych dwoma lekami doustnymi: 8 847 GBP/QALY i 17 777 GBP/QALY odpowiednio dla liraglutylu 1,2 mg i 1,8 mg (na podstawie wyników badania LEAD-5; wyniki dla dawki 1,2 mg uzyskano przy pomocy regresji liniowej po uwzględnieniu wyników innych badań klinicznych).

W badaniu Skovgaard 2015<sup>72</sup> oszacowano roczny koszt leczenia do osiągnięcia złożonego punktu końcowego, na który składa się HbA1c < 7%, brak przyrostu masy ciała oraz brak epizodów hipoglikemii. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w Kanadzie. Dane kliniczne przyjęto na podstawie wyników metaanalizy obejmującej 7 badań klinicznych. Roczny koszt leczenia 1 pacjenta wyniósł 6 070 CAD dla liraglutylu w dawce 1,2 mg/d, 6 949 CAD dla liraglutylu w dawce 1,8 mg/d oraz 8 297 CAD dla insuliny glargine.

Podsumowanie odnalezionych analiz ekonomicznych dla liraglutylu w porównaniu do insuliny NPH lub długodziałających analogów insuliny (insuliny glargine, insuliny detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2 przedstawiono w Tab. 20 poniżej.

**Tab. 20. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych dla liraglutynu w porównaniu do insuliny NPH lub długo działających analogów w insuliny (insuliny glargine, insuliny detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2.**

Analiza	Kraj	Per-spektywa	Horyzont czasowy	Próg opłacalności	Wyniki
NICE 2009, Shyangdan 2011, Cummins 2009	Wielka Brytania	płatnika	40 lat	20 000 - 30 000 GBP/QALY	LIR 1,8 mg vs GLA (LEAD-5): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 130 GBP/QALY (populacja całkowita; 8 476-45 324 GBP/QALY w analizie wrażliwości, odpowiednio dla 3 letniego i dożywotniego okresu leczenia);</li> <li>• 9 241 GBP/QALY (subpopulacja chorych z BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup>).</li> </ul>
SMC 2007	Szkocja	płatnika	20 lat	20 000 - 30 000 GBP/QALY	LIR vs GLA (LEAD-5): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 847 GBP/QALY i 17 777 GBP/QALY odpowiednio dla liraglutynu 1,2 mg i 1,8 mg (populacja całkowita).</li> </ul>
Skovgaard 2015	Kanada	płatnika	1 rok	-	Koszt na pacjenta skutecznie leczonego, który osiągnął złożony punkt końcowy (HbA1c < 7%, brak przyrostu masy ciała, brak epizodów hipoglikemii) LIR 1,2 mg - 6 070 CAD LIR 1,8 mg - 6 949 CAD GLA - 8 297 CAD

## 7.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

### 7.4.2.1 Strategia wyszukiwania

Strategie wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby przedstawiono w poniższych tabelach, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE oraz *The Cochrane Library*. Elektroniczne systemy baz danych były przeszukiwane z datą odcięcia 22.03.2017 r.

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

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

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

**Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów z drowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 22.03.2017 r.**

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

**Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE do dnia 22.03.2017 r.**

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

**Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów z drowia w systemie bazy The Cochrane Library do dnia 22.03.2017 r.**

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

#### 7.4.2.2 Wyniki przeglądu

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<sup>73</sup>), 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>73</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. 9).

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>73</sup>

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 22 badania dotyczące użyteczności stanów zdrowia spełniające kryteria niniejszego przeglądu.

Diagram wg QUOROM<sup>66</sup>/PRISMA,<sup>67</sup> przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na poniższym rysunku.

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

Pochodzące z odnalezionych badań poszukiwane wartości użyteczności dla zdarzeń wyróżnionych w modelu przedstawiono w tabeli poniżej. Z odnalezionych badań ekstrakowano 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/działań niepożądanych rozpatrywanych w analizie. W części z publikacji dostępne są wartości jedynie dla kilku analizowanych stanów, a w niektórych dla większości. W odnalezionych badaniach pierwotnych stosowano różne metody oceny jakości życia/szacowania użyteczności (EQ-5D, EQ-5D-3L, TTO). Większość z odnalezionych publikacji stanowi opracowania wtórne, głównie analizy ekonomiczne.

W niniejszej analizie wartości użyteczności przypisano w oparciu o dane domyślne z aktualnej wersji modelu (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.

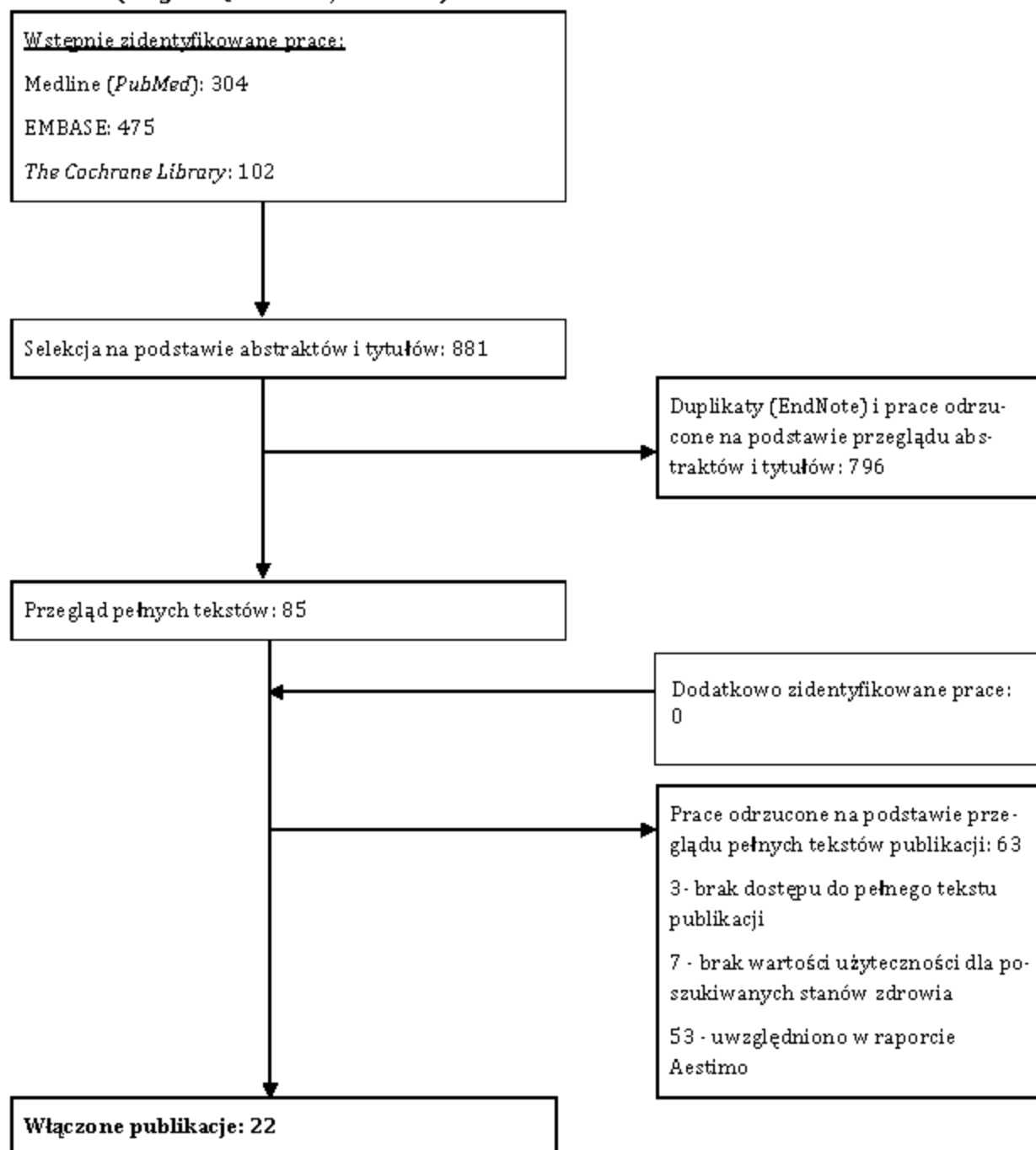
Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0): „Przygotowując analizę użyteczności kosztów, należy myśleć w kategoriach zestawów użyteczności (otrzymanych tą samą metodą, jeśli to tylko możliwe – pochodzą-



cych 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.

Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – (diagram QUOROM<sup>66</sup>/PRISMA<sup>67</sup>).



Tab. 24. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów z drowia.

Badanie	Arver 2014	Borisenko 2015	Brennan 2015 (SR)	Campbell 2015	Charokopou 2015	Ericsson 2017	Evans 2014	Evans 2017
Źródło/metoda pomiaru	wtórne	wtórne (EQ-SD)	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne (TTO)	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	-0,121	.	.	0,9	.	.	.	.
Zawład mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku	-0,064/-0,032	-0,0626/ -0,0368**	-0,0110 (s1 rok, EQ-SD)/-0,008 (rok 2+, EQ-SD) do -0,226 (HUI3)#	.	-0,055	-0,022	.	.
Choroba wieńcowa	-0,087/-0,044	-0,0854	.	0,8/0,92 (CHD)##	-0,090 (HDI)	-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-SD) do -0,226 (HUI3) #	0,63/0,65##	-0,164	-0,111	.	.
Choroba naczyń obwodowych	.	-0,0409	.	.	.	-0,061	.	.
Mikroalbuminuria/ciężka proteinuria	.	.	.	.	.	0,000	.	.
Hemodializa/dializa otrzewnowa	.	.	.	.	.	.	.	.
Przeszczep nerki	.	.	.	.	-0,263 (ESRD)	-0,175 (choroba nerek)	.	.
Retinopatia nieproliferacyjna/proliferacyjna	.	.	.	.	.	-0,012/-0,012	.	.
Obrzęk płamki żółtej	.	.	.	.	.	-0,012	.	.
Utrata wzroku	.	.	.	.	-0,074	-0,057 (ciężkie zaburzenia widzenia)	.	.
Zaćma	.	.	.	.	.	.	.	.
Neuropatia	.	.	.	.	.	-0,084	.	.

Badanie	Arver 2014	Borisenko 2015	Brennan 2015 (SR)	Campbell 2015	Charokopou 2015	Ericsson 2017	Evans 2014	Evans 2017
Owzrodzenie aktywne/obserwacja po leczeniu owzrodzenia	*	*	*	*	*	-	*	*
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 <sup>*</sup>	*	*	*	*	-	*	*
BMI +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 MI w roku 1. od -0,040 (-0,012 dla CHD) do -0,129, w kolejnych latach od -0 do -0,078, bez podziału na lata od -0,050 do -0,180; dla udaru w roku 1. od -0,072 do -0,181, w kolejnych latach od -0 do -0,269, bez podziału na lata od -0,044 do -0,690; ## wystąpienie stanu/po wystąpieniu danego stanu; ^ dzienna/nocna.

Tab. 25. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów z drowia cd.

Badanie	Haalen 2014	Hayes 2016	Kiadałri 2014	Lane 2014	Morales 2015	Neumann 2014	Pan 2016	Perez 2015
Źródło/metoda pomiaru	wtórne	EQ-5D-3L	wtórne	TTO	wtórne	HUW	EQ-5D-5L	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzycy typu 2	.	0,82	0,817	.	.	0,738	0,876 (również z powikłaniami)	0,814
Zawal 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*]
Zaćma	.	.	.	.	.	.	.	0,794 [-0,020*]
Neuropatia	.	.	-0,084	.	.	.	-0,057	0,624 [-0,190*]
Owrozczenie aktywne/obserwacja po leczeniu owrozczenia	.	.	.	.	.	.	.	0,600 [-0,214*]/ 0,814 [-0*]**

Badanie	Haalen 2014	Hayes 2016	Kiadahri 2014	Lane 2014	Morales 2015	Neumann 2014	Pan 2016	Perez 2015
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-0,280/ -0,280	-0,122	-0,272	.	.	.	.	-0,109/ 0,680 (-0,134*)
Hipoglikemia ciężka	-0,047	.	-0,053	.	.	.	.	.
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-0,0142	.	-0,005	.	-0,0054	.	.	.
Po obrzęku	.	.	.	.	.	.	.	.
Depresja nieleczona/leczona	.	.	.	.	.	.	.	.
BMI +1/-1	-0,0472/+0,0171	.	-0,006	-0,0472/+0,0171	-0,0100	.	.	-0,0061

IHD – 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; \*\* owrzodzenie aktywne/wyleczone.

Tab. 26. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów z drowia cd2.

Badanie	Srisubhat 2014	Steen Carlsson 2014	Tao 2015	Valentine 2015	Viriato 2014	Wu 2017
Źródło/metoda pomiaru	EQ-5D	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne	wtórne
Użyteczność podstawowa dla cukrzyicy typu 2	-	-	-0,220	-	0,780	-
Zawał mięśnia sercowego w pierwszym/kolejnym roku	-	-0,028/-0,028	-0,055	-	-0,055	-
Choroba wieńcowa	-	-0,028	-0,090 (IHD)	-	-0,090 (IHD)	-
Niewydolność serca	-	-0,028	-0,108	-	-0,108	-
Udar mózgu w pierwszym/kolejnym roku	-	-0,115/-0,115	-0,164	-	-0,164	-
Choroba naczyń obwodowych	-	-0,061	-	-	-	-
Mikroalbuminuria/ciężka proteinuria	0,72/-	0/-	-	-	-	0,876
Hemodializa/dializa otrzewnowa	0,55/0,55	-	-	-	-	-
Przeszczep nerki	-	-0,175 (ESRD)	-0,263 (niewydolność nerek)	-	-0,379 (niewydolność nerek)	0,6 (ESRD)
Retinopatia nieproliferacyjna/proliferacyjna	-	0/0	-	-	-	-
Obrzęk płamki żółtej	-	0	-	-	-	-
Utrata wzroku	-	-0,507	-0,074	-	-0,074	-
Zaćma	-	-	-	-	-	-
Neuropatia	-	-0,084	-	-	-	-
Owrzodzenie aktywne/obserwacja po leczeniu owrzodzenia	-	-	-	-	-	-
Amputacja kończyny w pierwszym/kolejnym roku	-	-0,272/-0,272	-0,280	-	-0,280	-
Hipoglikemia ciężka	-	-0,054	-	-	-0,047	-
Hipoglikemia objawowa (łagodna)	-	-0,003	-	-	-0,014	-
Po obrzęku	-	-	-	-	-	-
Depresja nieleczona/leczona	-	-	-	-	-	-
BMI +1/-1	-	-0,006	-	-0,0061	-0,005	-

IHD – niedolewna choroba serca; ESRD – schyłkowa niewydolność nerek

#### 7.4.2.2.1 Przegląd Beaudet 2014

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania w raporcie Aestimo odnaleziono przegląd systematyczny z 2014 roku, **Beaudet 2014**<sup>74</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, hipoglikemii i nadwaga (definiowana jako obecność vs brak nadwagi lub wzrost BMI). Jeżeli były dostępne użyteczności dla cukrzycy typu 2 bez powikłań, równie 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>74</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>73,74</sup>

Zestaw użyteczności proponowany w Beaudet 2014 testowano w analizie wrażliwości (patrz Tab. 9 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. 27. Preferowane w wartości użyteczności związane z powikłaniami cukrzycy typu 2 na podstawie Beaudet 2014.**<sup>73,74</sup>

Zdarzenie/stan	Użyteczność	Źródło	95% CI	Zakres
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,785	Clarke 2002 <sup>30</sup>	0,681 do 0,889	0,690 do 0,940
Zawał mięśnia sercowego	-0,055*	Clarke 2002 <sup>30</sup>	-0,067 do -0,042	-0,059 do -0,007
Choroba niedokrwienna serca	-0,090	Clarke 2002 <sup>30</sup>	-0,126 do -0,054	-0,090 do -0,027
Niewydolność serca	-0,108	Clarke 2002 <sup>30</sup>	-0,169 do -0,048	-0,108 do -0,051
Udar	-0,164	Clarke 2002 <sup>30</sup>	-0,222 do -0,105	-0,164 do -0,070
Choroba naczyń obwodowych	-0,061	Bagust 2005 <sup>75</sup>	-0,090 do -0,032	-0,186 do -0,061
Proteinuria	-0,048	Bagust 2005 <sup>75</sup>	-0,091 do -0,005	-
Hemodializa	-0,164	Wasserfallen 2004 <sup>39</sup>	-0,274 do -0,054	-
Dializa otrzewnowa	-0,204	Wasserfallen 2004 <sup>39</sup>	-0,342 do -0,066	-
Przeszczep nerki	0,762	Kiberd 1995 <sup>76</sup>	0,658 do 0,866	0,762 do 0,820
Retinopatia nieproliferacyjna	-0,040	Fenwick 2012 <sup>77</sup>	-0,066 do -0,014	-
Obrzęk plamki żółtej	-0,040	Fenwick 2012 <sup>77</sup>	-0,066 do -0,014	-
Utrata wzroku	-0,074	Clarke 2002 <sup>30</sup>	-0,124 do -0,025	-0,070 do -0,012
Zagrożenie utratą wzroku z powodu retinopatii	-0,070	Fenwick 2012 <sup>77</sup>	-0,099 do -0,041	-0,070 do -0,012
Zaćma	-0,016	Lee 2012 <sup>78</sup>	-0,031 do -0,001	-
Neuropatia	-0,084	Bagust 2005 <sup>75</sup>	-0,111 do -0,057	-0,247 do -0,050
Aktywne owrzodzenie	-0,170	Bagust 2005 <sup>75</sup>	-0,207 do -0,133	-0,206 do -0,016
Amputacja	-0,280	Clarke 2002 <sup>30</sup>	-0,389 do -0,170	-0,280 do -0,063
Ciężka hipoglikemia	-0,047	Currie 2006 <sup>44</sup>	-0,012*	-0,020 do -0,005*
Łagodna hipoglikemia	-0,014	Currie 2006 <sup>44</sup>	-0,004*	-0,031 do -0,001*
Wzrost BMI (każda jednostka powyżej 25 kg/m <sup>2</sup> )	-0,006	Bagust 2005 <sup>75</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>1,2</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. 7.5.2).

### 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: oszacowane koszty w *Polskim badaniu kosztowym*<sup>10</sup> – koszty powikłań użyte w modelu, horyzont czasowy i roczną utratę użyteczności związaną z leczeniem.

Koszty powikłań użyte w ramach analiz wrażliwości zestawiono w Tab. 28.

Ze względu na dostępne wyniki dla subpopulacji chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> dla badania LEAD 5, analiza podstawowa dotyczy tej subpopulacji chorych, a w ramach analizy wrażliwości oceniano również porównanie LIR z LAA i NPH w całkowitej populacji chorych.

We włączonym do przeglądu badaniu klinicznym dane dotyczące skuteczności dostępne są dla dawki liraglutylu 1,8 mg. W celu oszacowania skuteczności dla dawki 1,2 mg liraglutylu stanowiącej interwencję dla niniejszej analizy, która nie została uwzględniona we włączonym badaniu, wykorzystano regresję liniową (patrz rozdz. 7.2.2). W ramach analizy wrażliwości postanowiono przedstawić również wyniki porównań analizowanych komparatorów z liraglutylem w dawce 1,8 mg (w populacji docelowej).

Leczenie liraglutylem lub komparatorem stosowane było przez okres 5 lat. Po tym okresie u wszystkich chorych następowała intensyfikacja terapii (insulinoterapia w dawce 40 IU/d). W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym przyjęto, że zmiana leczenia liraglutylem lub komparatorem nastąpi po 2 latach.

W modelu uwzględniono roczną utratę użyteczności związaną z leczeniem w przypadku BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, którą oszacowano w oparciu o metodykę przedstawioną w raporcie Wnioskodawcy złożonym do NICE<sup>33</sup> (patrz rozdz. 7.2.2). Ze względu na niepewną wartość tego parametru, w analizie wrażliwości założono brak występowania rocznej utraty użyteczności związanej z leczeniem (tj. brak korekty o utratę użyteczności związaną z BMI). Dodatkowo, w ramach osobnego scenariusza analizy wrażliwości testowano preferowany zestaw wartości użyteczności przedstawiony w przeglądzie systematycznym Beaudet 2014 (patrz rozdz. 7.2.3 i 7.4.2.2.1).

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

Ze względu na niepewną długość horyzontu czasowego, w ramach analizy wrażliwości testowano 20-letni horyzont czasowy (tj. dwukrotnie krótszy niż w analizie podstawowej). Podejście to jest zgodne z zaprezentowanym przez Wnioskodawcę w raporcie złożonym do NICE.<sup>33</sup>

Brak formalnych udokumentowanych zakresów dla parametrów kosztowych został podyktowany metodyką badania kosztów - koszty oszacowane w ramach badania ankietowego (patrz rozdz. 7.2.4). Zatem określenie zmienności parametrów kosztowych jest możliwe jedynie w ramach arbitralnych założeń. Koszty powikłań odchyłono o  $\pm 10\%$  w ramach testowanych analiz wrażliwości, w celu pokrycia zakresu możliwych wartości. Należy zaznaczyć, że koszty te w niewielkim stopniu wpływają na wyniki analizy, zgodnie z wynikami deterministycznej analizy wrażliwości (patrz rozdz. 8 i 9).

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w Tab. 70 i Tab. 71 (patrz Aneks 6. Deterministyczna analiza wrażliwości - scenariusze), pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej (patrz rozdz. 7.2).

**Tab. 28. Zmiana łącznych kosztów leczenia powikłań cukrzycowych – analiza wrażliwości.**

Kategoria kosztu*	NFZ			NFZ+pacjent		
	BC	+10%	-10%	BC	+10%	-10%
<b>Dane kosztowe z zakresu kardiologii</b>						
Zawał w pierwszym roku	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Zawał w kolejnych latach	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Choroba wieńcowa w pierwszym roku	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Choroba wieńcowa w kolejnych latach	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Niewydolność serca w pierwszym roku	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Niewydolność serca w kolejnych latach	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Udar w pierwszym roku	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Udar w kolejnych latach	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Zgon w ciągu 30 dni od udaru	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Choroba naczyń obwodowych w pierwszym roku	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Choroba naczyń obwodowych w kolejnych latach	██████	██████	██████	██████	██████	██████
<b>Dane kosztowe z zakresu nefrologii</b>						
Hemodializa w pierwszym roku	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Hemodializa w kolejnych latach	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dializa otrzewnowa w pierwszym roku	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dializa otrzewnowa w kolejnych latach	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Przeszczep nerki w pierwszym roku	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Kategoria kosztu*	NFZ			NFZ+pacjent		
	BC	+10%	-10%	BC	+10%	-10%
Przeszczep nerki w kolejnych latach	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszt ostrych powikłań cukrzycy	██████					
Łagodna hipoglikemia	██	██	██	██	██	██
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy niemedycznej	██	██	██	██	██	██
Ciężka hipoglikemia wymagająca pomocy medycznej	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Kwasica ketonowa	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Kwasica mleczanowa	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Obrzęk	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Obrzęk - obserwacja	██	██	██	██	██	██
Dane kosztowe z zakresu okulistyki						
Laseroterapia	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Operacja zaćmy	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Obserwacja po leczeniu zaćmy	██	██	██	██	██	██
Utrata wzroku w pierwszym roku	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Utrata wzroku w kolejnych latach	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dane kosztowe z zakresu neurologii, stopy cukrzycowej i amputacji						
Neuropatia w pierwszym roku	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Neuropatia w kolejnych latach	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Amputacja kończyny bez protezowania (zdarzenie)	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Amputacja kończyny z protezą (zdarzenie)	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Kategoria kosztu*	NFZ			NFZ+pacjent		
	BC	+10%	-10%	BC	+10%	-10%
Leczenie zgorzeli	■	■	■	■	■	■
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia	■	■	■	■	■	■
Leczenie zakażonego owrzodzenia	■	■	■	■	■	■
Leczenie niezakażonego owrzodzenia	■	■	■	■	■	■
Obserwacja po leczeniu owrzodzenia i amputacji	■	■	■	■	■	■

\* Koszty postępowania z pacjentem (patrz rozdz. 7.2.4.2) pozostają bez zmian.

### 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 próbki 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>2</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 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 opublikowane w dniu 31 października 2016 r.,<sup>79</sup> zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 w Polsce określona została na kwotę 43 334 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **130 002 PLN/QALY (3 x 43 334 PLN)**.

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

---

W tym celu przyjęto, iż wszystkie koszty w ramieniu liraglutylu, poza kosztami zakupu samego leku, są stałe. Oszacowano roczne koszty zakupu leku (patrz rozdz. 7.2.4.1) i pomnożono przez 5 ze względu na 5-letni okres leczenia analizowaną interwencją w modelu. Następnie od wyników otrzymanej analizy w modelu CORE w postaci kosztów interwencji odjęto oszacowane koszty 5-letniej terapii i przyjęto, iż pozostała część kosztów jest stała. Na koniec oszacowano koszty zmienne liraglutylu (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 liraglutylu) zebrano w postaci tabelarycznej w rozdz. 8 i 9.



## 8 Wyniki analizy [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

[Redacted]

[Redacted]









[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 Wyniki analizy [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted content]

[Redacted content]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]





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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[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 sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>, co wynika ze zidentyfikowanych dodatkowych korzyści związanych z leczeniem w tak zdefiniowanej populacji, tj. w odniesieniu do redukcji masy ciała.

Liraglutyd powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy u pacjentów, u których po 12 miesiącach stosowania terapii nastąpiło obniżenie HbA<sub>1c</sub> o co najmniej 1 punkt procentowy oraz spadek masy ciała o co najmniej 3% w porównaniu do wartości bazowej. Ze względu na ograniczenia modelu w analizie nie uwzględniono jednak przerwania terapii liraglutydem po 12 miesiącach u chorych, u których nie spełniających powyższych kryteriów.

Z uwagi na brak danych dotyczących charakterystyki i wyników zdrowotnych dla wnioskowanej populacji chorych z HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  8% i BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>, populację podstawową analizy stanowią chorzy z BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>, jako populacja najbardziej zbliżona do wnioskowanej. Wyniki i charakterystyka dla chorych z BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> dostępne są dla badania LEAD 5 (analiza *post-hoc*) – dane dostarczone przez Wnioskodawcę (w oparciu o Karty Obserwacji Klinicznych). W subpopulacji chorych z BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> średnia wartość HbA<sub>1c</sub> wynosi 8,2%, co daje podstawy do wnioskowania w kontekście wnioskowanego wskazania.

Zaletą niniejszej analizy ekonomicznej jest wykorzystanie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego stosowanie liraglutylu z insuliną glargine (badanie LEAD 5) w docelowej populacji chorych oraz przybliżenie kosztów w warunkach polskich na drodze badania ankietowego. Zgodnie z wynikami przedstawionymi w rekomendacji dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2,<sup>36</sup> insulina glargine związana jest większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu z insuliną NPH (patrz rozdz. 4 *Analizy problemu decyzyjnego*<sup>4</sup>). Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego liraglutylu i insuliny NPH uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy i dlatego w *Analizie Klinicznej*<sup>5</sup> wyniki porównania LIR z insulinoterapią przedstawiono dla bezpośredniego porównania liraglutylu 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 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>36</sup>), w przypadku porównania liraglutylu z długodziałającymi analogami insuliny, przyjęto skuteczność (i charakterystykę) dla LAA jak dla insuliny glargine.

Charakterystyka populacji w analizie jest zgodna z charakterystyką populacji w wymienionym powyżej randomizowanym badaniu klinicznym (patrz rozdz. 7.2.1), stanowiącą reprezentatywną próbę pacjentów z cukrzycą typu 2. Populacja ta nie jest reprezentatywną grupą chorych w Polsce, co może być uznane za ograniczenie analizy, ale ze względu na przeprowadzenie poszczególnych badań klinicznych w kilkunastu państwach, można przyjąć, że ograniczenie to nie powoduje istotnego obciążenia błędem i daje podstawy do wiarygodnego wnioskowania. Dane z opublikowanego badania klinicznego uzupełniono o dane dostarczone przez Wnioskodawcę.

Ze względu na przewidywane przeważające zużycie liraglutynu w dawce 1,2 mg/d w porównaniu z liraglutynem w dawce 1,8 mg/d prognozowane przez Wnioskodawcę (██████████), które zostało potwierdzone przez zespół ekspertów NICE (wg którego co najwyżej 10% chorych będzie leczonych liraglutynem w dawce 1,8 mg/d<sup>9</sup>), w niniejszym raporcie w ramach analizy podstawowej analizowano liraglutyn w dawce 1,2 mg/d, a wyniki dla liraglutynu w dawce 1,8 mg/d przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

Skuteczność kliniczną przyjęto również w oparciu o wymienione powyżej randomizowane badanie kliniczne. Dla dawki 1,2 mg liraglutynu, która nie została uwzględniona w włączonych badaniach, wykorzystano regresję liniową (metodę najmniejszych kwadratów) wyników z badań LEAD 1, 2, 3 i 4,<sup>25,26,24,27</sup> gdzie analizowano obie dawki liraglutynu (patrz rozdz. 7.2.2). Wyniki oszacowania zostały przedstawione w raportach złożonych do SMC oraz NICE i zostały pozytywnie zweryfikowane przez analityków obu agencji.

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).

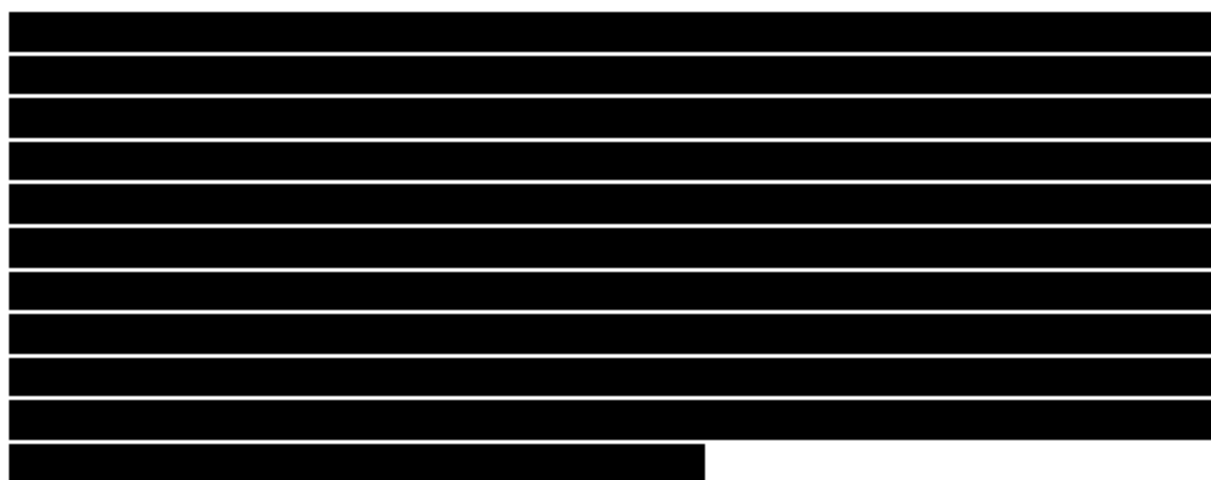
W modelu uwzględniono również roczną utratę użyteczności związaną z leczeniem w przypadku BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, którą oszacowano w oparciu o metodykę przedstawioną w raporcie Wnioskodawcy złożonym do NICE (patrz rozdz. 7.2.2).<sup>33</sup>

Liraglutyn porównywano z 2 komparatorami: insuliną NPH i długodziałającymi analogami insuliny (patrz rozdz. 1). Analizowane leki stosowane były przez okres 5 lat. Potym okresie u wszystkich chorych następowała intensyfikacja terapii (insulinoterapia w dawce 40 IU/d). Założono, że liraglutyn będzie refundowany w leczeniu cukrzycy typu 2 za odpłatnością ryczałtową. Cena liraglutynu ██████████ została dostarczona przez Wnioskodawcę. Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce i skutecznością leków przedstawiono w rozdz. 4 *Analizy problemu decyzyjnego*.<sup>4</sup>

Szczegółowe określenie kosztów związanych z leczeniem cukrzycy i jej powikłań (tj. innych niż koszty terapii) w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia przedstawiono

w oddzielnym dokumencie *Polskie dane kosztowe*.<sup>10</sup> Dane dotyczące zużycia zasobów medycznych, zostały zebrane podczas pogłębionych wywiadów z ekspertami klinicznymi lub w formie konsensusu grup eksperckich. Koszty jednostkowe przypisano w oparciu o Zarządzenia NFZ, Obwieszczenie MZ (wykaz leków refundowanych na marzec-kwiecień 2017 r.<sup>12</sup>) i inne.

Niniejsza analiza odpowiada stanowi na marzec-kwiecień 2017 r., co stanowi ograniczenie analizy. Należy zwrócić uwagę, że w wyniku zmian Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz aktualizacji wykazu leków refundowanych (co 2 m-ce) koszty i wyceny technologii oraz procedur mogą się zmieniać. W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (koszty powikłań i terapii odchyłono o  $\pm 10\%$ ). Należy zauważyć, że główną składową kosztów całkowitych stanowią koszty zakupu analizowanych leków.



Dla oszacowania niepewności parametrów użytych w modelu przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości.

Ze względu na długi czas potrzebny do wykonania analizy przez zewnętrzny model CORE oraz 80 scenariuszy łącznie dla analizy podstawowej i analiz wrażliwości, oraz brak możliwości ingerencji w strukturę modelu przeprowadzono analizę progową akceptując konieczność przyjęcia upraszczających założeń (patrz rozdz. 7.6). Oszacowane ceny mogą być nieznacznie (<1%) odchyłone od cen trafiających dokładnie w obowiązujący próg opłacalności, przy czym ze względu na otrzymane wyniki znacznie poniżej poziomu opłacalności ograniczenie takiego podejścia przestaje mieć znaczenie.

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 liraglutytu 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 glargine (również będących w postaci roztworów/zawiesin do wstrzykiwań) uwzględnienie tego parametru nie wydaje się mieć uzasadnienia i nie podnosi jakości analizy.

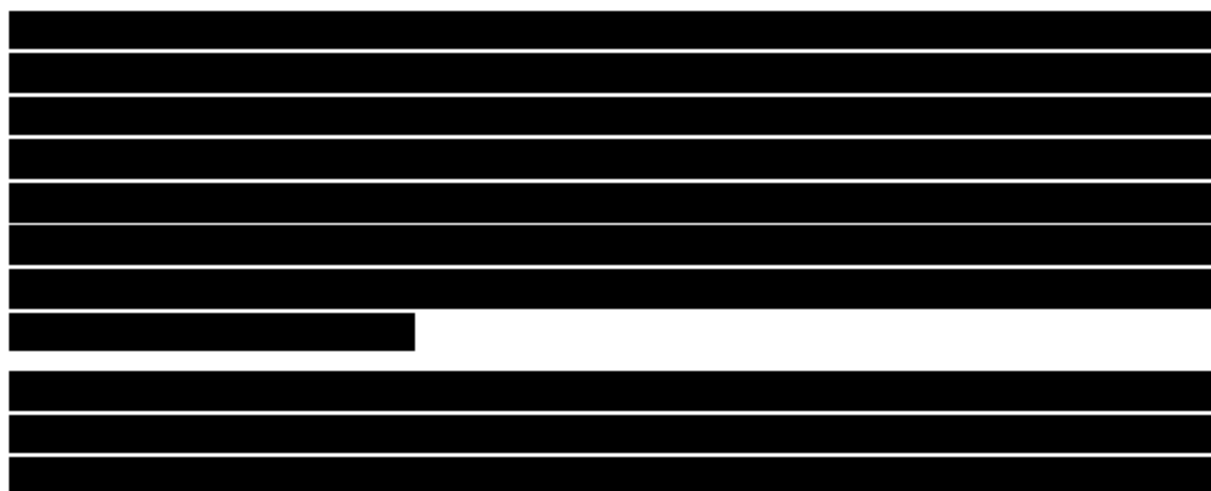
Nie zidentyfikowano innych ograniczeń dotyczących metodyki modelu oraz sposobu modelowania danych. Założenia metodyczne są jawne i dostępne w *CORE Manual* (dane wewnętrzne Wnioskodawcy). Wykorzystany model CORE jest dobrze rozwiniętym, wielokrotnie walidowanym (patrz rozdz. 7.4) i powszechnie akceptowanym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

## 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 określonym poziomem HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>, co wynika ze zidentyfikowanych dodatkowych korzyści związanych z leczeniem w tak zdefiniowanej populacji, tj. w odniesieniu do redukcji masy ciała. Należy jednak podkreślić, że wyniki w populacji ogólnej również wskazują na przewagę liraglutylu nad opcjami alternatywnymi (patrz *Analiza kliniczna*<sup>5</sup>). Zdefiniowana, zawężona populacja chorych jest rekomendowana przez NICE i funkcjonuje w większości krajów Unii Europejskiej jako wskazanie refundacyjne dla liraglutylu ze względu na istotne uwarunkowania ekonomiczne. Aktualnie leczenie liraglutylem nie jest finansowane w Polsce.

Wytyczne praktyki klinicznej, w tym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego,<sup>3</sup> umiejscawiają leki z grupy agonistów receptora GLP-1, do których należy liraglutyd, w drugiej linii leczenia po niepowodzeniu metforminy oraz w trzeciej linii leczenia – po niepowodzeniu dwóch doustnych leków przeciw cukrzycowych (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 agoniści 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>60</sup>

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



Należy zauważyć, że w rzeczywistej praktyce leczenie jest intensyfikowane poprzez modyfikację dawki leku. Dodatkowo na podstawie badań z programu LEAD oraz ze względu na brak wiarygodnych danych obserwacyjnych nie można wskazać jak długo pacjenci powinni przyjmować określoną dawkę. Można wnioskować, że rzeczywisty koszt QALY oscyluje pomiędzy wartościami oszacowanymi dla liraglutytu w dawce 1,8 mg a wartościami dla dawki 1,2 mg.

Korzyści kliniczne leczenia liraglutylem 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 terapii.<sup>19</sup>

Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych oceniających stosowanie liraglutytu w populacji chorych z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczonych dwoma lekami doustnymi publikacje również wykonano na podstawie modelu CORE (patrz rozdz. 7.4.1). W odnalezionych analizach wykazano, że liraglutyd stosowany w skojarzeniu z metforminą i/lub glicemipirydem jest kosztowo-efektywną opcją terapeutyczną w porównaniu z insuliną glargine – patrz rozdz. 7.4.1.2.

W wyniku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych zidentyfikowano również badania wskazujące na opłacalność leczenia cukrzycy typu 2 liraglutylem w porównaniu do eksenatydu. We wszystkich odnalezionych analizach dla liraglutytu w porównaniu z eksenatydem uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne związane z leczeniem, model CORE oraz perspektywę płatnika publicznego, a dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych leków uzyskano na podstawie wyników badania LEAD 6. W raporcie złożonym do NICE z 2009 roku<sup>68</sup> wykazano, że liraglutyd 1,8 mg może stanowić kosztowo-efektywną opcję terapeutyczną w porównaniu z eksenatydem 10 µg w populacji chorych leczonych metforminą i/lub pochodnymi sulfonilomocznika: 10 054 GBP/QALY w 40-letnim horyzoncie czasowym (populacja całkowita; 4 741-31 690 GBP/QALY w analizie wrażliwości, odpowiednio dla 3 letniego i dożywotniego okresu leczenia). Analiza subpopulacji z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> nie zmieniła w sposób znaczący wyników (8 596 GBP/QALY), co spowodowane jest faktem, że oba porównywane leki należą do tej samej grupy, więc ich działanie jest spójne we wszystkich kategoriach BMI. W raporcie SMC 2007<sup>70</sup> wykazano, że liraglutyd jest kosztowo-efektywną opcją terapeutyczną w porównaniu z eksenatydem u chorych nieskutecznie leczonych metforminą i/lub pochodnymi



sulfonylomocznika: 15 581 GBP/QALY w horyzoncie 20 lat. Liraglutyd 1,8 mg/d stosowany w skojarzeniu z metforminą i/lub glimepirydem wydaje się być kosztowo-efektywną opcją terapeutyczną w porównaniu z eksenatydem również na podstawie badania Lee 2010<sup>B1</sup> - inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano na 40 202 USD/QALY (w analizie wrażliwości od 33 086 USD/QALY do 55 470 PLN/QALY) w horyzoncie 35 lat (stany Zjednoczone). Z kolei, w badaniu Valentine 2011<sup>B2</sup> wykazano, że liraglutyd stosowany w skojarzeniu z metforminą i/lub glimepirydem jest kosztowo-efektywną opcją terapeutyczną w porównaniu z eksenatydem w Szwajcarii, Danii, Norwegii, Finlandii, Holandii i Austrii - inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności oszacowano na odpowiednio: 6 902 €/QALY, 11 805 €/QALY, 13 546 €/QALY, 8 459 €/QALY, 8 119 €/QALY oraz 8 516 €/QALY w 40-letnim horyzoncie czasowym.



[Redacted text block]



[Redacted content]

---

## 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>83</sup>

W celu oceny ekonomicznej stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> w Polsce zastosowano *CORE Diabetes Model* opracowany przez IMS. Zastosowany model (zwalidowany i opublikowany) uwzględnia wyjściową charakterystykę kohorty, 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 polskich warunków. Model sparametryzowano na podstawie przeprowadzonych analiz – *Polskie dane kosztowe*<sup>10</sup> (dane kosztowe) i *Analizy klinicznej*<sup>5</sup> (parametry kliniczne – wyniki porównania analizowanych terapii i charakterystyki wyjściowej pacjentów w oparciu o opublikowane badania kliniczne, uzupełnione o dane Wnioskodawcy i o opublikowane dane NICE).

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

Docelową populacją dotyczy chorych, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z zastosowanej technologii lekowej i może być uznana jako priorytetowa. Stanowią ją dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy oraz pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> (badanie LEAD 5, analiza *post-hoc*). Należy zaznaczyć, że wyniki z badania LEAD 5 dla docelowej populacji posłużyły do porównania liraglutytu z insuliną NPH. Wyniki dla docelowej populacji z badania LEAD 5 zostały dostarczone przez Wnioskodawcę (w oparciu o Karty Obserwacji Klinicznych).

Przyjęto dożywotni (40-letni) horyzont czasowy.

Liraglutyd porównywano z 2 komparatorami: insuliną NPH i długodziałającymi analogami insuliny (patrz rozdz. 1). Analizowane leki stosowane były przez okres 5 lat. Potym okresie u wszystkich chorych następowała intensyfikacja terapii (insulinoterapia w dawce 40 IU/d).

Ze względu na przewidywane przeważające zużycie liraglutytu w dawce 1,2 mg/d w porównaniu z liraglutydem w dawce 1,8 mg/d, co jest zgodne z NICE (min. 90% pacjentów stosujących dawkę 1,2 mg/d),<sup>9</sup> w niniejszym raporcie w ramach analizy podstawowej analizowano liraglutyd w dawce 1,2 mg/d, a wyniki dla liraglutytu w dawce 1,8 mg/d przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

Charakterystyka populacji wejściowej oraz wskaźniki skuteczności zostały przyjęte z badania klinicznego. Parametry dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały przyjęte zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu CORE. Parametry kosztowe oszacowano specyficznym dla polskiego systemu ochrony zdrowia (opracowanie własne).

[Redacted text block]

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują, że [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

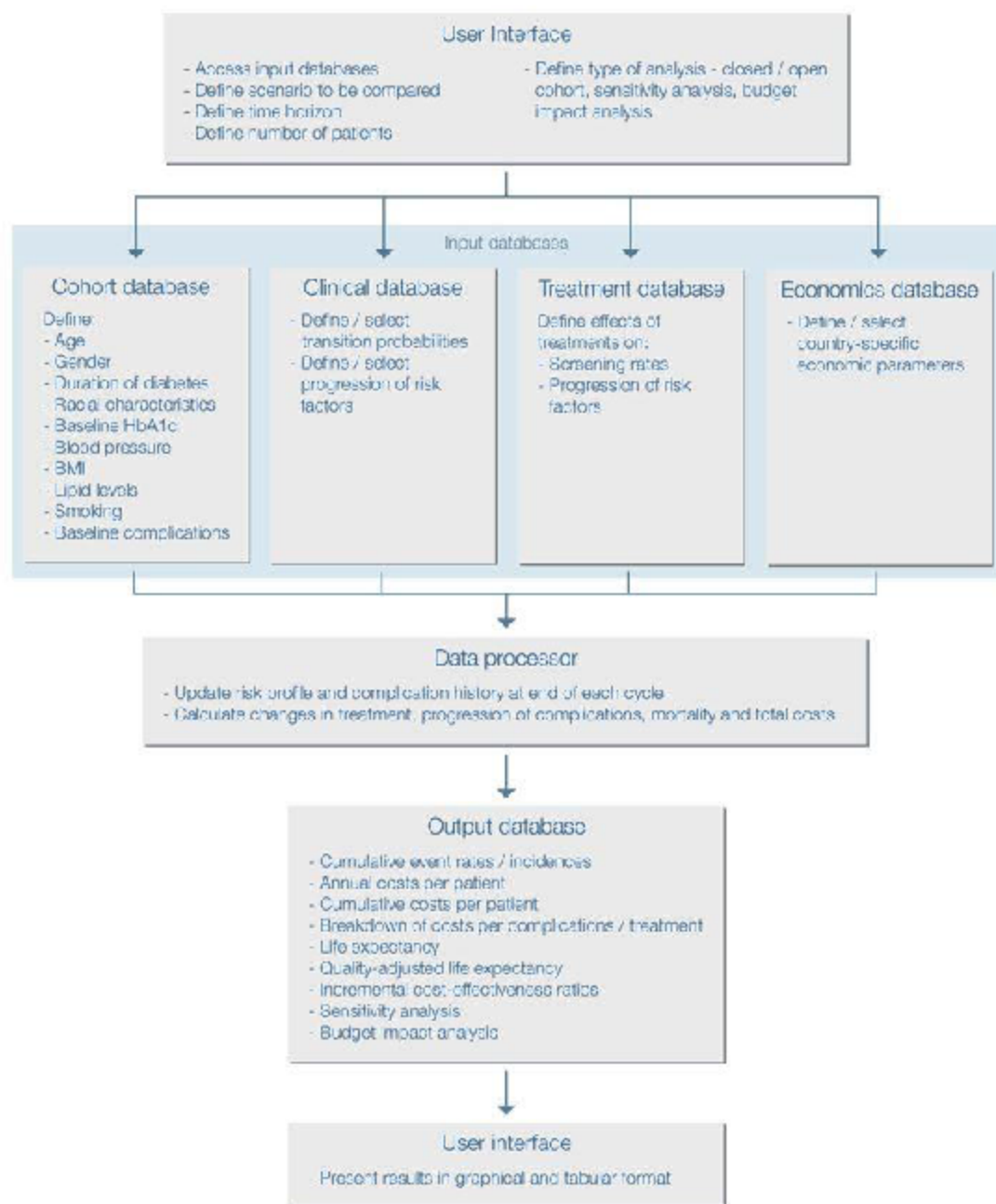
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]					



## Aneksy

### Aneks 1. Struktura modelu CORE

Ryc. 35. Struktura modelu CORE.



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

## Aneks 2. Populacja – charakterystyki

Tab. 62. Charakterystyka subpopulacji chorych z badania LEAD 5 z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>.

Charakterystyka	Średnie wartości	SD	Źródło
Dane demograficzne pacjentów			
Wiek początkowy, lata	█	█	█
Okres trwania cukrzycy, lata	█	█	█
Stosunek mężczyzn do kobiet	█		█
Podstawowe czynniki ryzyka			
HbA <sub>1c</sub> %	█	█	█
SBP, mmHg	█	█	█
T-CHOL, mg/dl	█	█	█
HDL, mg/dl	█	█	█
LDL, mg/dl	█	█	█
TRIG, mg/dl	█	█	█
BMI, kg/m <sup>2</sup>	█	█	█
Stosunek palaczy do niepalących	█		█
Liczba papierosów na dzień	█		█
Spożycie alkoholu, Oz/tydzień	█		█
Rasa			
Kaukaska	█		█
Afroamerykanie	█		█
Azjaci/mieszkańcy wysp Pacyfiku	█		█

Charakterystyka	Średnie wartości	SD	Źródło
<b>Powikłania sercowo-naczyniowe</b>			
Odsetek pacjentów z zawałem mięśnia sercowego	█		█
Odsetek pacjentów z chorobą wieńcową	█		█
Odsetek pacjentów z chorobą naczyń obwodowych	█		█
Odsetek pacjentów z udarem	█		█
Odsetek pacjentów z niewydolnością serca	█		█
Odsetek pacjentów z migotaniem przedsionków	█		█
Odsetek pacjentów z przerostem lewej komory serca	█		█
<b>Powikłania nefropatyczne</b>			
Odsetek pacjentów z mikroalbuminurią	█		█
Odsetek pacjentów z ciężką proteinurią	█		█
Odsetek pacjentów z krańcowym stadium choroby nerek	█		█
<b>Powikłania retinopatyczne</b>			
Odsetek pacjentów z retinopatią nieproliferacyjną (BDR)	█		█
Odsetek pacjentów z retinopatią proliferacyjną (PDR)	█		█
Odsetek pacjentów, którzy utracili wzrok (SVL)	█		█
<b>Obrzęk plamki żółtej</b>			
Odsetek pacjentów z obrzękiem plamki żółtej	█		█
<b>Zaćma</b>			
Odsetek pacjentów z zaćmą	█		█
<b>Stopa cukrzycowa</b>			
Odsetek pacjentów z niezakażonym owrzodzeniem	█		█
Odsetek pacjentów z zakażonym owrzodzeniem	█		█





Charakterystyka	Średnie wartości	SD	Źródło
Obrzęk płamki żółtej			
Odsetek pacjentów z obrzękiem płamki żółtej	■		■
Zaćma			
Odsetek pacjentów z zaćmą	■		■
Stopa cukrzycowa			
Odsetek pacjentów z nie zakażonym owrzodzeniem	■		■
Odsetek pacjentów z zakażonym owrzodzeniem	■		■
Odsetek pacjentów z wyleczonym owrzodzeniem	■		■
Odsetek pacjentów po amputacji	■		■
Neuropatia			
Odsetek pacjentów z neuropatią	■		■
Depresja			
Odsetek pacjentów z depresją	■		■

Źródło: tabela 16 w rozdz. 7.2.6 z raportu Novo Nordisk złożonego do NICE<sup>33</sup> oraz dane wewnętrzne Wnioskodawcy dla poszczególnych powikłań dla badania LEAD 5.

### Aneks 3. Roczna utrata użyteczności związana z leczeniem

Tab. 64. Roczna utrata użyteczności związana z leczeniem. Badanie LEAD 5, subpopulacja chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>.

Terapia podstawowa	LIR 1,2 mg	LIR 1,8 mg	GLA/LAA/NPH*
Zmiana BMI, kg/m <sup>2</sup>	████	████	████
Wartość BMI przed leczeniem, kg/m <sup>2</sup>	████	████	████
Wartość BMI po leczeniu, kg/m <sup>2</sup>	████	████	████
Różnice względem BMI=25	████	████	████
Utrata użyteczność na każdą jednostkę BMI powyżej 25 (Lee 2005 <sup>37</sup> )	████	████	████
Łączna utrata użyteczności	████	████	████
Intensyfikacja leczenia (LEAD5, GLA)	LIR 1,2 mg	LIR 1,8 mg	GLA/LAA/NPH*
Zmiana BMI, kg/m <sup>2</sup>	████	████	████
Wartość BMI przed leczeniem, kg/m <sup>2</sup>	████	████	████
Wartość BMI po leczeniu, kg/m <sup>2</sup>	████	████	████
Różnice względem BMI=25	████	████	████
Utrata użyteczność na każdą jednostkę BMI powyżej 25 (Lee 2005 <sup>37</sup> )	████	████	████
Łączna utrata użyteczności	████	████	████

Szacowanie przy założeniu średniego wzrostu na poziomie 1,7 m; \* dla NPH i LAA przyjęto jak dla GLA zakładając podobny wpływ na masę ciała insulin; \*\* założono, że po przejściu z LAA/NPH na NPH nie powinno być wpływu na masę ciała.

**Tab. 65. Roczna utrata użyteczności z wiązana z leczeniem. Badanie LEAD 5, populacja całkowita.**

Terapia podstawowa	LIR 1,2 mg	LIR 1,8 mg	GLA/LAA/NPH*
Zmiana masy ciała, kg	■	■	■
Zmiana BMI, kg/m <sup>2</sup>	■	■	■
Wartość BMI przed leczeniem, kg/m <sup>2</sup>	■	■	■
Wartość BMI po leczeniu, kg/m <sup>2</sup>	■	■	■
Różnice względem BMI=25	■	■	■
Utrata użyteczności na każdą jednostkę BMI powyżej 25 (Lee 2005 <sup>37</sup> )	■	■	■
Łączna utrata użyteczności	■	■	■
Intensyfikacja leczenia (LEAD5, GLA)	LIR 1,2 mg	LIR 1,8 mg	GLA/LAA/NPH*
Zmiana BMI, kg/m <sup>2</sup>	■	■	■
Wartość BMI przed leczeniem, kg/m <sup>2</sup>	■	■	■
Wartość BMI po leczeniu, kg/m <sup>2</sup>	■	■	■
Różnice względem BMI=25	■	■	■
Utrata użyteczności na każdą jednostkę BMI powyżej 25 (Lee 2005 <sup>37</sup> )	■	■	■
Łączna utrata użyteczności	■	■	■

Szacowanie przy założeniu średniego wzrostu na poziomie 1,7 m; \* dla NPH i LAA przyjęto jak dla GLA zakładając podobny wpływ na masę ciała insuliny; \*\* założono, że po przejściu z LAA/NPH na NPH nie powinno być wpływu na masę ciała.



## Aneks 4. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy

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

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	NICE 2009	National Institute of Health and Clinical Excellence. Single Technology Appraisal (STA) Submission. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. 2009.
2	Aberdeen HTA Group 2011	Shyangdan D, Cummins E, Royle P, Waugh N. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. Health Technol Assess. 2011 May;15 Suppl 1:77-86.
3	Aberdeen HTA Group 2009	Cummins C, Royle P, Shyangdan D, Waugh N. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes: a single technology appraisal. Aberdeen HTA Group, 2009.
4	SMC 2007	NHS Scotland, Scottish Medicines Consortium. New Product Assessment Form. Liraglutide. 2007.
5	Skovgaard 2015	Skovgaard R, Jon Ploug U, Hunt B, Valentine WJ. Evaluating the Cost of Bringing People with Type 2 Diabetes Mellitus to Multiple Targets of Treatment in Canada. Clin Ther. 2015 Aug;37(8):1677-88.

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

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	National Horizon Scanning Centre. Liraglutide (NN-2211) for type 2 diabetes: horizon scanning technology. 2007.	Brak danych kosztowych dla liraglutylu
2	Schoffski O, Mentrup S, Lund N, Pfutzner A. Liraglutide: A cost-benefit analysis. Diabetes, Stoffwechsel und Herz 2010;19(3):177-84.	Brak dostępu do pełnego tekstu
3	Baptista A, Teixeira I, Romano S, Carneiro AV, Perelman J. The place of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of diabetes type 2: a systematic review of cost-effectiveness studies. Eur J Health Econ. 2016 Oct 17. [Epub ahead of print]	Niewłaściwy komparator

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

Tab. 68. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

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

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

**Tab. 69. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.**

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

Prace uwzględnione w raporcie Aestim o – patrz rozdz. 1.3.8.3 Użyteczności stanów zdrowia w raporcie Aestim o.<sup>73</sup>

## Aneks 6. Deterministyczna analiza wrażliwości - scenariusze

Tab. 70. Scenariusze analizy wrażliwości: liraglutyd vs insulina NPH.\*\*

Scenariusz	Populacja	Wyniki zdrowotne	Użyteczność	Czas do zmiany leczenia	Koszty terapii	Koszty leczenia powikłań	Dyskontowanie wyników zdr./kosztów	Horyzont czasowy
Analiza podstawowa (BC)	rozd. 7.2.1, Tab. 62 (chorzy z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> )	rozd. 7.2.2, Tab. 6 (ramię LIR 1,2 mg i NPH), Tab. 8 (intensyfikacja terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9	5 lat	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 (LIR 1,2 mg, NPH oraz insuliny*)	rozd. 7.2.4.2, Tab. 13	3,5%/5%	40 lat
LIR 1,2 mg (cała populacja) (SA1)	rozd. 7.2.1, Tab. 63 (populacja nieograniczona BMI)	rozd. 7.2.2, <b>Tab. 7</b> (ramię LIR 1,2 mg i NPH), Tab. 8 (intensyfikacja terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9	5 lat	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 (LIR 1,2 mg, NPH oraz insuliny*)	rozd. 7.2.4.2, Tab. 13	3,5%/5%	40 lat
LIR 1,8 mg (SA2)	rozd. 7.2.1, Tab. 62 (chorzy z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> )	rozd. 7.2.2, Tab. 6 (ramię <b>LIR 1,8 mg</b> i NPH), Tab. 8 (intensyfikacja terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9	5 lat	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 ( <b>LIR 1,8 mg</b> , NPH oraz insuliny*)	rozd. 7.2.4.2, Tab. 13	3,5%/5%	40 lat
Czas do zmiany leczenia 2 lata (SA3)	rozd. 7.2.1, Tab. 62 (chorzy z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> )	rozd. 7.2.2, Tab. 6 (ramię LIR 1,2 mg i NPH), Tab. 8 (intensyfikacja terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9	2 lata	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 (LIR 1,2 mg, NPH oraz insuliny*)	rozd. 7.2.4.2, Tab. 13	3,5%/5%	40 lat

Scenariusz	Populacja	Wyniki zdrowotne	Użyteczność	Czas do zmiany leczenia	Koszty terapii	Koszty leczenia powikłań	Dyskontowanie wyników zdr./kosztów	Horyzont czasowy
Koszty powikłań +10% (SA4)	rozd. 7.2.1, Tab. 62 (chorzy z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> )	rozd. 7.2.2, Tab. 6 (ramię LIR 1,2 mg i NPH), Tab. 8 (intensyfikacja terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9	5 lat	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 (LIR 1,2 mg, NPH oraz insuliny*)	rozd. 7.5.1, <b>Tab. 28</b>	3,5%/5%	40 lat
Koszty powikłań -10% (SA5)	rozd. 7.2.1, Tab. 62 (chorzy z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> )	rozd. 7.2.2, Tab. 6 (ramię LIR 1,2 mg i NPH), Tab. 8 (intensyfikacja terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9	5 lat	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 (LIR 1,2 mg, NPH oraz insuliny*)	rozd. 7.5.1, <b>Tab. 28</b>	3,5%/5%	40 lat
Dyskontowanie 0%/0% (SA6)	rozd. 7.2.1, Tab. 62 (chorzy z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> )	rozd. 7.2.2, Tab. 6 (ramię LIR 1,2 mg i NPH), Tab. 8 (intensyfikacja terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9	5 lat	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 (LIR 1,2 mg, NPH oraz insuliny*)	rozd. 7.2.4.2, Tab. 135	0%/0%	40 lat
Brak rocznej utraty użyteczności związanej z leczeniem (SA7)	rozd. 7.2.1, Tab. 62 (chorzy z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> )	rozd. 7.2.2, Tab. 6 (ramię LIR 1,2 mg i NPH), <b>brak rocznej utraty użyteczności</b> (dla LIR 1,2 mg, NPH i intensyfikacji terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9	5 lat	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 (LIR 1,2 mg, NPH oraz insuliny*)	rozd. 7.2.4.2, Tab. 13	3,5%/5%	40 lat
Zestaw użyteczności w przeglądzie Beaudet 2014 (SA8)	rozd. 7.2.1, Tab. 62 (chorzy z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> )	rozd. 7.2.2, Tab. 6 (ramię LIR 1,2 mg i NPH), Tab. 8 (intensyfikacja terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9 ( <b>Beaudet 2014</b> )	5 lat	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 (LIR 1,2 mg, NPH oraz insuliny*)	rozd. 7.2.4.2, Tab. 13	3,5%/5%	40 lat

Scenariusz	Populacja	Wyniki zdrowotne	Użyteczność	Czas do zmiany leczenia	Koszty terapii	Koszty leczenia powikłań	Dyskontowanie wyników zdr./kosztów	Horyzont czasowy
Horyzont czasowy 20 lat (SA9)	rozd. 7.2.1, Tab. 62 (chorzy z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> )	rozd. 7.2.2, Tab. 6 (ramię LIR 1,2 mg i NPH), Tab. 8 (intensyfikacja terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9	5 lat	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 (LIR 1,2 mg, NPH oraz insuliny*)	rozd. 7.2.4.2, Tab. 13	3,5%/5%	20 lat

\* koszt intensyfikacji terapii (tj. po 5 latach stosowania analizowanej terapii); \*\* różnicą w stosunku do porównania liraglutylu z długodziałającymi analogami insuliny dotyczy jedynie kosztów terapii (ze względu na odmienny koszt zakupu LAA i NPH).

**Tab. 71. Scenariusze analizy wrażliwości: liraglutyd vs długo działające analogi insuliny.**

Scenariusz	Populacja	Wyniki zdrowotne	Użyteczność	Czas do zmiany leczenia	Koszty terapii	Koszty leczenia powikłań	Dyskontowanie wyników zdr./kosztów	Horyzont czasowy
Analiza podstawowa (BC)	rozd. 7.2.1, Tab. 62 (chorzy z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> )	rozd. 7.2.2, Tab. 6 (ramię LIR 1,2 mg i LAA), Tab. 8 (intensyfikacja terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9	5 lat	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 (LIR 1,2 mg, LAA oraz insuliny*)	rozd. 7.2.4.2, Tab. 13	3,5%/5%	40 lat
LIR 1,2 mg (cała populacja) (SA1)	rozd. 7.2.1, Tab. 63 (populacja nieograniczona BMI)	rozd. 7.2.2, <b>Tab. 7</b> (ramię LIR 1,2 mg i LAA), Tab. 8 (intensyfikacja terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9	5 lat	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 (LIR 1,2 mg, LAA oraz insuliny*)	rozd. 7.2.4.2, Tab. 13	3,5%/5%	40 lat

Scenariusz	Populacja	Wyniki zdrowotne	Użyteczność	Czas do zmiany leczenia	Koszty terapii	Koszty leczenia powikłań	Dyskontowanie wyników zdr./kosztów	Horyzont czasowy
LIR 1,8 mg (SA2)	rozd. 7.2.1, Tab. 62 (chorzy z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> )	rozd. 7.2.2, Tab. 6 (ramię LIR <b>1,8 mg</b> i LAA), Tab. 8 (intensyfikacja terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9	5 lat	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 (LIR <b>1,8 mg</b> , LAA oraz insuliny*)	rozd. 7.2.4.2, Tab. 13	3,5%/5%	40 lat
Czas do zmiany leczenia 2 lata (SA3)	rozd. 7.2.1, Tab. 62 (chorzy z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> )	rozd. 7.2.2, Tab. 6 (ramię LIR 1,2 mg i LAA), Tab. 8 (intensyfikacja terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9	2 lata	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 (LIR 1,2 mg, LAA oraz insuliny*)	rozd. 7.2.4.2, Tab. 13	3,5%/5%	40 lat
Koszty powikłań +10% (SA3)	rozd. 7.2.1, Tab. 62 (chorzy z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> )	rozd. 7.2.2, Tab. 6 (ramię LIR 1,2 mg i LAA), Tab. 8 (intensyfikacja terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9	5 lat	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 (LIR 1,2 mg, LAA oraz insuliny*)	rozd. 7.5.1, <b>Tab. 28</b>	3,5%/5%	40 lat
Koszty powikłań -10% (SA4)	rozd. 7.2.1, Tab. 62 (chorzy z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> )	rozd. 7.2.2, Tab. 6 (ramię LIR 1,2 mg i LAA), Tab. 8 (intensyfikacja terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9	5 lat	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 (LIR 1,2 mg, LAA oraz insuliny*)	rozd. 7.5.1, <b>Tab. 28</b>	3,5%/5%	40 lat
Dyskontowanie 0%/0% (SA5)	rozd. 7.2.1 Tab. 62 (chorzy z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> )	rozd. 7.2.2, Tab. 6 (ramię LIR 1,2 mg i LAA), Tab. 8 (intensyfikacja terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9	5 lat	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 (LIR 1,2 mg, LAA oraz insuliny*)	rozd. 7.2.4.2, Tab. 13	0%/0%	40 lat



Scenariusz	Populacja	Wyniki zdrowotne	Użyteczność	Czas do zmiany leczenia	Koszty terapii	Koszty leczenia powikłań	Dyskontowanie wyników zdr./kosztów	Horyzont czasowy
Brak rocznej utraty użyteczności związanej z leczeniem (SA6)	rozd. 7.2.1, Tab. 62 (chorzy z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> )	rozd. 7.2.2, Tab. 6 (ramię LIR 1,2 mg i LAA), <b>brak rocznej utraty użyteczności</b> (dla LIR 1,2 mg, LAA i intensyfikacji terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9	5 lat	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 (LIR 1,2 mg, LAA oraz insuliny*)	rozd. 7.2.4.2, Tab. 13	3,5%/5%	40 lat
Zestaw użyteczności w przeglądzie Beaudet 2014 (SA7)	rozd. 7.2.1, Tab. 62 (chorzy z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> )	rozd. 7.2.2, Tab. 6 (ramię LIR 1,2 mg i LAA), Tab. 8 (intensyfikacja terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9 ( <b>Beaudet 2014</b> )	5 lat	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 (LIR 1,2 mg, LAA oraz insuliny*)	rozd. 7.2.4.2, Tab. 13	3,5%/5%	40 lat
Horyzont czasowy 20 lat (SA8)	rozd. 7.2.1, Tab. 62 (chorzy z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> )	rozd. 7.2.2, Tab. 6 (ramię LIR 1,2 mg i LAA), Tab. 8 (intensyfikacja terapii)	rozd. 7.2.3, Tab. 9	5 lat	rozd. 7.2.4.1, Tab. 11 (LIR 1,2 mg, LAA oraz insuliny*)	rozd. 7.2.4.2, Tab. 13	3,5%/5%	20 lat

\* koszt intensyfikacji terapii (tj. po 5 latach stosowania analizowanej terapii).

## Aneks 7. Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>2</sup>

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	[REDACTED]	tak
	b) analizę wrażliwości,	[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 4. Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	[REDACTED]	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	[REDACTED]	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	[REDACTED]	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	[REDACTED]	tak

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
o szacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikające go z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	[redacted]	tak
o szacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy.	[redacted]	tak
z zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.	Aneks 2. Populacja - charakterystyki (populacja, Tab. 62, Tab. 63), 7.2.2 (wyniki zdrowotne, Tab. 6, Tab. 7, Tab. 8), 7.2.3 (użyteczność, Tab. 9), 7.2.4 (parametry kosztowe, Tab. 11, Tab. 13), 7.5 i Aneks 6. Deterministyczna analiza wrażliwości - scenariusze (analiza wrażliwości, Tab. 28 oraz Tab. 70 i Tab. 71)	tak; parametry skuteczności przedstawiono oddzielnie w różnych tabelach ze względu na ich zróżnicowanie
wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.	4 (perspektywa), 5 (horyzont czasowy), 7.1 (ogólne), 7.2.1 (populacja), 7.2.2 i 7.2.3 (parametry kliniczne - wyniki zdrowotne i użyteczność), 7.2.4 (parametry kosztowe), 7.3 (dyskontowanie), 7.5 (analiza wrażliwości), 7.6 (analiza 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 wnioskowanej 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

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
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: [redacted] [redacted]	■ ■	■ ■
6 Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotyczącymi 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 finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
o 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
o 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
7 Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	7.3, 8, 9	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania



















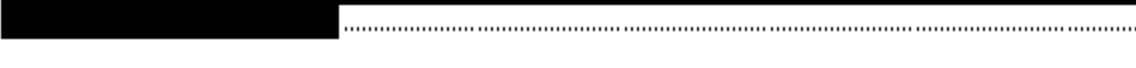
Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
8	Czy jeżeli w wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	7.4.2, Aneks 5. Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - spis badań włączonych do analizy i wykluczonych z analizy	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.5	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.5	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	██████████ ██████████	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 8, 9	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 8, 9	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzontie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerynd 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?	7.4.1.1, 7.4.1.2, 7.4.2.1, 7.4.2.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jego 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 tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO. ....	18
.....	21
.....	21
.....	21
Tab. 5. Algorytm leczenia w badaniu LEAD 5.....	29
Tab. 6. Wyniki porównania skuteczności liraglutytu i insuliny glargine/analogów długodziałających insuliny/insuliny NPH w subpopulacji chorych z BMI≥35 kg/m <sup>2</sup> (badanie LEAD 5). ....	40
Tab. 7. Wyniki porównania skuteczności liraglutytu i insuliny glargine/analogów długodziałających insuliny/insuliny NPH w całkowitej populacji chorych z badania LEAD 5. .....	40
Tab. 8. Łączna utrata użyteczności dla insuliny w przypadku intensyfikacji terapii po 5 latach. ....	41
Tab. 9. Wejściowe wartości użyteczności stanów zdrowotnych w modelu. ....	42
Tab. 10. Koszt leków przeciwcukrzycowych i igieł oraz pasków i nakłuwaczy do oznaczania stężenia glukozy we krwi wykorzystanych w niniejszej analizie (PLN). ....	46
Tab. 11. Roczny koszt liraglutytu, komparatorów i intensywnej insulinoterapii wraz z leczeniem skojarzonym, igłami oraz paskami i nakłuwaczami do oznaczania stężenia glukozy we krwi (PLN). ....	47
.....	48
Tab. 13. Łączny koszt leczenia powikłań cukrzycowych. ....	49
Tab. 14. Współczynniki R <sup>2</sup> w ramach przeprowadzonych walidacji w 2004 i 2013 r. ....	53
Tab. 15. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania liraglutytu w systemie bazy MEDLINE ( <i>PubMed</i> ) do dnia 28.03.2017 r. ....	55
Tab. 16. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania liraglutytu w systemie bazy EMBASE do dnia 28.03.2017 r. ....	55
Tab. 17. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania liraglutytu w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 28.03.2017 r. ....	56
Tab. 18. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania liraglutytu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> do dnia 28.03.2017 r. ....	56
Tab. 19. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących stosowania liraglutytu w systemie bazy <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> do dnia 28.03.2017 r. ....	56
Tab. 20. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych dla liraglutytu w porównaniu do insuliny NPH lub długodziałających analogów insuliny (insuliny glargine, insuliny detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2. ....	60
Tab. 21. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE ( <i>PubMed</i> ) do dnia 22.03.2017 r. ....	61
Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE do dnia 22.03.2017 r. ....	62
Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> do dnia 22.03.2017 r. ....	62

Tab. 24. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia .....	67
Tab. 25. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia cd. .....	69
Tab. 26. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia cd2. ....	71
Tab. 27. Preferowane wartości użyteczności związane z powikłaniami cukrzycy typu 2 na podstawie Beaudet 2014. ....	73
Tab. 28. Zmiana łącznych kosztów leczenia powikłań cukrzycowych – analiza wrażliwości.....	76
 .....	81
 .....	83
 .....	85
 .....	87
 .....	91
 .....	92
 .....	94
 .....	95
 .....	96
 .....	97
 .....	99
 .....	101
 .....	105
 .....	106
 .....	108
 .....	109
 .....	110
 .....	112
 .....	114



	116
	120
	121
	123
	124
	124
	126
	128
	130
	134
	135
	137
	138
	152

Tab. 62. Charakterystyka subpopulacji chorych z badania LEAD 5 z BMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> .....	154
Tab. 63. Charakterystyka populacji całkowitej z badania LEAD 5. ....	156
Tab. 64. Roczna utrata użyteczności związana z leczeniem. Badanie LEAD 5, subpopulacja chorych z BMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> . ....	159
Tab. 65. Roczna utrata użyteczności związana z leczeniem. Badanie LEAD 5, populacja całkowita. ....	160
Tab. 66. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. ....	161
Tab. 67. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. ....	161
Tab. 68. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. ....	162
Tab. 69. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. ....	164
Tab. 70. Scenariusze analizy wrażliwości: liraglutyd vs insulina NPH.** .....	165
Tab. 71. Scenariusze analizy wrażliwości: liraglutyd vs długodziałające analogi insuliny. ....	167

## Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu CORE.....	35
Ryc. 2. Wykres rozrzutu wyników obserwowanych vs przewidywane w modelu we wszystkich symulacjach walidacyjnych zewnętrznych (współczynnik $R^2=0,90$ ).....	54
	82
	84
	85
	86
	88
	89
	92
	93
	96
	98
	99
	100
	102
	103
	106
	107
	111
	113
	114
	115

[Redacted]	117
[Redacted]	118
[Redacted]	121
[Redacted]	122
[Redacted]	125
[Redacted]	127
[Redacted]	128
[Redacted]	129
[Redacted]	131
[Redacted]	132
[Redacted]	135
[Redacted]	136
Ryc. 35. Struktura modelu CORE .....	153

---

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</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 15.03.2017 r.]

<sup>2</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 04.04.2017 r.]

<sup>3</sup> Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia kliniczna 2017, tom 3, Suplement A.

<sup>4</sup> ██████████ Liraglutyd (Victoza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, kwiecień 2017.

<sup>5</sup> ██████████. Liraglutyd (Victoza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza kliniczna. Warszawa, kwiecień 2017.

<sup>6</sup> Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S. Liraglutide versus insulin glargine as add-on to metformin and a sulphonylurea in type 2 diabetes. A randomized controlled trial (LEAD+5 met + SU). Diabetologia 2009.

<sup>7</sup> Nathan DM. Clinical practice. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2002;347:1342-9.

<sup>8</sup> ██████████ Liraglutyd (Victoza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, kwiecień 2017.

<sup>9</sup> NICE technology appraisal guidance 203. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. [http://www.sefap.it/servizi\\_lineeguida\\_201011/51259.pdf](http://www.sefap.it/servizi_lineeguida_201011/51259.pdf) [dostęp 04.04.2017 r.]

<sup>10</sup> ██████████ CORE DIABETES MODEL. Polskie dane kosztowe. Aktualizacja 2016. Warszawa, kwiecień 2017.

<sup>11</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego: Victoza®. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001026/WC500050017.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf) [dostęp 05.04.2017 r.]

<sup>12</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne-1/obwieszczenie-z-dnia-23-lutego-2017-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych>

specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2017-r/ [dostęp 26.02.2017 r.]

<sup>13</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. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 24.03.2017 r.]

<sup>14</sup> Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. Warszawa, dnia 9 września 2016 r. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20160001456&min=1> [dostęp 04.01.2017 r.]

<sup>15</sup> IMS CORE Diabetes Model. <http://www.core-diabetes.com/login.asp> [dostęp 05.04.2017 r.]

<sup>16</sup> Brändle M, Herman WH. The CORE Diabetes Model. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1-3.

<sup>17</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>18</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>19</sup> Smith I. New Product Assessment Form. Liraglutide. SMC 2007.

<sup>20</sup> Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52(10):2046-55.

<sup>21</sup> Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22.

<sup>22</sup> Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia. Przeciętne dalsze trwania życia w latach 1950-2015. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [dostęp 20.03.2017 r.]

<sup>23</sup> Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374:39-47.

<sup>24</sup> Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B. LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473-81.

<sup>25</sup> Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009;26:268-78.

- <sup>26</sup> Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabet Care* 2009;32:84-90.
- <sup>27</sup> Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L. LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diab Care* 2009;32:1224-30.
- <sup>28</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-grudzień 2016). <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp 31.03.2017 r.]
- <sup>29</sup> ATC/DDD Index 2017. WHO. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [dostęp 20.03.2017 r.]
- <sup>30</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>31</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>32</sup> Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R; ATLANTUS Study Group. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care*. 2005 Jun;28(6):1282-8.
- <sup>33</sup> National Institute of Health and Clinical Excellence. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. Single Technology Appraisal (STA) Submission. Prepared by Novo Nordisk Ltd. 5<sup>th</sup> October 2009. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta203/documents/novo-nordisk2> [dostęp 04.04.2017 r.].
- <sup>34</sup> Novo Nordisk reply to NICE liraglutide questions.
- <sup>35</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>36</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 $\geq$ 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 24.03.2017 r.]
- <sup>37</sup> Lee AJ, Morgan CL, Morrissey M, Wittrup-Jensen KU, Kennedy-Martin T, Currie CJ. Evaluation of the association between the EQ-5D (health-related utility) and body mass index (obesity) in hospital-treated people with Type 1 diabetes, Type 2 diabetes and with no diagnosed diabetes. *Diabet Med*. 2005 Nov;22(11):1482-6.

- <sup>38</sup> Tengs TO, Wallace A. One thousand health-related quality-of-life estimates. *Med. Care* 2000;38:583-637.
- <sup>39</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>40</sup> Sharma S, Oliver-Fernandez A, Bakal J, Hollands H, Brown GC, Brown MM. Utilities associated with diabetic retinopathy: results from a Canadian sample. *Br J Ophthalmol* 2003 Mar;87(3):259-61.
- <sup>41</sup> Lloyd A, Nafees B, Gavriel S, Rousculp MD, Boye KS, Ahmad A. Health utility values associated with diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2008 May;25(5):618-24.
- <sup>42</sup> Hopkins RB, Tarride JE, Bowen J, Blackhouse G, O'Reilly D, Campbell K, et al. Cost-effectiveness of reducing wait times for cataract surgery in Ontario. *Can J Ophthalmol* 2008 Apr;43(2):213-7.
- <sup>43</sup> Redekop WK, Stolk EA, Kok E, Lovas K, Kalo Z, Busschbach JJ. Diabetic foot ulcers and amputations: estimates of health utility for use in cost-effectiveness analyses of new treatments. *Diabetes Metab* 2004 Dec;30(6):549-56.
- <sup>44</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>45</sup> Evans M, Khunti K, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Gundgaard J, Bøgelund M, Harris S. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health Qual Life Outcomes*. 2013 Jun 3;11:90. doi: 10.1186/1477-7525-11-90.
- <sup>46</sup> Marrett E, Radican L, Davies MJ, Zhang Q. Assessment of severity and frequency of self-reported hypoglycemia on quality of life in patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents: A survey study. *BMC Res Notes*. 2011 Jul 21;4:251.
- <sup>47</sup> Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, Wilson DH. Diabetes, depression, and quality of life: a population study. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1066-70.
- <sup>48</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/> [dostęp 31.04.2017 r.].
- <sup>49</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [dostęp 31.04.2017 r.].
- <sup>50</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>51</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>52</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>53</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>54</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>55</sup> ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1575-85.
- <sup>56</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 (addition-neurope): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;378(9786):156-67.
- <sup>57</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>58</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>59</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>60</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>61</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>62</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>63</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>64</sup> Cost-Effectiveness Analysis Registry. CEAR. <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/Home.aspx> [dostęp 21.03.2017 r.]
- <sup>65</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [dostęp 31.04.2017 r.].
- <sup>66</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896-900.



- <sup>67</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009;6(7).
- <sup>68</sup> National Institute of Health and Clinical Excellence. Single Technology Appraisal (STA) Submission. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. 2009.
- <sup>69</sup> Cummins C, Royle P, Shyangdan D, Waugh N. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes: a single technology appraisal. Aberdeen HTA Group, 2009.
- <sup>70</sup> Shyangdan D, Cummins E, Royle P, Waugh N. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Health Technol Assess*. 2011 May;15 Suppl 1:77-86.
- <sup>71</sup> NHS Scotland. Scottish Medicines Consortium. New Product Assessment Form. Liraglutide. 2007.
- <sup>72</sup> Skovgaard R, Jon Ploug U, Hunt B, Valentine WJ. Evaluating the Cost of Bringing People with Type 2 Diabetes Mellitus to Multiple Targets of Treatment in Canada. *Clin Ther*. 2015 Aug;37(8):1677-88.
- <sup>73</sup> Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.1. Kraków 2014. [http://bipold.actm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/176/AW/AW\\_3\\_AE\\_Levemir\\_2014.09.05.pdf](http://bipold.actm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AW/AW_3_AE_Levemir_2014.09.05.pdf) [dostęp 21.03.2017 r.]
- <sup>74</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>75</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>76</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>77</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>78</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>79</sup> Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html> [dostęp 24.03.2017 r.]
- <sup>80</sup> Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małeckie 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>81</sup> Lee WC, Conner C, Hammer M. Results of a model analysis of the cost-effectiveness of liraglutide versus exenatide added to metformin, glimepiride, or both for the treatment of type 2 diabetes in the United States. *Clin Ther*. 2010 Sep;32(10):1756-67.
-

<sup>82</sup> Valentine WJ, Palmer AJ, Lammert M, Langer J, Brändle M. Evaluating the long-term cost-effectiveness of liraglutide versus exenatide BID in patients with type 2 diabetes who fail to improve with oral antidiabetic agents. *Clin Ther*. 2011 Nov;33(11):1698-712.

<sup>83</sup> World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> [dostęp 05.04.2017 r.].